

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

# PEDIATRIE

ediția a II-a

*Sub redacția*  
*prof. universitar Ninel Revenco*

**Chișinău 2020**

CZU 616-053.2(075.8)

P 48

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Manualul „Pediatrie, Ediția a II-a” a fost discutat și aprobat la ședința Departamentului Pediatrie (proces-verbal nr. 4 din 28.09.2020), la Comisia metodică de profil „Pediatrie și neonatologie” a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 4 din 12.10.2020) și la Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 2 din 17.12.2020) și recomandat pentru editare.

### **Recenzenți**

Mihai-Leonida Neamțu, doctor în medicină, profesor universitar, facultatea Medicină, Universitatea ”Lucian Blaga”, Sibiu, România

Maria Stamatin, doctor în medicină, profesor universitar, Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina de Neonatologie, UMF ”Grigore T.Popa”, Iași, România

**Redactor** – Ala Rusnac

**Tehnoredactor** – Angela Cracea

### **Colectivul de autori:**

*profesori universitari:*

Revenco Ninel, Țurea Valentin, Ciuntu Angela, Hadjiu Svetlana, Palii Ina, Șciuca Svetlana, Donos Ala, Raba Tatiana, Stasii Ecatrina, Crivceanski Larisa, Andrieș Lucia

*conferențieri universitari:*

Șoitu Marcela, Eșanu Galina, Holban Ala, Buga Olga, Turcu Oxana, Rotari Adrian, Sprincean Mariana, Bologa-Gasnaș Ludmila, Martalog Petru, Beniș Svetlana, Gorbunov Galina, Mătrăgună Nelea, Romanciuc Lilia, Stamati Adela, Cracea Angela

*asistenți universitari:*

Pîrțu Lucia, Eremciuc Rodica, Gaidarji Olga

### **DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

**Pediatrie** / Revenco Ninel, Țurea Valentin, Ciuntu Angela [et al.] ; sub redacția: Ninel Revenco ; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Ed. a 2-a. – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. “Reclama”). – 1064 p. : fig., tab.

100 ex.

ISBN 978-9975-58-240-7.

616-053.2(075.8)

P 48

# LISTA AUTORILOR

**Revenco Ninel**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Țurea Valentin**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Ciuntu Angela**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Hadjiu Svetlana**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Palii Ina**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Șciuca Svetlana**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Donos Ala**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Raba Tatiana**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Stasii Ecatrina**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Crivceanschi Larisa**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Andrieș Lucia**, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale

**Șoitu Marcela**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Eșanu Galina**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Holban Ala**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Buga Olga**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Turcu Oxana**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Rotari Adrian**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Sprincean Mariana**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Bologa-Gasnaș Ludmila**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Martalog Petru**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Beniș Svetlana**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Gorbunov Galina**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Mătrăgună Nelea**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Romanciuc Lilia**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Stamati Adela**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Cracea Angela**, conferențiar universitar, doctor în științe medicale

**Pîrțu Lucia**, asistent universitar, doctor în științe medicale

**Eremciuc Rodica**, asistent universitar

**Gaidarji Olga**, asistent universitar

# PREFAȚĂ

Colectivul Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” a considerat necesară realizarea Ediției a II-a a prezentului manual, în deplină concordanță cu Programul și Curricula de pregătire universitară la modulul Pediatrie și în dorința de a veni cât mai mult în sprijinul studenților.

Manualul „Pediatrie” expune date teoretice și practice necesare cunoașterii principalelor metode utilizate în practica medicală. În acest sens, lucrarea a fost structurată în capitole în care sunt descrise datele importante cunoașterii în dezvoltarea copilului și patologiiile caracteristice perioadei copilăriei. Capitole separate

vizează Cadrul legal și Endocrinologia pediatrică (capitole care nu au fost în prima ediție a manualului). Un capitol important este cel în care este descrisă dezvoltarea neuro-psiho-motorie a copilului pe etape de vârstă, a cărei cunoaștere este esențială pentru înțelegerea patologiei neurologice, care poate debuta încă din primele luni de viață.

Realizând acest manual, aducem pe această cale mulțumirile noastre conducerii Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și tuturor celor care ne-au ajutat la publicarea ediției a II-a a manualului Pediatrie.

**Autorii**

# CUPRINS

Lista autorilor .....	3
Prefață (N. Revenco).....	4
Cuprins.....	5
Cadrul legal (G. Gorbunov, A. Holban).....	7
Creșterea, dezvoltarea și alimentația copilului sănătos (A. Holban, A. Donos, O. Turcu) .....	29
Boli carentiale (P. Martalog, L. Bologa-Gasnaș).....	105
Maladii genetice (M. Sprincean) .....	147
Sistemul imun la copii (N. Revenco, L. Andrieș, O. Gaidarji).....	191
Neonatologia (L. Crivceanschi, M. Șoitu).....	211
Patologia aparatului respirator (Sv. Șciuca, E. Stasii, A. Donos, O. Buga, O. Turcu) .....	307
Patologia aparatului cardiovascular (I. Palii, N. Mătrăgună, A. Stamati, L. Romanciuc, N. Revenco, L. Pîrțu).....	443
Patologia aparatului digestiv (T. Raba, L. Gasnaș-Bologa) .....	557
Patologia aparatului nefroureteral (A. Ciuntu, Sv. Beniș) .....	713
Patologia sistemului hematopoetic (V. Țurea, G. Eșanu) .....	779
Patologia reumatismală (N. Revenco, A. Cracea) .....	837
Neurologia pediatrică (Sv. Hadjiu, A. Rotari).....	897
Patologia sistemului endocrin (N. Revenco, R. Eremciuc).....	955
Bibliografie selectivă.....	987
Anexe .....	989



# CADRUL LEGAL

## CADRUL LEGAL

În plan internațional, există un cadru juridic bine structurat, care protejează dreptul fiecărui copil la viață, prevede pentru minori asigurarea unui nivel de trai satisfăcător, accesul la serviciile medicale și sociale de calitate, abordând direct și detaliat problematica drepturilor copilului, măsurile de protecție specială pentru diverse categorii de copii aflați în diferite situații de dificultate.

**Convenția ONU cu privire la drepturile copilului** (adoptată la 20.11.1989 de către Adunarea Generală a Organizației Națiunilor Unite; în vigoare pentru Republica Moldova din 25.02.1993) reprezintă un document unic, cu caracter internațional, care se referă exclusiv la drepturile copilului, punând accent deosebit pe responsabilitatea familiei privind protecția copilului și care stabilește obligațiile și angajamentele asumate, responsabilitățile statelor - părți privind respectarea drepturilor enunțate în Convenție (dreptul la supraviețuire, dreptul la servicii sociale și medicale, dreptul la educație, dreptul la alimentație rațională).

**Pactul internațional cu privire la drepturile economice, sociale și culturale** (adoptat la 16.12.1966; în vigoare pentru Republica Moldova din 26.04.93) prevede că statele-părți acordă ocrotire specială mamei, într-o perioadă de timp rezonabilă înainte de nașterea copiilor și după aceasta.

**Convenția OIM nr. 103 cu privire la protecția maternității** (adoptată la 28.06.1987; în vigoare pentru Republica Moldova din 14.02.1998) prevede asigurarea dreptului femeii la concediul de maternitate care include obligatoriu și o perioadă postnatală. Femeia care alăptează copilul are dreptul să-și întrerupă munca în acest scop la ora sau perioadele de

timp prevăzute de legislația națională, aceste întreruperi fiind considerate ore de lucru și remunerate corespunzător.

În plan național, prevederile **Constituției Republicii Moldova**, adoptate la 29.07.1994 (art. 4, alin. 2), precum și **Hotărârea Curții Constituționale nr. 55 din 14 octombrie 1999 „Privind interpretarea unor prevederi ale art. 4 din Constituția Republicii Moldova”** prescriu că, dacă există neconcordanțe între pactele și tratatele privitoare la drepturile fundamentale ale omului la care Republica Moldova este parte și legile ei interne, prioritate au reglementările internaționale. Aceasta înseamnă că normele internaționale pot fi aplicate direct în instanțele de drept naționale. Constituția Republicii Moldova stabilește că statul garantează fiecărui om dreptul la viață și la integritate fizică și psihică, dreptul la ocrotirea sănătății și este obligat să ia măsuri pentru ca orice om să aibă un nivel de trai bun, care să-i asigure sănătatea și bunăstarea, lui și familiei lui, cuprinzând hrana, îmbrăcămintea, locuința, îngrijirea medicală, precum și serviciile sociale necesare.

**Legea privind drepturile copilului** (nr. 338-XIII din 15.12.1994) stabilește statutul juridic al copilului ca subiect independent și prevede asigurarea sănătății lui fizice și spirituale, stipulând următoarele (art. 4):

- dreptul copilului la viață și la inviolabilitatea fizică și psihică este garantat;
- niciun copil nu poate fi supus torturii, pedepselor sau tratamentelor crude, inumane sau degradante;
- statul recunoaște dreptul copilului la folosirea celor mai bune tehnologii de tratament și recuperare, profilaxie a bolilor;

– în cazul în care părinții refuză asistența medicală pentru copilul bolnav, aceasta se acordă contrar voinței lor, la decizia consiliului de medici, luată în prezența reprezentantului puterii;

– statul asigură mamei, în perioada pre- și postnatală, condiții necesare pentru dezvoltarea sănătoasă a copilului, pentru alimentarea lui rațională și inofensivă, asistență medicală calificată și gratuită, organizarea măsurilor de profilaxie a bolilor, de promovare a unui mod de viață sănătos.

Părinții sunt obligați să respecte recomandările medicilor privind asigurarea dezvoltării normale a copilului în perioada pre- și postnatală și poartă răspundere juridică pentru lipsa de supraveghere permanentă a copiilor de vârstă fragedă și preșcolară.

**Legea ocrotirii sănătății** (nr. 411-XIII din 28.03.1995) definește profilaxia în calitate de principiu fundamental în asigurarea sănătății populației și obligă autoritățile administrației publice, unitățile economice să ia măsuri sociale și medicale orientate spre profilaxia primară a maladiilor, în special, spre salubritatea mediului înconjurător, crearea și menținerea unor condiții igienice favorabile de viață și de muncă, spre menținerea și ocrotirea sănătății populației, a unor categorii defavorizate, ale acesteia (femeile, copiii, bătrânii), spre promovarea odihnei active și a culturii fizice de masă, spre alimentarea rațională și educația sanitară a populației. Legea stipulează că orice copil se bucură de o atenție deosebită din partea statului și a societății și beneficiază de ocrotirea socială. Statul apără interesele și drepturile copilului, inclusiv la condiții de viață propice dezvoltării lui fizice și spirituale.

**Legea cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală** (nr. 1585-XIII din 27.02.1998) reglementează funcționarea sistemului de asigurări obligatorii de asistență medicală, stipulează printre categoriile de persoane, pentru care Guvernul are calitatea de asigurat, copiii de vârstă preșcolară, elevii, copiii neîncadrați la învățătură până la împlinirea vârstei de 18 ani, gravidele, parturientele și lăuzele, invalizii, șomerii înregistrați oficial, persoanele care îngrijesc la domiciliu un copil invalid cu severitatea I sau un invalid din copilărie de gradul I ținut la pat, mamele cu patru și mai mulți copii, persoanele din familiile defavorizate care beneficiază de ajutor social.

**Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală** (aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1387 din 10.12.2007) prevede la nivel de asistență medicală primară acordarea de către medicul de familie, în comun cu echipa sa, a unui spectru de servicii și activități profilactice și curative copiilor, în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală.

În ultimii ani, în sistemul de asistență medicală a mamei și copilului au fost elaborate și implementate un șir de programe naționale și ramurale, care au inclus diverse măsuri de ameliorare a calității asistenței medicale, aplicarea unor noi metode de profilaxie, tehnologii cost-eficiente, modalități de lucru cu familia (Programul Național de ameliorare a asistenței medicale perinatale, Programul Național de Sănătate a Reproducerii și Planificare Familială, Programul Național de Imunizări, Programul Național de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii, Programul de Alimentație Naturală a Copiilor, Programul Național privind Dezvoltarea Serviciului de Asistență Medicală Urgentă).

## ETICA ÎN ÎNGRIJIRILE PEDIATRICE

Activitatea medicului pediatru, pe lângă aplicarea multitudinii de standarde medicale de diagnostic și tratament, este de neconceput fără respectarea principiilor de etică și deontologie medicală.

**Etica** (din grecescul *ethos* – *obicei, caracter, conduită, deprindere*) este o disciplină străveche, care studiază morala, legile dezvoltării ei aparține lumii ideilor, marilor orientări, încercând să aducă o justificare teoretică principiilor de acțiune. În profesia sa, pediatrul trebuie să se supună unui cod etic mult mai strict, comparativ cu profesioniștii din alte domenii medicale.

Spre deosebire de etică, **deontologia medicală** stabilește obligațiile medicilor și limitele acțiunilor acestora. Termenul „*deontologie*” derivă din grecescul „*deon*”, însemnând „*ceea ce trebuie făcut*”, „*datorie*”. Deontologia medicală este prevăzută de Codul Deontologic, care necesită a fi actualizat în mod periodic, fiind adaptat la evoluția practicii medicale.

Din punct de vedere istoric, etica medicală inițial a pornit de la principiul respectării confidențialității și al obținerii acordului informat, pe care, ulterior, s-au suprapus mai multe principii și reguli, cum ar fi autonomia, nedăunarea, binefăcerea și dreptatea, aplicabile și în asistența medicală pediatrică.

**Autonomia** reprezintă dreptul persoanei de a decide ce reguli va urma; când vine vorba de un pacient copil se va abor- da în concordanță cu competența părintelui, dar și a pacientului (în cazul în care este vorba de adolescenți). Autonomia este percepută drept capacitatea de a percepe informația necesară, inclusiv capacitatea de a analiza și de a lua decizii argumentate, exprimată prin Consimțământul informat sau Acordul informat; de menționat că alegerea întotdeauna se cere a fi intenționată, neinfluențată și făcută conștient.

**Nedăunarea** prin definiție, presupune obligația medicului pediatru de a nu dăuna, de a nu face rău, principiu care se



regăsește în jurământul lui Hipocrate, și anume „*primum non nocere*”.

*Binefacerea* presupune, bineînțeles, facerea de bine, profilaxie sau prevenirea răului (complicațiilor), asigurarea bunăstării copilului. În acest context se accentuează prioritatea medicului pediatru de a decide ce este mai bine pentru pacient, mai cu seamă dreptul medicului de a lua decizii în caz de urgențe majore.

*Dreptatea* - principiul dreptății stipulează că personalul medical trebuie să trateze fiecare pacient în mod egal, indiferent de sex, rasă, stare civilă, stare socială, economică, convingeri religioase sau politice. Toate principiile etice sunt valabile și pentru copil, acesta fiind acoperit de mai multe acte legislative internaționale sau naționale.

Ca punct de pornire este Convenția ONU privind drepturile copilului, ratificată de către marea majoritate a țărilor, care stipulează drepturile copilului, locul lui în societate, atribuind șanse egale tuturor copiilor, cu sau fără dizabilități. Convenția ONU privind drepturile copilului poate fi considerată și ca un ghid de conduită etică pentru cei care acordă asistență medicală copiilor. Principiile de la care pornește documentul respectiv sunt:

- interesul copilului este primordial;
- copiii au dreptul să fie sprijiniți în propriile familii și comunități, dar ei nu sunt proprietatea familiilor lor.

Convenția ONU privind drepturile copilului printr-un șir de articole reglementează dreptul copiilor la protecție, participare, la asigurarea condițiilor adecvate de viață, îngrijire și asistență medicală. Toate acestea sunt relevante pentru sănătatea copiilor, respectiv necesită a fi luate în considerație și respectate de către profesioniștii care acordă asistență medicală acestei categorii de pacienți.

Dreptul copilului la protecție este reflectat ca:

- *dreptul la viață, supraviețuire și dezvoltare*, stipulat în articolul 6;
- *dreptul de a nu fi separat de părinții săi* împotriva voinței acestora (articolul 9), exceptând situația în care autoritățile competente decid, sub rezerva revizuirii judiciare și cu respectarea legilor și a procedurilor aplicabile, că această separare este în interesul suprem al copilului;
- *dreptul la protecție și asistență specială din partea statului pentru copilul care este, temporar ori permanent, lipsit de mediul său familial* sau care, pentru protejarea intereselor sale, nu poate fi lăsat în acest mediu, prin plasament în asistență parentală sau adopție; acest drept reiterează importanța familiei pentru bunăstarea copilului;
- *dreptul copilului de a fi protejat de orice fel de abuz* (articolul 19), orice fel de exploatare (articolul 34), exploatare economică (articolul 32), expunere la droguri (articolul 33).

Articolele indicate reflectă în egală măsură atât vulnerabilitatea copiilor, cât și responsabilitatea societății de a-i proteja. De menționat unele dintre cele mai importante articole pentru medicina pediatrică, articolele prin care copiii au dreptul să fie protejați de orice fel de abuz, inclusiv fizic, psihic, emoțional, neglijare, abuz sexual și exploatare. Chiar dacă medicii pediatri sunt cei care stabilesc diagnosticul și realizează conduita medicală a acestor cazuri, toate categoriile de cadre medicale, de la asistentul medical de familie și medicul de familie până la alți specialiști cu care intră în contact familia și copilul, sunt responsabili de identificarea și prevenirea oricăror forme de abuz al copiilor.

Dreptul la participare are, de asemenea, conexiune directă cu sănătatea copiilor, fiind redat prin:

- *dreptul de a-și exprima opinia* (articolele 12 și 13);
- *dreptul de a avea acces la informație* (articolele 13 și 17).

Prin aceste articole se asigură dreptul copiilor de a cunoaște despre starea lor de sănătate, dar și de a contribui la luarea deciziilor privind asistența medicală proprie. Convenția privind drepturile copilului atribuie șanse egale tuturor copiilor. Copilul cu dizabilități are dreptul la aceleași condiții de viață, cu respectarea demnității și autonomiei sale, realizarea maximă a potențialului său de dezvoltare, participare și incluziune socială (articolul 23).

Asigurarea condițiilor adecvate de viață, îngrijire și asistență medicală este reflectată în:

- *dreptul copilului de a se bucura de cea mai bună stare de sănătate posibilă* și de a beneficia de serviciile medicale și de recuperare (articolul 24); prevederile acestui articol acordă importanță nu doar diagnosticului și tratamentului adecvat al maladiilor copilului, dar și activităților profilactice, pediatriei preventive, nutriției adecvate, promovării modului sănătos de viață, punând accentul pe asistența medicală primară;
- *dreptul oricărui copil de a beneficia de un nivel de trai care să permită dezvoltarea sa fizică, mentală, spirituală, morală și socială* (articolul 27); prin aceste prevederi se atrage atenția la influența sărăciei și a lipsurilor asupra sănătății, bunăstării și dezvoltării copiilor.

Convenția ONU cu privire la drepturile copilului (adoptată la 20 noiembrie 1989 de către Adunarea Generală a Națiunilor Unite, în vigoare pentru Republica Moldova din 25.02.1993) reprezintă un document unic, cu caracter internațional, care se referă exclusiv la drepturile copilului, punând accent deosebit pe responsabilitatea familiei privind protecția copilului și stabilește responsabilitățile statelor-părți privind respectarea drepturilor enunțate în Convenție.

Prevederile Constituției Republicii Moldova (art. 4, alin. 2), precum și hotărârea Curții Constituționale (nr. 55 din 14 octombrie 1999 „Privind interpretarea unor prevederi

ale art. 4 din Constituția Republicii Moldova”) stipulează, că dacă există neconcordanțe între pactele și tratatele privitoare la drepturile fundamentale ale omului, la care Republica Moldova este parte, și legile ei interne, prioritate au reglementările internaționale. Aceasta înseamnă că normele internaționale, inclusiv Convenția ONU cu privire la drepturile copilului, pot fi aplicate direct în instanțele de drept naționale. Totodată în Republica Moldova există *Legea privind drepturile copilului* (nr. 338-XIII din 15.12.1994), care stabilește statutul juridic al copilului ca subiect independent și prevede asigurarea vieții, sănătății lui fizice și spirituale și stipulează următoarele (art. 4):

- dreptul copilului la viață și la inviolabilitatea fizică și psihică este garantat;
- niciun copil nu poate fi supus torturii, pedepselor sau tratamentelor crude, inumane sau degradante;
- statul recunoaște dreptul copilului la folosirea celor mai bune tehnologii de tratament și recuperare, profilaxie a bolilor;
- în cazul în care părinții refuză asistența medicală pentru copilul bolnav, aceasta se acordă contrar voinței lor, la decizia consiliului medicilor, luată în prezența reprezentantului puterii;
- statul asigură mamei, în perioada pre- și postnatală, condiții necesare pentru dezvoltarea sănătoasă a copilului, pentru alimentarea lui rațională și inofensivă, asistență medicală calificată și gratuită, organizarea măsurilor de profilaxie a bolilor, de promovare a unui mod de viață sănătos.

#### **Drepturile și responsabilitățile părinților**

Părinții, prin definiție, ar trebui să fie cei mai informați privind copilul, precum și primii care trebuie să protejeze copilul. Cu toate acestea, deciziile părinților adesea sunt influențate de atitudinea personală, precum și de sentimentele proprii. De cele mai multe ori acestea sunt benefice copilului, însă nu trebuie neglijate situațiile în care deciziile părinților pot dăuna grav sănătății și dezvoltării copiilor, de exemplu, cele legate de abuz, iar în asemenea cazuri societatea trebuie să ofere protecția necesară copilului.

Situațiile când părinții pun sănătatea și chiar viața copilului în pericol sunt ușor de identificat, deși caracterul acestora poate fi foarte divers, de la pedepse fizice și neglijare până la lipsire de asistență medicală, condiționare neadecvată/refuz al unor metode de diagnostic și tratament necesare, precum și diverse forme de abuz. În acest context devine dificil de a găsi echilibrul între drepturile părintești și interesul copilului. Oricum, deciziile urmează să apere interesul suprem al copilului și trebuie să fie rezultatul unor argumentări și consilii profesionale.

**Comunicarea/informarea eficientă** despre boala care poate pune viața în pericol sau poate schimba viața este dificilă și necesită din partea medicului mai multe abilități dezvoltate și aplicate practic la diverse cursuri de formare specială. Cu siguranță, este nevoie de cunoașterea aprofundată nu doar a situației medicale concrete, dar și a particularităților familiei copilului bolnav. Aceste abilități includ alegerea unui cadru propice pentru ceea ce poate să se transforme în una sau mai multe conversații lungi; ascultarea cu atenție a expunerii detaliate, însoțite de speranță, înțelegerea temerilor și așteptărilor copiilor și familiilor; explicarea informațiilor medicale și a incertitudinilor în mod simplu și clar, fără termeni și concepte complicate; manifestarea deschiderii în timpul discuției, dispunerea de a împărtăși sarcinile procesului decizional cu familia, oferind recomandări clare. Discutarea subiectelor dificile cu copiii necesită o înțelegere a dezvoltării copilului și poate fi asistată de profesioniști precum psihologii copiilor. Astfel de conversații și rezultatele acestora au un impact major asupra viitoarei îngrijiri a pacientului, asupra familiilor și personalului medical. Din acest motiv, evaluarea continuă a obiectivelor și comunicarea despre acestea este necesară atât în raport cu familiile, cât și în cadrul echipelor medicale complexe, pe măsura evoluției bolii și a schimbărilor intervenite. Experții recunosc că asistența medicală de calitate presupune asigurarea comunicării eficiente, gestionarea simptomelor și o serie de servicii de susținere a pacientului pe tot parcursul bolii.

#### **Confidențialitatea**

Respectarea confidențialității este una din responsabilitățile majore ale tuturor medicilor, inclusiv a medicilor pediatri. Totodată această responsabilitate nu este absolută. Există circumstanțe când este permis sau chiar necesar de a transmite informația medicală. Confidențialitatea e necesară pentru a nu dăuna pacientului. Cu toate acestea, există situații în care respectarea confidențialității poate fi benefică pentru un pacient concret, dar în același timp poate prezenta un risc pentru alții, de exemplu, în cazurile de abuz.

Spre deosebire de alte domenii medicale, unde confidențialitatea este raportată strict la relația medic-pacient, în pediatrie sunt trei părți implicate: medicul, copilul bolnav și parintele/apartinătorul. Astfel, medicul pediatru se pomenște uneori în poziție dificilă, mai cu seamă în cazul pacienților adolescenți, când unele informații sunt confidențiale. În aceste situații trebuie să se acționeze în interesul suprem al pacientului, scopul fiind beneficiul acestuia.

#### **Consimțământul pacientului**

În raport cu un copil bolnav, pentru orice intervenție medicală de diagnostic sau tratament este nevoie de consimțământ sau acord informat. Însuși termenul ne spune că

acordul/ consimțământul trebuie să fie informat și asumat. Prin aceasta se respectă Convenția ONU privind drepturile copiilor, și anume dreptul de a cunoaște despre starea lor de sănătate, dar și de a contribui la luarea deciziilor care îi privesc, vizând asistența medicală. Totodată, în altă ordine de idei, societatea a imputernicit părinții cu privire la luarea deciziilor, având în vedere vulnerabilitatea copiilor. În cazurile în care copilul necesită o intervenție sau medicație vitală, recomandată prin consilii medicale, acestea pot fi aplicate chiar dacă nu este obținut acordul părinților sau reprezentantului legal. Ținând cont de prevederile legale, părinții trebuie să acționeze în interesul major al copilului, oferind consimțământ pentru orice investigație sau tratament, care sunt argumentate, necesare și benefice copilului.

### **Inechitatea privind asistența medicală a copiilor**

Accesul inechitabil la asistența medicală cu consecințele de rigoare este privit și ca o problemă de etică. Strategiile ONU, materializate prin Obiectivele de Dezvoltare a Mileniului (1990-2015) și Obiectivele de Dezvoltare Durabilă (2015-2030) au în agendă obiectivul de reducere a mortalității infantile și a copiilor de vârstă fragedă. La baza acestor angajamente au stat statisticile triste, conform cărora la sfârșitul anilor '80 ai secolului XX, pe glob decedau circa 11 milioane de copii până a atinge vârsta de 5 ani, două treimi din decese revenind cauzelor prevenibile, o treime din decese fiind condiționate de tulburări de nutriție. Cele mai mari cifre de mortalitate infantilă și a copiilor de vârstă fragedă erau și sunt caracteristice țărilor sărace, cu infrastructură economică, educațională și de sănătate precară, bântuite de sărăcie, război, conflicte și violență. Aceasta nu poate să nu se răsfrângă asupra copiilor, rezultând în probleme de sănătate și sociale, inclusiv probleme de sănătate mintală, familii dezorganizate, refugiați și copii plasați în instituții rezidențiale.

Inechitatea socială se răsfrânge asupra sănătății copiilor și poate fi privită, de asemenea, ca o problemă de etică. Copiii din familii sărace se pot naște cu greutate mai mică, au un mai mare risc să decedeze până a împlini vârsta de un an și mai multe condiții pentru a se îmbolnăvi de patologii infecțioase. Totodată traumele și accidentele la copiii de vârstă fragedă, de regulă, sunt asociate cu familiile defavorizate, precum și cu subnutriția, tulburările de dezvoltare, iar în adolescență – cu gravitatea precoce, problemele de sănătate mintală, consumul de droguri. Maladiile cronice degenerative nontransmisibile la vârsta de adult, și anume patologia cardiovasculară, accidentele vasculare, patologia cronică bronhopulmonară au conexiune directă cu circumstanțele sociale din fragedă copilărie.

Strategia Conduitei Integrate a Maladiilor la Copii a fost promovată de către OMS anume în scopul micșorării ratei

mortalității copiilor sub 5 ani din țările sărace, cu venituri reduse, prin îmbunătățirea practicilor asistenței medicale primare acordate copiilor, sporirea accesului la asistență medicală, imunizare, medicamente eficiente.

### **Etica profesională și problemele de urgență medicală**

În condițiile accesului nelimitat la informație, prin creșterea spectaculoasă a disponibilității informațiilor de pe Internet, inclusiv prin existența rețelelor sociale și a grupurilor pe interese părinții sunt încurajați să abordeze într-un anumit mod problemele de sănătate a copilului lor și asistența medicală a acestuia. Prin urmare, medicii trebuie nu doar să posede informația profesională actualizată și bazată pe dovezi, dar și să fie la curent cu calitatea acestor surse de informații, pentru a-i consilia în mod adecvat pe părinți cu privire la alegerea unor trasee diagnostice sau de tratament. Este etic ca să se facă referire la situația patologică concretă, copilul concret și argumentele cele mai concludente. Existența mai multor opinii trebuie canalizată într-o decizie bazată pe protocolul/algoritmul situației patologice de urgență.

O problemă de etică medicală a devenit și curentul antivaccinare din ultimii ani. Un număr tot mai mare de părinți refuză să-și imunizeze copiii din frica reacțiilor adverse la vaccin. Imunizarea profilactică poate fi eficientă la nivel de comunitate doar dacă există o acoperire suficientă cu copii vaccinați. Aceasta este o problemă de sănătate publică, în care un copil poate beneficia de imunitate de grup, deoarece alții au fost imunizați, fără a contribui la acest bun public. În această situație trebuie să fie doar acei copii care din motive întemeiate nu au putut fi vaccinați. Epidemia de rujeolă din 2018-2019, care a cuprins mai multe țări europene, inclusiv Ucraina, România și Republica Moldova, a afectat în special comunitățile în care copiii nu au fost vaccinați. De aceea pediatrii ar trebui să gestioneze această problemă cu sensibilitate etică, educând părinții în ceea ce privește profilul de siguranță al vaccinurilor și încurajând imunizarea corespunzătoare. Confruntarea și impunerea deciziei de imunizare nu sunt, în general, eficiente sau etic garantate.

Clinicianul care încearcă să practice etica medicală trebuie să ia în considerare cu mare atenție toate aspectele relevante din fiecare caz și să încerce să orienteze familiile și îngrijitorii spre o evaluare rezonabilă a beneficiului pentru copil. A găsi o politică optimă pentru grupuri de copii și a face ceea ce trebuie pentru un copil concret reprezintă provocările etice cu care se confruntă medicii în îngrijirile pediatrice. Cunoașterea eticii în acest context devine nu doar utilă, dar și obligatorie pentru a încadra corect și legal problemele și pentru a le aborda în mod corespunzător sub aspect etic.

## ABUZUL COPILULUI

Copiii reprezintă viitorul unei națiuni, dezvoltarea unei țări depinzând de grija și educația pe care aceștia o primesc. De-a lungul istoriei, copilul a fost privit ca fiind proprietatea părinților și a tutorilor, aceștia putând să-l trateze după bunul lor plac, fără a putea fi trași la răspundere.

În ultimele decenii, s-a produs în mod evident o evoluție a valorilor, normelor și standardelor juridice care reglementează situația copilului. În momentul actual, toate societățile civilizate acceptă ideea conform căreia copilul nu aparține nici familiei, nici statului, ci își aparține sieși, sub protecția părinților săi. Odată cu recunoașterea dreptului suprem al copilului ca persoană umană independentă, nevoile copilului au început să fie tratate ca drepturi a căror satisfacere nu mai este facultativă (societatea poate decide să le satisfacă sau nu), ci obligatorie.

În ultimele decenii, în țările occidentale s-a făcut un pas înainte în recunoașterea riscurilor și abuzurilor la care sunt expuși copiii. Au fost înregistrate creșteri masive ale cazurilor de abuz și neglijare, astfel a crescut interesul pentru identificarea și combaterea acestora, au apărut tot mai multe servicii specializate în depistarea, tratarea și prevenirea cazurilor de neglijență. Violența asupra copilului este o problemă gravă a societății, iar studiile și cercetările realizate în acest domeniu prezintă dimensiunea fenomenului dat.

Incidența abuzului fizic asupra copilului este de 75%, conform unui studiu realizat de organizația Salvați Copiii în 2000, și de 84%, conform unei cercetări realizate în 2001 de OMS, Banca Mondială și Salvați Copiii. Pedepsa fizică reprezintă o formă de violență, îndreptată asupra copiilor, aplicată de adulți în scopul „educării copiilor”. Pedepsa fizică include lovirea copilului cu mâna sau cu un obiect (un băț, o curea, bici, pantof etc.); lovirea, bruscarea, trântirea copilului, ciupirea sau tragerea acestuia de păr, forțarea unui copil să stea într-o poziție incomodă sau jenantă, sau să facă un număr mare de exerciții fizice. Aplicarea unei „corecții educative” sub forma bătăii provoacă nu doar durere fizică, ci și durere psihică, umilință, neputință. Copilul care a cunoscut violența prin lovituri, neglijare sau pedepse stochează aceste experiențe traumatice în memoria vieții lui personale. Ele persistă și pot afecta întreaga lor dezvoltare actuală, dar și în viitor, ca adult. Definiția abuzului, acceptată de Organizația Mondială a Sănătății, acoperă în întregime acest concept:

*Abuzul copilului sau maltratarea lui reprezintă toate formele de rele tratamente fizice și/sau emoționale, abuz sexual, neglijare sau tratament neglijent, exploatare comercială sau de alt tip, produse de către părinți sau orice altă persoană aflată în poziție de răspundere, putere sau încredere, ale căror consecințe*

*produc daune actuale sau potențiale asupra sănătății copilului, supraviețuirii, dezvoltării sau demnității lui.*

*Abuzul fizic asupra copilului reprezintă acțiunea sau lipsa de acțiune (singulară sau repetată) din partea unui părinte sau a unei persoane aflate în poziție de răspundere, putere sau încredere, care are drept consecință vătămarea fizică actuală sau potențială.*

Abuzul fizic presupune supunerea copilului la: lovire, rănire, legare, așezare în genunchi, otrăvire, intoxicare sau arderi intenționate cu diverse produse.

### Factori de risc:

- Izolare
- Violență în familie
- Abuz de substanțe al părinților
- Stări psihice patologice sau de limită
- Părinte care a suferit de violență în copilărie
- Atașament nesecurizat față de copil
- Stres recent important în viață.

### 1. Indicatorii abuzului fizic:

- Hemoragii retinale neexplicate
- Contuzii sau traume în locuri neobișnuite pentru trauma accidentală
- Urme ale unor obiecte folosite pentru bătaie
- Arsurii (rotunde în arsurile cu țigară)
- Urme ale palmei adultului
- Leziuni multiple la diferite etape de vindecare
- Semne asociate de îngrijire nesatisfăcătoare a copilului, tulburări de creștere.

### 2. În cazuri grave:

- Semne variate de la iritație la letargie
- Vomă
- Convulsii
- Tulburări de conștiință
- Tulburări de respirație
- Deces.

Cu cât forma abuzului fizic a fost mai avansată, cu atât semnele traumei vor apărea mai degrabă. În perioada dintre actul violent și apariția semnelor evidente ale traumei poate fi observat un comportament neobișnuit al copilului, cu somnolență, inapetență, absență la joacă.

*Abuzul emoțional reprezintă eșecul adultului de care copilul este foarte legat de a oferi un mediu de dezvoltare corespunzător sau acte comportamentale care pot dăuna dezvoltării fizice, mintale, spirituale, morale sau sociale.*

În cadrul acestui tip de abuz pot fi menționate: restricții de deplasare, discriminare, ridiculizare sau alte forme de tratament ostil și de respingere.

**Cauzele abuzului** sunt multiple, constituind probleme: emoționale, fizice, economice, sociale care apar în diferite

familiei. Maltratarea copilului este întâlnită mai frecvent în familiile cu probleme materiale.

#### **Factorii de risc:**

- Dizabilitatea copilului
- Abuzul de alcool sau droguri din partea părinților
- Dificultățile materiale ale familiei
- Problemele de sănătate ale părinților
- Nivelul cultural și educațional redus.

**Abuzul sexual** este implicarea unui copil într-o activitate sexuală pe care el nu o înțelege, pentru care nu are capacitatea de a-și da încuviințarea informată, pentru care nu este pregătit din punct de vedere al dezvoltării sau care încalcă legile sau tabuurile sociale.

*„Abuzul sexual asupra copilului presupune antrenarea copilului într-o activitate realizată cu intenția de a produce plăcere sau de a satisface nevoile unui adult sau ale unui alt copil, care, prin vârstă și dezvoltare, se află față de el într-o relație de răspundere, încredere sau putere”.*

Abuzul sexual poate fi suspectat în cazul depistării unor schimbări neexplicate comportamentale sau funcționale ale copilului: schimbarea comportamentului sexual, agresiune, dificultăți școlare, regres psihomotor, depresie ș.a. Schimbarea comportamentului sexual al copilului este unul din cei mai importanți indici ai abuzului sexual. Chiar în cazurile de abuz sexual confirmat majoritatea copiilor nu au semne clinice evidente, astfel relatările copilului sunt decisive în suspectarea cazului.

**Abuzul psihologic** include respingerea copilului, exprimarea repulsiei față de el, înjosirea, înfricoșarea, stresarea, umilirea lui, neglijarea psiho-emoțională. Neglijarea psihoe-moțională este o formă a abuzului psihologic, deseori fiind cauzată de incapacitatea părinților de a-i asigura copilului condițiile adecvate pentru o dezvoltare optimă la diferite etape (dragoste, stimulare, susținere, protecție) fapt care duce la stagnarea dezvoltării și funcționării lui.

Abuzul psiho-emoțional poate evolua aparte, dar frecvent, fiind asociat cu alte forme de abuz. Acesta reprezintă, de regulă, forma de abuz mai dificil relevată și influențată.

Maltratarea psiho-emoțională este o consecință a abuzului fizic și sexual, dar poate avea loc și aparte. Maltratarea psiho-emoțională a copilului poate fi cronică și pervazivă sau poate apărea sporadic, corelată cu folosirea alcoolului, drogurilor sau cu alți factori precipitanți. Se manifestă prin ignorarea, izolarea, terorizarea copilului sau prin alte atitudini față de el, care-l fac să se simtă nedorit, neiubit în familie, cel mai rău. Există și forme specifice de maltratare a copilului cum ar fi:

- Vânzarea copilului
- Lipsa de identitate a copilului

- Abandonul copilului
- Scuturarea sugarului
- Intoxicarea copilului
- Exploatarea copilului (inclusiv traficul și prostituarea copilului)

- Abandonul școlar și analfabetismul

O formă specifică de abuz asupra copilului o constituie provocarea sau inducerea bolilor - agravarea intenționată a stării de sănătate.

Semnele și simptomele de maltratare la un copil sunt frecvent ignorate, interpretate eronat sau subapreciate.

#### **Diagnosticul diferențial**

În caz de suspiciune de abuz fizic, pentru diferențiere se va ține cont de mai multe afecțiuni, inclusiv de cele:

##### 1. **Hematologice**

- Hemofilia
- Trombocitopenia idiopatică
- Boala Wilebrand
- Purpura Schonlein - Henoch

##### 2. **Dermatologice**

- Fitodermatite
- Pete mongoliene
- Malformații vasculare

##### 3. **Infecțioase**

- Impetigo bulos
- Afecțiuni stafilococice
- Peteșii asociate infecțiilor bacteriene sau virale

##### 4. **Metabolice congenitale**

- Osteogenesis imperfecta
- Sindromul Ehlers-Danlos.

**Selectarea testelor de laborator** se face în funcție de abuz, fiind efectuate, de regulă, de medicii legiști. În caz de abuz sexual examenul de laborator trebuie să fie efectuat în primele 72 de ore după evenimentul de abuz sexual. Expertiza legală include teste de laborator pentru detectarea sângelui, spermei, fragmentelor de tegumente sau fire de păr ale persoanei abuzive și altele, în funcție de caz.

Asistența medicală adecvată constă din următoarele măsuri:

**1. Intervențiile orientate pe copil** încep cu plasarea copilului într-un spațiu securizat, care reprezintă doar primul pas. Este optim dacă asigurarea spațiului de securitate este posibilă fără scoaterea copilului din familie.

**2. Intervenții orientate pe părinte** vor ține seama de starea lui psihologică: cu cât este mai anxios, trist, defensiv și cu nevoi emoționale nerealizate, cu atât el va fi mai puțin disponibil psihologic pentru a corespunde nevoilor copilului.

Intervențiile vor urmări antrenarea deprinderilor parentale, educarea părinților cu privire la funcțiile parentale, schimbarea modului abuziv de relație.

### Complicațiile posibile

Impactul maltratării severe este devastator pentru starea sănătății psihice, emoționale, comportamentale și fizice a copilului. Se va ține cont că maltratarea fizică este, de regulă, asociată cu cea psiho-emoțională și că impactul maltratării psihologice de durată are efect nociv grav, în special la copilul mic.

### Pronostic

Pot fi observate uneori și cazuri sporadice de abuz asupra copilului, dar, de regulă, tipul de comportament violent față de copil are tendința spre evoluția cronică pervazivă, în special în cazul neîntreprinderii unor măsuri corecte adecvate de prevenire, într-o concluzie strânsă cu organele legale și autoritățile de ocrotire a copilului.

Copilul trebuie respectat ca o persoană care are dreptul la viață particulară, la intimitate și la o dezvoltare normală. Nimic nu trebuie să îi pună în pericol nici existența, nici dezvoltarea, cu atât mai mult nu trebuie supus abuzului sau exploatării.

## IMPACTUL VIOLENȚEI ASUPRA COPIILOR

Cu cât cunoaștem mai multe despre consecințele violenței asupra copiilor, cu atât devine mai clară nevoia morală de a aborda această problemă. Atât pe termen lung, cât și pe termen scurt, expunerea la violență în timpul copilăriei are consecințe exclusiv negative asupra sănătății fizice și mentale.

Dovezile sugerează și faptul că întreaga societate poate fi vătămată atunci când copiii suferă în acest mod. Primul raport menit să ofere o perspectivă realmente globală asupra acestui subiect, raportul UNICEF din anul 2018, intitulat *Raport mondial privind violența împotriva copiilor*, arată omniprezența acestui fenomen. Recunoașterea faptului că violența împotriva copiilor poate să apară oriunde poate induce pesimism privind perspectivele eradicării sale definitive. Rapoartele naționale indică faptul că atât copiii din țările bogate, cât și cei din țările în curs de dezvoltare deopotrivă pot să sufere de abuz. Cu toate acestea, se pot lua măsuri pentru a preveni violența împotriva copiilor și, astfel, aceasta nu trebuie niciodată considerată „inevitabilă”.

În Republica Moldova, Guvernul și societatea civilă s-au angajat serios să lupte împotriva violenței asupra copiilor, prin implicarea publicului în campanii naționale și locale de sensibilizare, schimbarea legilor și regulamentelor, cum ar fi mecanismul de referire inter-sectorial în cazurile de abuz și

exploatare a copiilor, dezvoltarea politicilor, cum ar fi politica națională de protecție a copilului, în care prioritare sunt eradicarea violenței, antrenarea profesorilor, asistenților sociali, poliției și lucrătorilor medicali în recunoașterea copiilor aflați în situație de risc și acordarea asistenței.

Cu toate acestea, rămân încă multe de făcut pentru a pune în aplicare aceste legi și politici, a cultiva la părinți aptitudinile potrivite pentru a-și crește copiii într-un mod pozitiv, a dezvolta servicii comunitare în sprijinul copiilor - victime și a face sistemul de justiție mai sensibil la drepturile și nevoile lor. UNICEF sprijină diferite ministere și lucrează în strânsă colaborare cu societatea civilă, pentru a reuși acest lucru și a pune capăt violenței împotriva copiilor. Rapoartele internaționale și cele naționale prezintă statistica în domeniul diferitor forme de violență asupra copiilor:

*Disciplinarea prin violență:* Aproximativ 17% dintre copiii din 58 de țări sunt supuși unor forme severe de pedeapsă fizică (loviri în cap, tras de urechi sau lovituri dure și repetate). La nivel global, trei din zece adulți consideră că este nevoie de pedepse fizice pentru a crește copiii bine. În Moldova 76% din copiii cu vârsta de 2-14 ani au fost supuși disciplinei violente, dintre care 48% pedepsei fizice, iar 69% agresiunii psihologice. Prin comparație, doar 15% din părinți și îngrijitori consideră că pedeapsa fizică este necesară pentru a educa un copil.

*Atitudinile față de violență:* Aproape jumătate din fetele adolescente cu vârste între 15 și 19 ani la nivel mondial consideră că soțul are o justificare în a-și lovi soția în anumite circumstanțe. În Moldova 11% din femeile cu vârsta de 15-49 de ani și 13% din bărbați consideră că soțul este justificat să-și bată soția sau partenera.

*Intimidare/ Bullying:* Un pic mai mult de 1 din 3 elevi cu vârste între 13 și 15 ani, la nivel mondial, sunt brutalizați cu regularitate în școală. Aproape o treime din elevii cu vârste între 11 și 15 ani din Europa și America de Nord afirmă că au brutalizat alți copii – în Letonia și România aproape 6 din 10 recunosc că brutalizează alți copii. În Moldova rapoartele despre sănătatea și dezvoltarea adolescenților arată că aproape fiecare al doilea adolescent cunoaște un coleg care este intimidat.

*Violența sexuală:* La nivel mondial, în jur de 120 de milioane de fete sub vârsta de 20 de ani (aproximativ 1 din 10) suportă contact sexual forțat, iar una din trei fete adolescente măritate vreodată, cu vârsta între 15 și 19 ani (84 de milioane), au fost victime ale violențelor emoționale, fizice sau sexuale comise de soții sau partenerii lor. Cea mai comună formă de violență sexuală pentru ambele sexe este victimizarea în spațiul virtual (pe internet). În Moldova un Studiu Național cu privire la Violenta împotriva Femeilor realizat în

anul 2011 a arătat că 10,5% dintre femeile cu vârste cuprinse între 15 și 24 de ani au fost supuse vreodată violenței sexuale de către soțul sau partenerul lor. Un Studiu privind Violenta împotriva Copiilor din anul 2008 a relevat că nici abuzul sexual asupra copiilor nu trebuie subestimat: 11% din copiii intervievați, în vârstă de 10-18 ani, au raportat că au fost convingși de către un adult să vizioneze filme pornografice, iar 9 la sută au menționat că au avut situații în care un adult le-a atins zonele intime ale corpului sau au fost impuși la rândul lor să facă asta.

**Omuciderea:** O cincime din victimele omuciderii la nivel global sunt copii și adolescenți sub vârsta de 20 de ani, rezultând un număr de aproape 95.000 de morți în 2012. Din țările Europei de Vest și Americii de Nord, rata cea mai mare de omucideri este deținută de Statele Unite ale Americii. În Moldova din cele 215 omoruri comise în anul 2018, opt victime au fost copii.

Prevenția efectivă depinde de analiza complexă a cauzelor de bază ale acestei probleme. Prin urmare, trebuie depus un efort suplimentar pentru a înțelege de ce și modul în care apare violența împotriva copiilor. Doar după aceea atât organismele guvernamentale, cât și non-guvernamentale însărcinate cu protecția copiilor pot să-și distribuie resursele cu încredere că îndeplinesc necesitățile celor mai vulnerabile grupuri de copii.

Conform articolului 19 din Convenția Națiunilor Unite privind Drepturile Copilului, toți copiii au dreptul de a fi protejați împotriva oricăror forme de violență. Întrucât acest drept fundamental este consacrat în dreptul internațional, organizațiile interguvernamentale trebuie să depună eforturi pentru a asigura o copilărie fără violență până la obținerea unei aplicări universale a acestui drept.

Violența împotriva copiilor poate îmbrăca diferite forme: fizică, psihologică și sexuală. Consecințele experimentării violenței în copilărie au mai multe aspecte. Stabilirea legăturii cauzale dintre violență și un anumit efect al acesteia este uneori complicată de alți factori. De exemplu, analizând sărăcia și a violența în copilărie, deși este clar că între acestea există realmente o conexiune, totuși natura exactă a acestei conexiuni rămâne necunoscută.

Riscul de a experimenta o copilărie cu violență crește atunci când copiii provin din familii sărace, fapt ce crește la rândul lui riscul de a fi captiv în sărăcie în viața adultă: astfel, delimitarea cauzei de efectul propriu-zis reprezintă o provocare. Mai mult decât atât, violența fizică poate produce atât daune psihologice, cât și fizice deopotrivă. În mod similar, efectele violenței psihologice pot să se manifeste uneori și fizic.

Cercetările ne arată că atunci când copiii experimentează o anumită formă de violență, li se asociază totodată un risc mai mare de a fi vulnerabili în fața altor forme de abuz. Această situație este cunoscută sub numele de „polivictimizare”. Consecințele negative ale violenței sunt cumulative, ceea ce înseamnă că există mai multe efecte negative ce rezultă din polivictimizare.

Este dificilă descifrarea consecințelor violenței din timpul copilăriei de alți factori care pot afecta negativ viața unei persoane (cum ar fi sărăcia sau dizabilitatea). În mod clar există interconexiuni între violență și defavorizare. Este totuși important să reamintim faptul că legătura cauzală dintre violență și consecințele ei nu implică inevitabilitatea. Răspunsul fiecărei persoane la violență este în mod necesar unic. Deși violența din copilărie poate avea repercusiuni pe termen lung, recuperarea este totuși posibilă.

#### **Consecințele violenței:**

**Moartea:** Consecința potențială cea mai alarmantă a violenței fizice față de copii este moartea. Probabilitatea inducerii decesului unui copil prin violență fizică este deseori extrem de subestimată. În baza datelor disponibile, OMS evaluează că aproximativ 53.000 de copii sunt omorâți anual la nivel global. Cercetarea sugerează și faptul că „intenția de a pedepsi” este un precursor comun în multe cazuri de omucideri în rândul copiilor. Acest lucru indică faptul că pedeapsa corporală este în mod inerent periculoasă și s-a demonstrat că are rezultate exclusiv negative, dintre care cea mai severă este moartea.

**Vătămări corporale grave:** Deși actele de violență asupra copiilor pot provoca decesul, este mult mai probabil ca acestea să provoaceătămări. Experimentarea unor leziuni în timpul copilăriei poate fi în mod particular periculoasă, întrucât procesul de dezvoltare fizică și cognitivă este în desfășurare. Leziunile cerebrale posttraumatice pot fi o cauză și o consecință a violenței.

Copiii cu dizabilități sunt cei mai vulnerabili și, prin urmare, sunt expuși unor riscuri mai mari de violență. Pe de altă parte, vătămările grave pot duce la risc crescut de dizabilități permanente. Se formează astfel un cerc vicios. Au fost stabilite legături și între dizabilitate și probabilitatea de a fi născut într-o familie abuzivă, în care riscurile de violență domestică sunt mai mari.

**Boli fizice:** Violenta în copilărie pare să sporească susceptibilitatea pentru dobândirea unor boli grave în viața de adult (precum boli cronice cardiace, pulmonare sau hepatice, obezitate, tensiune arterială și nivel ridicat de colesterol). Pe termen scurt, violența împotriva copiilor mai mici este asociată cu o vulnerabilitate mai mare pentru astm, probleme gastrointestinale, cefalee și gripă. Stresul provocat de violență

poate fi atât de acut, încât poate inhiba funcționarea sistemelor imunitar și nervos. În afară de suferința pe care aceste boli o pot provoca, este clar că acestea sunt o povară grea asupra societății în ansamblu, în ceea ce privește sănătatea publică.

**Capacitate cognitivă:** Dezvoltarea cognitivă a copiilor abuzați și neglijăți poate fi afectată în mod sever. Incompetența lingvistică comparativă a copiilor abuzați este cea mai evidentă chiar din primii ani. „Recuperarea” într-o etapă ulterioară reprezintă o provocare semnificativă pentru mulți copii, deoarece în anumite cazuri mult mai extreme, dezvoltarea cerebrală este împiedicată de lipsa de stimuli pozitivi. Imposibilitatea de a cultiva capacitatea cognitivă a unui copil atrage după sine daune grave și de lungă durată. Reținerea dezvoltării în acest sens împiedică copiii să aibă acces și să se bucure de multe dintre drepturile lor și, de asemenea, creează un risc mai mare ca astfel de drepturi să le fie încălcate.

**SSPT: Sindromul stresului posttraumatic** poate rezulta din experimentarea sau observarea unui anumit tip de violență extremă și/sau constantă în timpul copilăriei. Un studiu recent care examinează efectele observării violenței domestice de către copii a arătat că 56% dintre copiii analizați îndeplineau criteriile diagnostice asociate cu SSPT. Un studiu olandez a confirmat, de asemenea, teoria polivictimizării prin demonstrarea faptului că până la 70% dintre copiii care au crescut în familii în care mamele sunt supuse abuzului experimentează și aceștia, în mod direct, violența. Violența fizică poate duce la o gamă variată de probleme de sănătate mintală, astfel încât ar fi o eroare foarte gravă să presupunem că violența fizică produce doar consecințe fizice.

**Probleme de sănătate mintală:** Deși violența psihologică și neglijarea emoțională pot fi mai dificil de depistat față de violența fizică, efectele acestora pot fi la fel de subtile. Un studiu a demonstrat că 80% dintre copiii a căror copilărie a fost umbrată de violență sufereau de cel puțin un tip de tulburare psihiatrică până la vârsta de 21 de ani. Având în vedere că numai în Europa se consideră că 55 de milioane de copii suferă de violență psihologică anual, acest lucru este extrem de îngrijorător. Depresia, tulburările de anxietate, tulburările de nutriție și suicidul sunt toate asociate cu violența psihologică în timpul anilor de formare din copilărie.

**Efecte socio-economice:** Toate formele de violență împotriva copiilor au efecte socio-economice. Corelarea dintre absenteism și violență poate într-o oarecare măsură să explice de ce copiii aflați într-un context violent au performanțe academice mai reduse. În schimb, acest aspect limitează gradul în care copiii victimizați sunt capabili să-și aducă contribuția în societatea în care trăiesc și, astfel, prosperitatea întregii comunități este afectată de violență. La scară globală, se consideră că impactul economic al violenței fizice, psihologice și

sexuale împotriva copiilor are ca rezultat pierderi de 7 miliarde de dolari anual, ceea ce reprezintă o cifră practic imposibil de imaginat.

**Probleme comportamentale:** Lista de probleme comportamentale asociate cu violența în copilărie pare să nu se termine. Copiii abuzați prezintă un risc mai mare de alcoolism, abuz de substanțe toxice și de implicare în activități sexuale cu risc crescut în anii ce urmează episoadelor de violență. Un studiu a constatat că probabilitatea de a intra în conflict cu legea este mai mare cu 59% pentru copiii abuzați. În plus, copiii care au experimentat violență sunt cu 25% mai predispuși să devină părinți în adolescență față de copiii care nu suferă de abuzuri. În privința întrebării dacă victimele sunt mai predispuși să devină la rândul lor agresori, dovezile empirice sunt mixte. Violența transgenerațională poate fi, totuși, o consecință a violenței din copilărie. Acestea sunt doar câteva posibile consecințe ale violenței asupra copiilor. Chiar și din această examinare sumară a efectelor violenței este clar că repercusiunile negative sunt strâns interconectate. De exemplu, în cazul în care un copil suferă o vătămare gravă acesta prezintă imediat un risc mai mare de împiedicare a dezvoltării cognitive, care, la rândul său, face copilul mai vulnerabil la abuzuri. Prin urmare, o abordare holistică, care implică combaterea sărăciei, a discriminării și atitudinilor/obiceiurilor care permit ca violența față de copii să treacă neinvestigată, este absolut esențială pentru eliminarea violenței.

## PROFILAXIA TRAUMATISMELOR

Traumatismele tind în mod rapid să reprezinte o cauză majoră a patologiei umane, atât ca frecvență, cât și importanță a consecințelor medico-sociale. În condiții de supraaglomerare și de industrializare înaltă se înregistrează creșterea considerabilă a traumatismelor, care determină 10% din cauzele de deces al populației pe glob. Principalii factori determinanți ai traumatismelor sunt: accidentele rutiere, căderile de la înălțime, plonjarea în apă puțin adâncă și agresiunile, accidente legate de sport și muncă. Traumatismele au rămas pe al patrulea loc în structura mortalității pentru toate grupele de vârstă. În populația RM anual se înregistrează circa 130 mii de traumatisme, ceea ce constituie 380,2 la 10 mii locuitori.

**Traumatismul** reprezintă leziune determinată de factori agresivi externi, care pot fi: fizici (temperatura crescută, scăzută, apa, razele solare, UV, radiațiile etc.), chimici (substanțe corozive, acizi, baze etc.), mecanici (lovire, cădere, secționare, înjunghiere etc.), psihici etc.

Peste 2.000 de copii mor zilnic pe glob în urma traumatismelor neintenționate sau a rănilor accidentale. Zeci de milioane de copii ajung zilnic la spital din cauza traumatismelor



care, deseori, îi lasă înapoi pentru tot restul vieții. În fiecare zi pot fi salvați de la moarte cel puțin 1.000 de copii de pe glob, dacă părinții i-ar supraveghea mai atent, arată datele Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Potrivit Raportului Mondial privind prevenirea accidentelor și traumatismelor la copii, elaborat de OMS și UNICEF, R. Moldova este pe locul patru în regiunea europeană a OMS în ceea ce privește mortalitatea prin înec, pe locul cinci privind mortalitatea prin intoxicații și otrăviri și tot pe locul cinci la capitolul mortalitatea generată prin accidente de foc și electrocutare. Cele mai frecvente accidente de care suferă copiii, în urma neatenției părinților, sunt intoxicațiile și otrăvirile, arsurile și opăririle, înecul și sufocarea cu corpi străini, traumatismele și accidentele rutiere. Cel mai grav este că, în majoritatea cazurilor, traumatismele suferite de copiii la această vârstă duc la dizabilitate.

Pentru a diminua semnificativ numărul de accidente în condițiile casnice, a fost lansată campania „O casă fără pericole pentru copilul tău”. Campania se desfășoară în parteneriat cu Ministerul Educației, Culturii și Cercetării; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Ministerul Afacerilor Interne al Republicii Moldova. Grupul de risc îl constituie copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani, perioadă în care micuții descoperă lumea prin atingere, miros, gust. În cadrul campaniei este lansată și o pagină web, care conține informații despre accidentele în condițiile casnice, dar cele mai importante sunt măsurile de prevenire și intervenții de urgență.

Un copil mic este curios și activ. Este suficient și un minut pentru ca acesta să facă un lucru periculos. Doar o supraveghere constantă poate preveni la timp pericolul, fiind cea mai importantă măsură de prevenire a accidentelor la copiii mici.

### **Recomandări pentru prevenirea traumatismelor la copilul mic**

A supraveghea bine un copil mic înseamnă a-l vedea și a-l auzi permanent. Copilul mic nu trebuie să dispară din câmpul de vedere al celor ce îngrijesc de el.

Nu se permite delegarea sarcinii de supraveghere către alți copii din familie, chiar dacă sunt mai mari. Deși sunt dezvoltăți fizic, frații și surorile mai mari nu au capacitatea unui adult de a-și da seama că un obiect/o situație e periculoasă pentru un copil mic.

Când părinții sau îngrijitorii pleacă de acasă, copiii nu se lasă fără supraveghere. Multe accidente se întâmplă când părinții își lasă copiii mici în supravegherea unei alte persoane, de aceea, este necesar de a se asigura că aceasta este responsabilă, știe să supravegheze un copil și nu-l va lăsa singur.

Când părinții/îngrijitorii sunt într-o stare de stres – flămânzi, obosiți, bolnavi, atenția și vigilența scad. Este necesar ca măsurile de supraveghere să nu aibă de suferit.

Dacă copilul este îngrijit de dădacă, este necesar ca părinții să se asigure că aceasta știe regulile de siguranță pentru copil și le respectă.

### **Copilul și traumatismele casnice**

Pentru protejarea copiilor mici de traumatisme este necesar de a amenaja locuința copilului:

- se repară/se ascund prizele și cablurile sau se procură *apărătoare pentru prize*, cu scopul prevenirii electrocutărilor;
- se procură și se instalează protectoare pentru marginile ascuțite ale meselor (protecție împotriva loviturilor);
- se securizează ușa de la baie (baia = risc de înec, risc de intoxicații cu detergenți, pericol de arsuri dacă copilul umblă la înălțime etc.);
- se fac câteva schimbări la bucătărie: se mută în sertarele/dulapurile de sus toate cuțitele, furculițele, tirbușonul și alte obiecte ascuțite și periculoase, să nu ajungă copilul la ele. Soluțiile alimentare acide oțetul se pun pe polițele de sus ale dulapurilor (risc de intoxicație gravă, dacă copilul ar confunda oțetul cu apa);
- se mută toate vasele de pe ochiurile aragazului, pentru a preveni arsurile cu lichide;
- se lasă medicamentele într-un loc sigur și protejat, mai departe de copii, pentru a preveni intoxicațiile ocazionale medicamentoase;
- se verifică siguranța mobilierului din locuință, pentru prevenirea traumatismului prin strivire;
- se mută gențile, poșetele părinților (sunt pline cu lucruri periculoase pentru copilul mic: forfecuță, parfum, deodorant, cosmetice);
- se fixează bine covorul sub mobilele grele (să nu alunece);
- în camera copilului se aleg jucăriile: cele mici se dosesc până va crește copilul (risc de sufocare, în cazul în care copilul le bagă în gură), iar cele care rămân să verifice dacă nu se poate răni copilul cu ele în vreun fel;
- orice obiecte din sticlă, lut, porțelan – pahare, farfurii, borcane etc. – se vor pune în dulapuri, unde copilul nu va ajunge la ele. Dacă copilul mic mănâncă din vase de sticlă, este cazul ca acestea să fie înlocuite cu vase din plastic;
- obiectele de uz casnic – foarfece, forfecuțe, lame, ace, bricege, pixuri, andrele de tricatat, cârlige de croșetat etc. – se depozitează în locuri unde copilul nu are acces;
- uneltele gospodărești (folosite îndeosebi de tați și bunici) – coase, topoare, furci, cuie, ciocane etc. – se încuie în magazie;

– cuțitele, furculițele, scobitorile, tirbușoanele și orice utensile din bucătărie care pot fi periculoase se mută în sertarele din *PARTEA DE SUS* a dulapului;

– obiectele care stau pe masă, noptieră, raft, dulap trebuie să fie ușoare, bine fixate. Copilul le poate trage peste el și acesta îl vor lovi în cădere;

– se securizează curtea (se pune un capac la fântâna din curte, se ascund lemne ascuțite, se acoperă adânciturile în pământ, ca să nu nimerească copilul cu piciorușul în ele;

– animalele și păsările agresive se separă într-un loc special.

Copiii din mediul rural sunt, în acest sens, avantajați, căci au la dispoziție o curte mare, uneori și o grădină. Însă mare atenție: copiii trebuie să știe care sunt locurile unde se pot juca și unde NU E VOIE!

– Cât timp copilul se află afară, să nu fie scăpat din vedere. Oricât de mic este, i se explică de ce nu are voie la înălțime și se repetă această regulă de siguranță de fiecare dată când va încerca să o încalce. Așa copilul se va convinge că nu renunțați la interdicțiile pe care le-ați stabilit;

– Scările (din casă, beci, bloc etc.) – se găsește o soluție ca să fie fixată o ușă (provizorie) la scările din interiorul locuinței, atât în partea de sus, cât și în partea de jos. Se pune lacăt sau zăvor la ușa beciului. În afara casei, micuțul nu va ieși și nu va coborî singur scările, ci doar de mână cu un adult;

– Patul cu etaj – se asigură că acolo urcă doar copilul mai mare. Cel mic nu are voie! Atenție mare la copiii mici veniți în ospetie: patul cu etaj nu este un loc de joacă!

***Geamurile sunt un pericol real de cădere de la înălțime pentru copilul mic!***

În cazul în care copilul locuiește la bloc sau într-o casă cu mai multe nivele, precauția trebuie să fie maximă: ferestrele vor fi închise în încăperile unde copilul are acces. Pentru perioada în care se aerisește camera este necesar ca părintele să fie alături de copil sau trebuie de folosit sistemul de deschidere pe orizontală a ferestrei. Trebuie mutate din apropierea ferestrelor orice mobilă/obiect ce se pot transforma în „trepte”, care să-l ajute pe copil să ajungă la fereastră;

– Nu-i permiteți copilului să iasă la balcon fără însoțitor adult;

– Plasele pentru țânțari de la ferestre se deschid la o simplă atingere! Acestea nu se închid ermetic! Toți membrii familiei trebuie să știe acest lucru. Copilul, dacă s-ar sprijini de plasă, ar cădea în afară, de aceea este necesar de respectat aceste precauții ca și în cazul ferestrelor fără plase de țânțari!

***Fără acces la prize, cabluri, aparate electrice!***

– Fără fire și instalații electrice la vedere sau dezgolate! Trebuie verificate casa și curtea. Se leagă cablurile care sunt prea lungi, se fixează de-a lungul pereților;

– Se ține cont ca toate prizele din casă să aibă protecție – pentru copii există tentația de a introduce diverse obiecte în găurile prizelor și astfel se pot electrocuta! Prizele obișnuite trebuie înlocuite fie cu prize cu capace, fie procurate apărătoare pentru prize;

– Atenție și la prelungitoare cu prize: și acestea vor fi echipate cu apărătoare, dar mult mai sigur e să se renunțe la ele, dacă acestea nu sunt strict necesare;

– Prizele defectate, fără capac trebuie reparate imediat, având grijă să se instaleze și apărătoare;

– Prizele se vor instala cât mai sus – e mai bine să nu ajungă copilul la ele;

– Trebuie de găsit un loc pentru aparatele electrice din casă/gospodărie, unde copilul nu va ajunge, deoarece le poate porni din greșeală. Atenție la ventilatoarele electrice – copiilor le place să bage diferite obiecte și chiar degetele printre gratiile ventilatorului;

– Aparate electrice de uz gospodăresc (drujbă, ferăstrău, burghiu etc.) trebuie dosite în magazii încuiate cu cheie, care nu se lasă la îndemâna copilului.

***Nu lăsați copilul în preajma animalelor!***

Copiii mici știu că animalele sunt drăguțe. Ei nu știu, însă, că acestea pot fi și periculoase. În realitate, toate animalele pot să atace, în anumite condiții, un copil mic: câinele, pisica, vaca, porcul, calul, berbecul, capra, cloșca sau cocoșul bătaș. Chiar și animalele care par blânde pot să atace copilul dacă se simt deranjate sau amenințate. De aceea:

– Nu se lasă niciodată copilul singur în preajma animalelor domestice sau de companie! Această regulă este valabilă și în cazul animalelor cunoscute;

– Copilul trebuie învățat să stea departe de animale atunci când acestea mănâncă – vrând să-și protejeze hrana, animalele pot mușca!

– Se separă curtea pentru animale de spațiul în care copiii se joacă;

– Nu se permite copiilor să mângâie/să se joace cu animale necunoscute, în special câini;

– Atenție când ieșiți cu copilul la plimbare – atacul din partea câinilor cu stăpân, scoși la plimbare, și al câinilor vagabonzi este frecvent. Dacă în stradă sau de-a lungul unui traseu sunt câini liberi, nu se permite copiilor să plece singuri în acea direcție (la bunici, la un loc de joacă, pe toloacă).

***Copilul și apa***

Apa este un mare pericol pentru copiii mici – nu doar apa mării sau a iazului, ci și cea puțină apă din gospodărie. Un copil de până la un an se poate îneca și în vase cu puțin lichid, chiar și în 3 cm de apă! Bebelușii nu au echilibrul necesar și pot aluneca ușor într-o cadă sau într-un lighean.

– Nu se lasă singur copilul când se află în apă, nici pentru câteva clipe!

– Părintele trebuie să stea întotdeauna la distanță de un braț de copilul său cât timp acesta se află în apă! Regula este valabilă pentru orice situație în care copilul mic intră în contact cu apa: la havuz, lângă izvorul din preajma casei, în bazonul gonflabil, la iaz, la mare etc.

– Dacă sună cineva la ușă, dacă sună telefonul, dă borșul în foc, vă strigă vecina sau vă cheamă urgent un alt copil, trebuie scos copilul mic din apă, învelit rapid într-un prosop și luat cu părinții. Se va continua îmbăierea după rezolvarea urgenței, dar în nici un caz copilul nu se lasă singur în apă, nici chiar dacă în preajma lui se află un copil mai mare;

– Piscina trebuie îngrădită cu un gard.

– Orice groapă unde se adună apă este un pericol pentru copilul mic. Dacă, după ploaie, se adună băltoace mai mari în curte sau în poartă, acestea se astupă, se nivelează;

– WC-ul din curte are și el o groapă! Necesită o ușa închisă cu zăvor. La fel, WC-ul din apartament trebuie să aibă tot timpul capacul pus, iar ușa la baie să fie bine închisă, astfel încât micuțul să nu ajungă să se „joace” acolo – el poate umbla și la robinetul cu apă fierbinte (pericol de opărire), se poate răsturna în cadă (pericol de înec).

**Otrăvirile și intoxicațiile la copii.** Substanțele periculoase din casă trebuie păstrate în dulapuri încuiate! Cu ce se poate otrăvi un copil mic în casă/gospodărie? Cu substanțele de curățat (pentru haine, veselă, mobilă, geamuri etc.), gaz lampant, otrăvuri pentru insecte și rozătoare, îngrășăminte, sodă caustică, medicamente, dar și cu oțet alimentar, păstrat în dulapul din bucătărie!

– Toate substanțele toxice din casă trebuie să fie imposibil de găsit de către copiii mici! Acestea trebuie ascunse, astfel încât copilul să nu le poată ajunge și nici vedea! Acestea vor fi depozitate doar în magazii încuiate sau în dulapuri amplasate cât mai sus, la cel puțin 1,5 m de la podea;

– Se interzice de a păstra substanțe periculoase în dulapurile de la bucătărie – aceste substanțe pot fi confundate cu un aliment. Este categoric interzis de păstrat așa ceva în camera copilului sau în spațiile în care se joacă;

– Substanțele otrăvitoare trebuie păstrate doar în ambalajul original – nu se mută/păstrează în căni, cutii de alimente sau sticle de băuturi răcoritoare – copiii pot crede că le pot bea sau mânca;

– Se atașează etichete pe orice vas în care se păstrează o substanță toxică – dacă nu deține ambalajul original.

– Este interzis de a lucra cu substanțele toxice când în preajmă se află copilul mic!

– Pentru a evita intoxicația copilului cu substanțe medicamentoase, se respectă cu strictețe dozele medicamentelor administrate copilului!

– Produsele cosmetice se țin departe de copiii mici!

#### **Arsurile casnice**

Aragazul, plita, cuptorul electric sau cuptorul cu microunde pot provoca arsuri grave unui copil dacă acesta le va atinge când sunt fierbinți. Toate aceste obiecte pot fi găsite la bucătărie – cel mai periculos loc din casă!

– Limitați accesul copilului mic în bucătărie!

– Puneți vasele cu lichide fierbinți cât mai sus!

– Niciodată nu lăsați vase cu apă/alt lichid fierbinte pe podea, dacă în casă există un copil mic!

– Cana cu ceai sau cafea nu se lasă niciodată la marginea mesei. Cănila cu ceai sau cafea se pun cât mai sus sau spre centrul mesei, unde copilul nu poate ajunge!

– Atenție la farfuriile cu mâncare fierbinte, puse pe masă! Ca să nu le tragă peste el, copilul mic va fi așezat în scaunul special pentru copii sau va mânca separat de restul familiei. Se renunță la fața de masă pentru perioada cât copilul e mic – mulți copii trag de ea și pot să răstoarne peste ei vase cu lichid fierbinte.

#### **Copilul nu trebuie să aibă acces la plita încinsă!**

– Într-o casă care se încălzește de la plită sau sobă este necesară protejarea copilului de riscul arsurilor provocate de plita încinsă. Copilul nu trebuie să aibă acces la plită – el se poate arde direct de la plită sau de la vasele care sunt pe plită.

– Într-o încăpere unde există o plită încinsă, nu se lasă copilul fără supraveghere nici măcar pentru un minut;

– Dacă cuptorul/„lejanca” e lipit(ă) de plită, trebuie luate toate măsurile pentru a exclude riscul căderii micuțului de pe cuptor pe plita încinsă. Astfel de cazuri există, iar consecințele sunt grave;

– Evitați culcarea copilului mic pe cuptor! Găsiți alt loc pentru somn, lipsit de riscuri. Se recomandă un pățuc separat pentru copil. Există și alte motive pentru care cuptorul nu este indicat ca loc de dormit pentru copilul mic: temperatura înaltă, pericolul de sufocare dacă copilul doarme alături de adulți;

– Trebuie evitată lăsarea fără supraveghere a unui copil adormit pe cuptor/„lejanca” – chiar dacă pare că doarme strâns, copilul se poate trezi în orice moment.

#### **Sufocarea cu corpi străini**

– Părinții trebuie să verifice toate jucăriile din casă: cele care au piese mici sau pot fi dezmembrate și pot fi înghițite. Sunt periculoase biluțele de metal, bateriile mici (de la telecomandă, ceas etc.), piesele de puzzle, jocurile Lego cu piese mici;

– Trebuie evitate jucăriile de pluș care pot fi periculoase dacă puful/plușul de la exterior cade ușor. Copilul mic poate duce în guriță ghemotoacele de puf și se poate îneca sau chiar sufoca.

### ***Copilul va mânca doar stând pe loc, nicidecum jucându-se!***

Copiii mici au o capacitate scăzută de mestecare și o frecvență a respirației crescută, astfel, probabilitatea de a aspira un obiect mic este mult mai mare decât la adulți;

– Copilul va mânca doar când stă pe scaun, la masă! În niciun caz nu se permite copilului să se joace, să alerge și să mănânce în același timp. Este expus riscului de a se îneca cu mâncarea!

– Nu consumați față de copil semințe de floarea-soarelui sau bostan, pop-corn.

Copilul mic face ce vede la adulți. În cazul în care în anurajul copilului s-au consumat semințe, nu se vor lăsa coji pe jos sau semințe la vedere. Cu atât mai mult este interzis copilul să „încerce” și el să mănânce semințe! Din păcate, sunt destul de frecvente cazurile de aspirare a semințelor la copii mici, ajunși în secții de urgență;

– Din alimentația copilului se va exclude orice produs care prezintă pericol de sufocare la vârstă mică: bucăți de legume tari, bucăți de fructe (mai bine să roadă un măr întreg), bomboanele tari, acadelele, guma de mestecat etc.

– Trebuie ascunse de copil boabele de mază, fasole, grăunțe, orice fel de semințe (miez sau coji) – copilul mic bagă în gură obiectele mici și riscă să le aspire în căile respiratorii;

– Părinții trebuie să fie alături de copil când acesta mănâncă – să aibă grijă ca alimentația copilului să se desfășoare corect. Explicați-i să mestece bine alimentele, să nu vorbească cu gura plină, să muște bucăți mici etc.

Alte obiecte care prezintă pericol de sufocare:

- Pungile din plastic – sunt sursa principală de sufocare la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani;

- Baloanele – prezintă risc bucățile dintr-un balon spart când sunt înghițite de copil;

- Părul de animal, mai ales în perioada de năpârlire.

### **Copilul și accidentele rutiere**

E necesar ca părinții să fie responsabili, să respecte două reguli importante când călătoresc cu copilul, inclusiv pe distanțe mici:

– Copilul va călători doar pe bancheta din spate – în cazul unui accident, perna de siguranță este periculoasă;

– Copilul va călători doar în scaunul auto pentru copii, bine fixat cu centura de siguranță! Este singura modalitate care protejează copilul în timpul călătoriei!

### ***Niciodată singur când e pe tricicletă, bicicletă, role!***

– Copiii niciodată nu pot fi singuri la plimbare cu tricicleta, rolele sau bicicleta etc. – părinții trebuie să fie în preajma copilului când se distrează în acest fel;

– Când copilul iese la plimbare pe 2, 3 sau 4 roți, atunci trebuie să aibă asupra sa echipament de protecție (cască, cel puțin) – la cădere, copilul se va alege cu consecințe minime. Bicicleta, tricicleta și rolele + echipamentul de protecție (cască, genunchiere, cotiere) = singura metodă de protecție a copilului de traumatismul cranio-cerebral (casca) sau de o rănire gravă (cotierele, genunchierele);

– Evitarea ieșirii pe stradă; aflarea doar în spații unde nu circulă transport;

– Evitarea distracțiilor copiilor singuri la sanie, cu patinele – gheața de pe lac sau râu poate fi subțire și se poate sparge!

– Verificarea terenului de joacă înainte de a-i permite copilului să se joace acolo. Locul de joacă trebuie să fie fără pietre periculoase, sârme, sticle.

### ***Traversarea străzii doar în locuri permise!***

Cât copilul e mic, el iese în stradă doar de mână cu un adult. Dacă adultul nu respectă regulile de circulație, comportamentul lui necugetat pune în primejdie și viața copilului, de aceea este esențial să respectați principalele reguli care protejează viața pietonilor:

– Copiii să traverseze strada doar la zebra și doar la culoarea verde a semaforului. Ca metodă suplimentară de siguranță – să se asigure de siguranța pietonului.

– Părinții să-și țină ferm copilul de mână la trecerea străzii;

– Să se traverseze strada doar perpendicular pe axa drumului – nu în diagonală sau în zigzag;

– Copiii au tendința, atunci când văd pe stradă o persoană cunoscută și dragă (mamă/tată, frate/soră, bunică/bunic, mătușă/unchi, un prieten de joacă etc.), să alerge către ea. Cu cât persoana este mai iubită de copil, cu atât va reacționa mai rapid la vederea ei – un comportament destul de periculos pe stradă. Copilul trebuie învățat să ceară întotdeauna voie când vrea să facă ceva, în special când e pe stradă.

## **SINDROMUL MORȚII SUBITE A SUGARULUI**

Moartea subită a sugarului a fost definită încă în secolul XIX ca „o moarte care conduce prompt un subiect în afara atenției proprii sau a altor persoane la deces”.

Actualmente sindromul morții subite a sugarului (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS) constituie o cauză importantă de mortalitate infantilă, o serioasă problemă etică și științifică, dar și o dramă pentru familie și societate.

Acest sindrom a fost codificat ca entitate nozologică abia în anii '70-'80 ai secolului XX, iar de la definitivarea sa s-au

întreprins numeroase cercetări pentru elucidarea cauzelor și identificarea metodelor de prevenire a acestor tragedii. Cu toate acestea, încă mai există o insuficiență informativă în acest domeniu, motiv pentru care este justificat și interesul deosebit față de acest sindrom din partea mai multor categorii de specialiști - pediatri, medici legiști, dar și a întregii comunități medicale.

Problema SIDS este analizată de către specialiști sub mai multe aspecte, inclusiv importanța clinică, deontologică, economică și, nu în ultimul rând, importanța socio-familială.

**Importanța clinică** este determinată de semnele de întrebare, care mai persistă privind elucidarea completă a cauzelor și mecanismelor de producere a SIDS, precum și a căilor de prevenire a acestuia.

Din punct de vedere **deontologic**, specialiștii implicați au în față o sarcină dificilă, care ține de definitivarea documentară a cauzei decesului, respectiv, eliberarea certificatului de deces în urma unei morți inexplicabile. Cea mai grea sarcină revine medicului morfopatolog/legist, obligat să prezinte rezultatul examenului histopatologic și să precizeze responsabilitățile pentru fiecare caz în parte.

Din punct de vedere **economic**, programele de cercetare și prevenire a SIDS sunt extrem de costisitoare, necesitând tehnologii avansate de monitorizare continuă și de investigație pluridisciplinară, pe care nu multe clinici și le pot permite, iar pregătirea specialiștilor în acest domeniu, de asemenea, impune cheltuieli mari și timp.

**Importanța socio-familială** a SIDS este determinată de implicațiile asupra familiei, asupra stării psihologice a membrilor acesteia și probabilității nașterii altui copil. De obicei, sarcina următoare survine mai greu, iar avorturile sunt mai frecvente la aceste mame. Deși sursele bibliografice indică puține familii studiate sub acest aspect, existența unor grave probleme de ordin socio-familial este evidentă.

#### DEFINIȚIE

Sindromul morții subite a sugarului (SIDS) este definit ca o moarte subită a copilului sub vârsta de un an, care survine în cursul somnului și rămâne neexplicată de necropsia completă, revizuirea anamnezei și a circumstanțelor morții.

Ținându-se cont de elementele definitorii, moartea subită a sugarului se impune a fi naturală, nonviolentă și produsă foarte rapid, brusc, subit și neașteptat, pe fundal de stare de sănătate aparent bună a copilului. Criteriul definitoriu „neexplicată după necropsia completă” depinde într-o mare măsură de experiența morfopatologului implicat și complexitatea investigațiilor morfopatologice efectuate.

#### CARACTERISTICI GENERALE ALE SIDS:

- este o entitate heterogenă, caracterizată prin dificultatea determinării cauzei morții;

- reprezintă o cauză majoră de deces a sugarilor, 35-55% din aceste decese revin sugarilor cu vârsta cuprinsă între o lună și un an;

- afectează sugarii aparent sănătoși;
- moartea survine rapid, fără semne de suferință, de obicei, în timpul somnului, noaptea;
- mai frecvent se produce în timpul iernii;
- apare la sugarii, ale căror mame au vârsta mai mică de 20 de ani, mame cu nivel socio-economic și educațional precar, precum și la sugari ale căror mame sunt fumătoare/au fumat în timpul sarcinii;
- se atestă mai frecvent la sugarii născuți prematur sau la cei cu greutate mică la naștere;
- mai frecvent se atestă la copii cu istoric de afecțiuni ale tractului respirator;
- reprezintă și un diagnostic de excludere.

#### INCIDENȚA

Deși evidența cazurilor de SIDS este departe de a fi completă, sursele bibliografice indică o incidență de circa 0,2-6 decese la 1000 de nou-născuți vii, cu variații semnificative de la o țară la alta. Cea mai mică incidență se atestă în țări economice dezvoltate, cum ar fi Olanda – 0,19, Marea Britanie – 0,41, SUA – 0,57 la 1000 de nou-născuți vii. Statistica menționată interesează vârsta de 8 zile – 1 an, incidența maximă încadrându-se în perioada de vârstă 2-4 luni.

SIDS afectează mai mult sugarii de sex masculin și se consideră că factorii genetici au un rol determinant.

Se atestă o anumită apartenență rasială (de exemplu, în Statele Unite ale Americii incidența SIDS a fost mai mare la indienii americani /nativii din Alaska, cea mai mică incidență SIDS este la populația din Asia și la cea din America de Sud). După implementarea campaniei „Back to sleep” în anii '90 rata morții subite a copiilor a scăzut semnificativ în SUA cu până la 50%, iar incidența SIDS a scăzut de la 1,2 cazuri la 1000 de nou-născuți vii în 1992 până la aproximativ 0,5 cazuri la 1000 de nou-născuți vii în 2006.

#### CLASIFICARE

În raport cu elucidarea morții, SIDS a fost clasificată în trei categorii:

##### Categoria I

##### Forma clasică I.A

*Clinic:* vârsta 21 de zile – 9 luni, naștere la termen, creștere și dezvoltare normală, fără decese similare în familie, absența simptomelor genetice;

*Circumstanțele morții:* scena morții nu indică moartea accidentală;

*Necropsia:* nu evidențiază cauza morții, traumatisme, abuz, neglijare sau agresiune, fără modificări ale timusului, infiltrații limfoide moderate cu un număr nesemnificativ în

bronhii, interstițiul pulmonar și maxim 10 neutrofile/alveolă în cel puțin 10 alveole.

*Toxicologia, microbiologia, biochimia* indică rezultate negative.

#### Forma clasică I.B

Cuprinde criteriile de la categoria I.A cu excepția unei investigații: lipsă de toxicologie, microbiologie, radiologie sau biochimie.

#### Categoria a II-a

*Clinic:* vârsta 21 zile–9 luni, decese similare în familie care nu prezentau suspiciuni de agresiune sau boli metabolice, morbiditate neonatală vindecată până la deces.

*Circumstanțele morții:* fără asfixie mecanică certă sau îmbrăcăminte excesivă.

*Necropsia:* perturbări ale creșterii și dezvoltării care n-au putut contribui la deces; modificări inflamatorii care nu explică decesul: infiltrații neutrofile ale mucoasei căilor respiratorii superioare, infiltrații de celule limfoide peribronșice și în interstițiul pulmonar în mai mult de o secțiune, peste 10 celule inflamatorii în cel puțin 10 alveole.

#### Categoria a III-a

SIDS care nu respectă nici unul dintre criterii.

#### ETIOLOGIE

Literatura de specialitate estimează multipli factori de risc ai SIDS, care sunt clasificați în mai multe moduri și utilizând diverse criterii.

Una din aceste clasificări divizează factorii de risc care conduc la SIDS în 3 grupe: biologici, familiali și epidemiologici (tabelul 1).

**Tabelul 1. Factorii de risc ai SIDS.**

Biologici	Familiali	Epidemiologici și de mediu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prematuritatea</li> <li>• Greutatea mică la naștere</li> <li>• Nașteri traumatizante</li> <li>• Asfixie la naștere sau scor Apgar mic</li> <li>• Infecții în anamneză</li> <li>• Complicații pe parcursul sarcinii/nașterii               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adaptare postnatală dificilă</li> <li>• Sexul masculin</li> <li>• Vârsta sugarului cuprinsă între 1 lună și 1 an</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugari care nu sunt alăptați la sân</li> <li>• Mame care au în anamneză afecțiuni psihiatrice               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mame fumătoare</li> <li>• Vârsta mamei (&lt;20&gt;40 ani)</li> <li>• Consum de droguri/alcool în familie</li> <li>• Cazuri asemănătoare de deces în familie</li> <li>• Nivel scăzut de instruire a mamei</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziția ventrală în timpul somnului</li> <li>• Supraîncălzirea</li> <li>• Tipul saltelei</li> <li>• Cu cine doarme copilul, cum este învelit               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imobilitatea tonică</li> <li>• Rasa</li> <li>• Altitudinea</li> <li>• Sezonul de iarnă</li> <li>• Perioada de noapte</li> </ul> </li> </ul>

O altă clasificare grupează factorii de risc în intinseci și extrinseci:

#### Factorii intrinseci:

1. *Vârsta:* SIDS se produce pe durata primului an de viață, 90% dintre decese fiind atribuite sugarilor de 1-6 luni; în special în primele 6 luni de viață atât sistemul cardiovascular, cel respirator, cât și sistemele implicate în procesul de adormire-trezire sunt imature.

2. *Sexul:* un număr mai mare de decese se atestă la băieții; această diferență poate fi datorată faptului că băieții sunt mai vulnerabili la disfuncțiile sistemului respirator, precum și polimorfismului genei mono-aminooxidaza A, localizate pe cromozomul X.

3. *Etnia:* conform statisticilor mondiale, incidența SIDS diferă în funcție de apartenența etnică și rasială; factorii genetici/factorii socio-economici și educaționali ar putea conduce la această diferență.

4. *Prematuritatea/ greutatea mică la naștere:* se consideră drept factor de risc deoarece acești sugari au diverse grade de

imaturitate a sistemului cardiac și respirator, totodată aceștia sunt poziționați mai frecvent fie ventral, fie lateral pe durata somnului. Factorii socio-economici.

5. *Factorii genetici,* componenta genetică cuprinzând două categorii:

a) mutațiile care produc dezordine genetice și cauzează moartea (mutațiile genetice cunoscute sunt: deficitul dehidrogenazei acil-CoA enzima care catabolizează  $\beta$ -oxidarea acizilor grași; mutații ale genelor implicate în metabolismul glucozei; mutații ale genelor canalelor de scurgere a ionilor din miocard responsabile de sindromul QT prelungit, mutații ale factorului V de coagulare cauzatoare de tromboze și microinfarcte în creier, deficitul proteinei carrier a 5-HT, mutația genei caveolin-3);

b) polimorfismele care predispun la moartea sugarului în situații critice (polimorfismele genelor care predispun la SIDS în unele circumstanțe cuprind: deleția parțială a genei C4 care dă deficiențe imunologice și vulnerabilitate la infecții; polimorfismul alelelor complexului de histocompatibilitate HLA;

polimorfismul genelor sintezei IL-10 și al Y-interferonului, alelele lungi ale proteinei de transport a serotoninei care scad reglarea presinaptică a receptorilor; defectele proteinelor șocului termic; mutațiile ADN din mitocondrii implicate în transportul electronilor și a fosforilării oxidative).

#### **Factori extrinseci:**

1. *Poziția ventrală a sugarului în timpul somnului:* programele și campaniile de promovare a poziției sugarului pe spate au condus la reducerea incidenței SIDS.

2. *Infecțiile:* infecțiile frecvente în anamneză sunt asociate cu riscul sporit al SIDS.

3. *Caracteristicile ce tin de somnul sugarului:* camera în care doarme sugarul, tipul saltelei, cu cine doarme sugarul, cu ce este acoperit în timpul somnului.

Mai mulți cercetători și-au propus să studieze importanța fiecărui factor în parte, cu diferite scoruri și cuantificări, în vederea prevenirii acestui sindrom. Cu toate acestea, încă nu există un scor de risc universal acceptat privind SIDS, dar cu risc major în etiopatogenia acestuia sunt considerați *decubitul ventral în timpul somnului, hipertermia și fumatul mamei.*

**Hipertermia** produsă de temperatura ambiantă ridicată figurează printre factorii cerți de risc în sindromul morții subite a sugarului. Temperatura ambiantă ridicată poate fi cauzată de următoarele condiții:

a) încălzirea excesivă a aerului din încăperea în cursul iernii, mai ales când se utilizează radiatoare electrice suplimentare, plasate prea aproape de patul sugarului; dormitul copilului în același pat cu părinții; dormitul în pat cu părinții mărește ambianța termică și scade termoliza;

b) îmbrăcăminte excesivă cu acoperirea capului și imobilizarea sugarului.

Patogenic termoliza este împiedicată prin reducerea suprafeței tegumentare libere, prin împiedicarea sudorației, imobilizare, care determină o hipertermogeneză relativă. Un rol stimulant și agravant îl are somnul în poziție de decubit ventral, care micșorează suprafața tegumentară liberă, scade aportul de oxigen și favorizează reinspirarea CO<sub>2</sub>. Fumatul pasiv, la care este expus sugarul, prin inhalarea de nicotină, induce efecte vasoconstrictoare, scade fluxul sangvin tegumentar și, de asemenea, limitează pierderea de căldură, conducând spre hipertermie.

**Fumatul** mamei în cursul gestației și expunerea sugarului la fumul de țigară (fumatul pasiv) sunt semnalate de toate studiile epidemiologice drept factor de risc al morții subite a sugarului.

Țigările au acțiune toxică prin conținutul de nicotină, nitrozamine și tiocianți produși prin arderea tutunului și a hârtiei.

Nicotina produce vasoconstricție, scade fluxul sangvin al uterului și reduce transferul placentar la făt, favorizând întârzierea în creșterea intrauterină, hipoxia cu afectarea dezvoltării SNC și a sistemului respirator.

O componentă hidrosolubilă a fumului de țigară leagă bacteriile și virușii de celulele epiteliale respiratorii. Sugarul care doarme în pat cu adulții fumători prezintă o densitate mai mare a bacteriilor în secrețiile nazale și alveolele pulmonare, iar în umorile victimelor SIDS sunt prezente IL-1, IL-6 și TNF ca răspuns inflamator.

Nicotina induce sinteza dopaminei, inhibă răspunsul chemoreceptorilor la hipoxie și apare inabilitatea autoresuscitării la apnee hipoxică. La sugarii alăptați de mame fumătoare se adaugă aportul de nicotină prin lapte.

**Decubitul ventral** în cursul somnului, conform datelor bibliografice, crește riscul producerii SIDS de 2-3 ori. Decubitul ventral și poziția în jos a feței copilului în timpul somnului provoacă obstrucție nazală, cauzând disfuncție respiratorie și apnee.

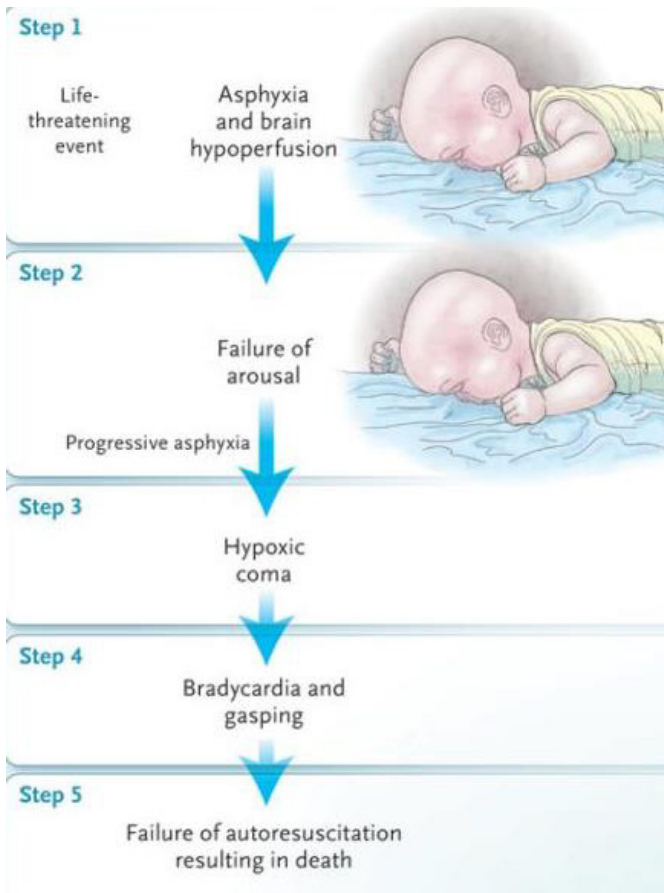
Obstrucția căilor respiratorii ale copilului sugar este favorizată de saltele moi, de învelirea cu plapume a sugarului inclusiv pe cap, de dormitul într-un pat cu mama, de prematuritate sau dismaturitate, cu dezvoltare motorie mai lentă, ce nu îi permite ridicarea sau schimbarea poziției capului.

Cercetările epidemiologice au semnalat și pericolul plasării sugarului în decubit lateral, din care copilul se poate întoarce mai ușor în decubit ventral decât din decubitul dorsal. Decubitul ventral favorizează imobilizarea diafragmului, reinhalarea CO<sub>2</sub>, diminuarea tonusului vasomotor și scăderea autocontrolului la stimuli acustici. Fața în jos împiedică ventilația, crește rezistența în căile respiratorii superioare și reinhalarea CO<sub>2</sub>. Nivelul HbF al sugarilor cu SIDS ce nu prezintă diferențe față de al sugarilor decedați fără insuficiență respiratorie exclude hipoxia cronică.

Totodată e demonstrată și influența perturbării controlului autonom al sistemului nervos asupra respirației, activității cardiace și somnului, în cazul decesului produs de decubitul ventral. Inițial apar tulburări respiratorii, apoi cardiace, în special tulburări de ritm. Crește influența vagală, care produce apnee centrală în timpul somnului, disritmii prin creșterea intervalului QT, se inhibă sistemul noradrenergic și apare sincopa.

**Alți factori predispozanți: endocrini și imobilitatea tonică**

Actualmente există dovezi care demonstrează conexiunea unor disfuncții endocrine preexistente la sugarii decedați prin SIDS. Disfuncțiile endocrine semnalate au fost nivelul seric crescut al testosteronului la ambele sexe la sugarii cu SIDS, comparativ cu cel al sugarilor decedați prin cauze



**Figura 1.** Etapele patogenetice ale SIDS cauzate de somnul sugarului în decubit ventral.

cunoscute, precum și nivelul seric înalt al triiodotironinei și al hormonului tireotrop.

Imobilitatea tonică a fost considerată factor de risc pentru incidența maximă a SIDS la vârsta de 2-5 luni, în timpul somnului activ în decubit ventral. Imobilizarea membrelor cu îmbrăcăminte excesivă produce imobilitate tonică, apnee, bradicardie și deces. Tonusul vagului este predominant, influențând apariția apneei centrale, cu bradicardie sinuzală și supresiunea sistemului noradrenergic antagonist.

**PATOGENIE**

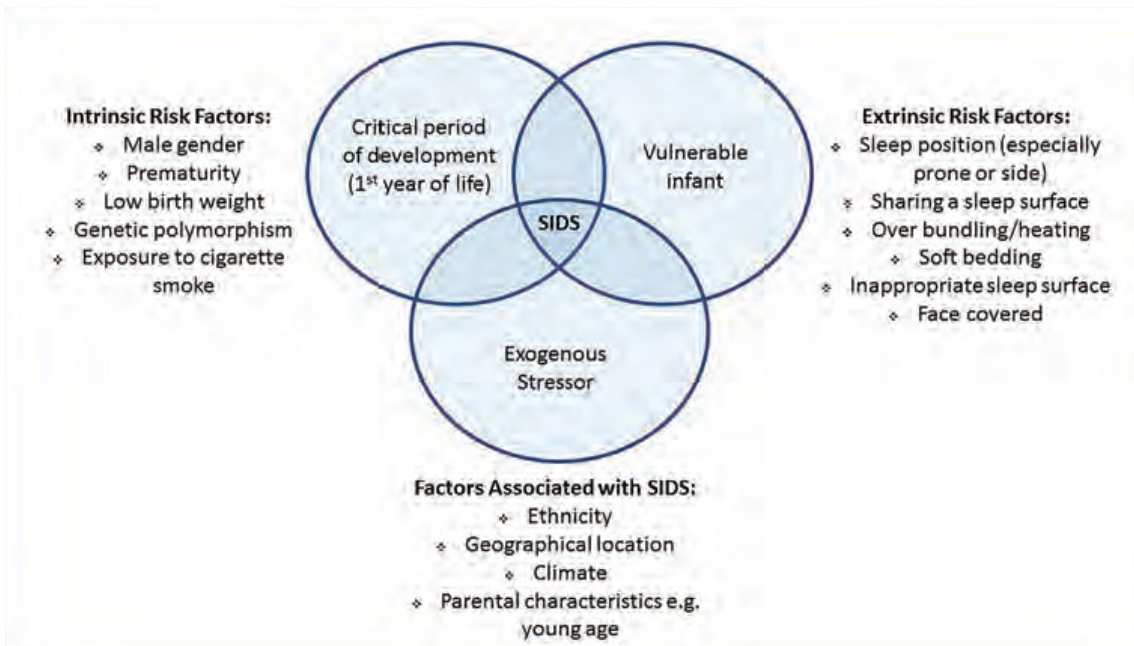
SIDS apare în urma interacțiunii simultane a trei factori:

1. perioada critică de dezvoltare în care se află sugarul;
2. factorul de risc;
3. vulnerabilitatea sugarului.

Pe parcursul ultimelor trei decenii au fost realizate numeroase studii în scopul identificării mecanismelor tanatogenezei în SIDS. Actualmente sunt cunoscute mai multe ipoteze, care ar explica patogenia sindromului morții subite a sugarului:

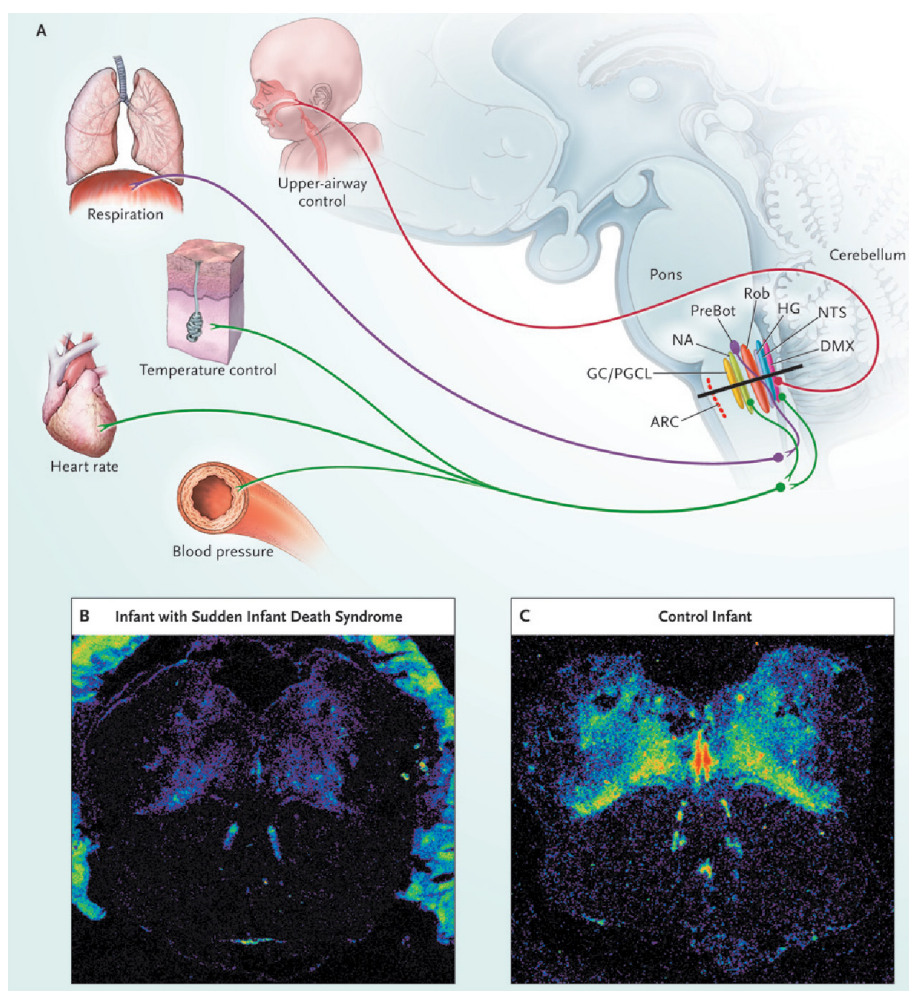
✓ Substanța P (SP) – este un neurotransmițător al sistemului nervos. Receptorii acestei substanțe au fost identificați în centrul cardiorespirator și nucleul nervului frenic. Studiile recente arată că această substanță este implicată în reglarea actului respirator în special în perioada neonatală precoce, și o scădere a acesteia/rezistenței receptorilor față de substanță P ar fi o cale patogenetică a SIDS.

✓ Orexina /hipocretina – neuropeptid al neuronilor hipotalamusului. Aceasta este esențială pentru menținerea



**Figura 2.** Interacțiunea factorilor de risc care conduc la apariția SIDS.





**Figura 3.** A. Controlul exercitat de sistemul HT asupra diferitor organe ale corpului.

ciclului somn/veghe, instalarea somnului, participă în alternanța perioadelor somnului REM și non-REM, menține respirația pe parcursul somnului, reglează metabolismul energetic și răspunsul simpatic la stres. Se consideră că scăderea nivelului acestui neuropeptid ar conduce la instalarea SIDS.

✓ Imaturitatea structurilor trunchiului cerebral.

✓ Sistemul 5-HT (5-hidroxitriptamina sau serotonina) joacă un rol important în controlul actului respirator, tensiunii arteriale, menținerii temperaturii corporale. Imaturitatea acestui sistem sau numărul redus de receptori respectivi se presupune a fi cauza care ar conduce la SIDS, deoarece acesta nu poate face față factorilor de stres.

B. O scădere semnificativă a receptorilor 5-hidroxitriptamină tip 1 din măduva spinării la sugarii decedați.

#### STABILIREA DIAGNOSTICULUI

Diagnosticul sindromului morții subite a sugarului se stabilește, în mod obligatoriu, interdisciplinar, prin colaborarea

dintre medicul pediatru, morfopatolog, legist și familia sugarului decedat. El presupune:

a) reevaluarea datelor clinice;  
b) investigarea circumstanțelor morții;  
c) examenul macroscopic al cadavrului;

d) examenul histologic, bacteriologic, radiologic, biochimic și toxicologic.

**Reevaluarea datelor clinice** reprezintă o analiză detaliată a anamnezei sugarului decedat, cu identificarea factorilor de risc pe toată perioada vieții. Se studiază istoricul dezvoltării copilului, antecedentele patologice, inclusiv ce țin de perioada de dezvoltare intrauterină, naștere și postnatal.

Din antecedentele/caracteristicile sugarului au importanță prezența complicațiilor pe parcursul sarcinii/nașterii, travaliul cu durata prea mică/mare, asfixie la naștere sau scor Apgar mic, prematuritatea/dismaturitatea, nașterea traumatizantă, adaptarea postnatală dificilă, alimentația artificială, devoltarea lentă staturo-ponderală, diminuarea tonusului muscular, instabilitatea termică, țipete și plâns anormal, transpirații abundente în somn, infecții în anamneză și/sau internări repetate postnatal.

#### **Investigarea circumstanțelor morții**

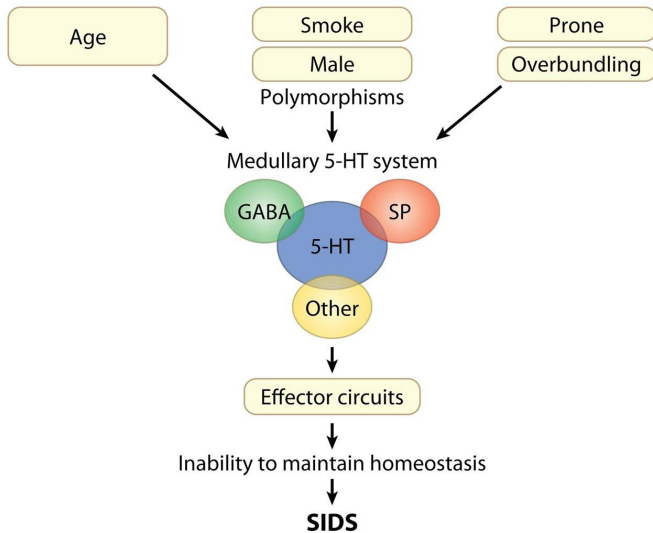
vizează poziția în care a fost găsit cadavrul, temperatura camerei, persoana cu care doarme în cameră și în pat, îmbrăcămintea și modul de învelire în timpul somnului.

**Examenul macroscopic** constă în examinarea externă, măsurarea parametrilor antropometrici (greutății, lungimii, circumferinței craniene și toracice).

**Examenul histologic** interesează secțiuni din organele implicate în SIDS: creier, aparatul respirator și cord. Examinările histologice oferă date și asigură posibilitatea efectuării diagnosticului diferențial între moartea subită și moartea neașteptată a sugarului. Probele histologice din creier se prelevează din hipocamp, lobul frontal și parietal, talamus, mezencefal, punte, cerebel și porțiunea cervicală a măduvei spinării.

**Examinările imunohistochimice** se practică pentru majoritatea țesuturilor și organelor copilului decedat.

a) *Sistemul nervos*: se impune studierea celulelor microgliale, neuronilor și axonilor; hiperemia și edemul cerebral sunt considerate nespecifice pentru SIDS.



**Figura 4.** Reprezentarea conceptuală a faptului că SIDS ar fi cauzat de dereglarea homeostaziei sistemului serotoninergic de la nivelul măduvei spinării.

b) *Sistemul respirator*: probele pulmonare se iau din partea periferică și centrală a fiecărui lob și de la bifurcația traheei; infiltratele inflamatorii trebuie în mod obligatoriu investigate imunohistochimic; infiltratul celular minor, hemoragia intraalveolară și peteșiile nu sunt specifice SIDS.

c) *Cordul*: prelevarea probelor histologice din inimă se face la nivelul miocardului ventriculului stâng.

**Investigațiile metabolice și genetice** sunt necesare dacă în familie a mai decedat un copil în condiții asemănătoare. Se prelevează sânge, bilă, urină pentru investigații molecular-genetice și investigații cromozomiale.

**Examinările bacteriologice și virusologice** se practică în infecțiile diagnosticate histologic pentru stabilirea etiologiei acestora.

**Investigațiile toxicologice** se fac din sângele prelevat din ventriculii cardiaci, vena femurală, din LCR (lichidul cefalo-rahidian), umorile vitroase, urină, conținutul gastric, hepatic. Acestea se vor testa privind conținutul de alcool, narcotice sau medicamente.

Conform surselor bibliografice, investigațiile *post-mortem* ale morții subite a sugarului permit elucidarea morții în proporție de 3% în baza datelor clinice, 3-25% în urma revizuirii circumstanțelor morții, de 5-13% în baza examenului macroscopic al cadavrului, 12-15% prin examen histologic, 1-5% prin examen microbiologic, 1% metabolic și 1% toxicologic.

**Constatări patologice în SIDS:**

- ✓ peteșii hemoragice intratoracice (întâlnite în 90% din cazuri);
- ✓ timomegalie;
- ✓ encefalomegalie;
- ✓ miocardită;
- ✓ sânge în cavitățile inimii;
- ✓ vezică biliară și rectum gol;
- ✓ celule inflamatorii în căile respiratorii superioare, plămâni și în structurile cardiace.

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL**

Diagnosticul diferențial al SIDS se face cu mai multe afecțiuni și stări patologice, cum ar fi:

**I. Afecțiuni /stări patologice acute**

- ✓ Infecții neonatale
- ✓ Epiglotită
- ✓ Bronșiolită
- ✓ Pneumonie
- ✓ Apnee obstructivă
- ✓ Deshidratare
- ✓ Hipotermie
- ✓ Sindrom de aspirație
- ✓ Meningită bacteriană
- ✓ Infecția meningococică
- ✓ Pertusis
- ✓ Botulism
- ✓ Poliomielită
- ✓ Anemie acută
- ✓ Șoc hemoragic
- ✓ Șoc septic
- ✓ Consecințe ale managementului febrei (ca urgență pediatrică)

- ✓ Volvulus intestinal.

**II. Traume/intoxicații**

- ✓ Intoxicații cu monoxid de carbon
- ✓ Ingestii de alcool
- ✓ Expunere la insecticide
- ✓ Traumatism cranio-cerebral
- ✓ Sufocare /asfixie.

**III. Tulburări metabolice congenitale/dobândite**

- ✓ Hipocalcemie
- ✓ Hipoglicemie
- ✓ Deficit al lanțului lung /lanțului scurt al acil CoA-dehidrogenază
- ✓ Erori înăscute de metabolism.

**IV. Afecțiuni cardiace**

- ✓ Malformații congenitale de cord
- ✓ Anomalii ale arterelor coronariene
- ✓ Cardiomiopatie hipertrofică
- ✓ Miocardită

- ✓ Șoc cardiogen
- ✓ Sindromul QT prelungit
- ✓ Fibrilație ventriculară.

## V. Patologii ale SNC

- ✓ Asimetrie de hipocamp
- ✓ Epilepsie.

### PROFILAXIA SIDS

Prevenirea sindromului morții subite a sugarului vizează identificarea factorilor de risc și înlăturarea lor.

Identificarea factorilor de risc se impune la sugarul cu frați decedați din cauze necunoscute în perioada de sugar. Monitorizarea sugarului la domiciliu permite sesizarea episoadelor scurte de apnee, a obstrucției nazale, insuficienței respiratorii, întreruperii oxigenării sau cedarea suportului ventilației artificiale la sugarii cu instabilitate cardio-respiratorie sau la sugarii care dorm în cameră individuală.

În vederea minimalizării factorilor de risc se recomandă:

1. Plasarea sugarului în decubit dorsal în somn și evitarea decubitului lateral din care se poate roti în decubit ventral.

2. Somnul sugarului să se facă în pat individual în aceeași cameră cu mama, evitarea plasării copilului în leagăne, coșuri de dormit sau hamacuri.

3. Asigurarea unei ambianțe termice pentru a evita supraîncălzirea, cu utilizarea îmbrăcăminte din bumbac, lejere, care să nu limiteze mobilitatea membrilor.

4. Învelirea sugarului se recomandă să se facă cu pătură care să nu acopere capul și să nu fie introdusă sub sugar pentru a-i permite mobilitatea. Poziția capului necesită alternanță pentru prevenirea plagiocefaliei care ar putea imobiliza sugarul într-un anumit decubit.

5. Oferirea suzetei în timpul somnului. Suzeta realizează un spațiu aerian perioronazal, protejează față de compresia nazală și are acțiune stimulatorie a dezvoltării musculaturii oro-faringiene. Suzeta se oferă sugarului la vârsta de o lună, când suptul la sân s-a stabilizat, numai când este pus să doarmă, după ce a fost spălată, fără a fi introdusă în oricare soluție dulce.

6. Evitarea fumatului în sarcină, la femeia care alăptează și interzicerea lui în încăperea comună cu sugarul.

7. Vaccinarea copiilor; studiile epidemiologice nu au constatat o conexiune cauză-efect dintre SIDS și vaccinare, însă se consideră că imunizarea protejează sugarii de infecții, reducând riscul SIDS cu până la 50%.

8. Alăptare exclusivă până la vârsta de 6 luni, cu continuarea alimentației la sân până la 2 ani și mai mult; copiii cu risc sporit de SIDS, conform unor studii, prezintă hipersensibilitate la beta-lactoglobulina laptelui de vaci, confirmată prin nivele crescute de imunoglobuline E specifice.

Pentru a reduce riscul SIDS Academia Americană de Pediatrie promovează următoarele concepte, care și-au dovedit în timp eficacitatea (AAP, 2011):

1. Sugarii să doarmă în decubit dorsal.
2. Salteaua pe care dorm sugarii să fie adaptată conform vârstei.
3. Evitarea fumatului pe parcursul sarcinii și după naștere.
4. Evitarea consumului de droguri/alcool pe durata sarcinii și după naștere.
5. Alăptarea este recomandată.
6. Oferiți suzeta în timpul somnului sugarului.
7. Evitați supraîncălzirea copilului.
8. Vaccinarea sugarului în conformitate cu calendarul național de vaccinare.
9. Obiectele moi, lenjeria de pat trebuie ținute departe de locul unde doarme sugarul.
10. Sugarul să doarmă în cameră cu mama.
11. Plasați copilul pe burtică atunci când este treaz, nu în timpul somnului, pentru a reduce riscul de dezvoltare a plagiocefaliei.
12. Efectuarea vizitelor medicale conform programului.
13. Instruirea părinților, gravidelor privind îngrijirea adecvată a sugarului.

Totuși, este necesară continuarea cercetărilor privind SIDS, elaborarea de ghiduri de conduită pentru a elucida toate aspectele și riscurile și a putea preveni decesul sugarilor.



# Creșterea, dezvoltarea și alimentația copilului sănătos

## COPILUL SĂNĂTOS

Este indiscutabil faptul că starea sănătății copiilor reprezintă una din cele mai actuale probleme la nivel global. Starea de sănătate a copiilor, ca și a populației în general, este influențată de o multitudine de factori endogeni și exogeni: genetici, de mediu sau ecologici, socio-economici, nivel de trai, cultură sanitară, grad de instruire, condiția familiei, accesibilitatea și performanța asistenței medicale. În acest context, sănătatea nu poate fi evaluată univoc, analiza stării de sănătate fiind bazată pe mai mulți indicatori, cum ar fi cei demografici, diverse aspecte ale morbidității, nivelul dezvoltării fizice și neuropsihice etc.

Cei mai utilizați indicatori demografici și sanitari, calculați, de obicei, pentru 1 an, sunt:

- *natalitatea* (numărul de născuți vii într-un an, raportat la 1000 de locuitori);
- *mortalitatea* (numărul de decedați într-un an, raportat la 1000 de locuitori);
- *sporul natural* (diferența între natalitate și mortalitate);
- *mortalitatea infantilă* (numărul de copii decedați înainte de a împlini vârsta de 1 an raportat la 1000 născuți vii);
- *mortalitatea copiilor cu vârsta de până la 5 ani* (numărul de copii decedați până a împlini vârsta de 5 ani, raportat la 1000 de născuți vii);
- *morbiditatea*, exprimată prin frecvență, prevalență, incidență și gravitate a bolilor.

Analiza competentă a indicatorilor demografici și sanitari pune în evidență necesitățile privind asistența medicală acordată populației și stă la baza elaborării și promovării politicilor în domeniul ocrotirii sănătății.

Mortalitatea infantilă și mortalitatea copiilor cu vârsta de până la 5 ani (permanent monitorizate de instituțiile internaționale) constituie indicatori de bază ai sănătății copilului, dar și a mamei, reflectând totodată și situația socio-economică, socială și de mediu a unei comunități umane.

La modul general, cauzele mortalității infantile sunt multiple, în bibliografia de specialitate conturându-se două grupuri: generale și medicale. Grupul cauzelor generale include condițiile socio-economice, factorii de educație și de comportament, situația sectorului medico-sanitar, factorii de mediu și cei ocazionali (epidemii, calamități). Cauzele medicale întrunesc bolile care au determinat, în ultimă instanță, decesul.

Astfel, nivelul și dinamica mortalității infantile și a copiilor cu vârsta de până la 5 ani se află într-o strânsă dependență de condițiile sociale, economice și culturale, de accesul la diverse servicii, toate în ansamblu influențând șansele de supraviețuire ale copilului în primii ani de viață.

Progresele importante, realizate pe plan mondial în ultimele decenii ale secolului XX și începutul secolului XXI, în vederea reducerii mortalității copiilor au avut la bază acțiuni întreprinse în domeniul organizării sistemelor de sănătate, alimentației adecvate, igienizării mediului de viață, imunoprofilaxiei bolilor infecțioase, educației continue a populației etc. Și Republica Moldova a realizat progrese în acest sens, rata mortalității infantile ajungând la nivelul de 11,8% în anul 2010, comparativ cu 20,2% în 1996. Totodată s-a modificat și structura mortalității infantile, reducându-se practic în jumătate rata deceselor cauzate de maladiile respiratorii. În mare parte, aceste progrese s-au datorat implicării și insistenței sistemului de sănătate, elaborării și implementării unui șir

de programe și reforme orientate spre perfecționarea asistenței medicale, aplicarea tehnologiilor noi, promovarea modului de viață sănătos.

La etapa actuală, medicina copilului sănătos este o prioritate a sănătății publice și activității pediatrie, având drept scop menținerea și sporirea calității vieții copilului pentru realizarea maximă a potențialului vital.

Conform concepției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), sănătatea este nu numai absența bolilor sau a infirmităților, dar și o completă stare de bine fizic, mintal și social. Această definiție în egală măsură este atribuită tuturor categoriilor de vârstă - și adulților, și copiilor.

Evaluarea complexă a stării sănătății copiilor se efectuează în baza următoarelor criterii de sănătate:

- *evoluția perioadei de ontogeneză* (prezența sau absența antecedentelor în anamneza biologică);
- *nivelul dezvoltării fizice*, care se apreciază în baza parametrilor antropometrici (talie, masă, perimetrul craniului, al toracelui) și permite evidențierea tulburărilor de creștere (malnutriție, hipostatură, paratrofie, dezvoltare disarmonioasă);
- *nivelul dezvoltării neuro-psihice*, care se evaluează în corespundere cu compartimentele principale de dezvoltare la diferite perioade de vârstă. Devierile dezvoltării neuropsihice sugerează o patologie a sistemului nervos central, maladii somatice severe sau o insuficiență educație a copilului;
- *rezistența și reactivitatea la infecții intercurrente*, care se apreciază conform particularităților de ontogeneză, după numărul de îmbolnăviri acute suportate de copil în perioada preliminară examinării, gravitatea și evoluția acestora;
- *starea funcțională a organelor și sistemelor*, care este determinată în baza examenului clinic al copilului și permite depistarea unor stări premorbide, prenozologice, adică a stărilor de fond;
- *prezența / absența bolilor cronice și a focarelor cronice de infecție la momentul examinării, gradul lor de manifestare clinică.*

În funcție de informațiile obținute, se apreciază grupa de sănătatea copilului, în baza căreia se va efectua asistența medicală individualizată.

## CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA COPILOR

**Procesul creșterii și dezvoltării** este o acțiune dinamică, începută din momentul concepției produsului uman și până la maturitate, perioadă în care organismul este supus unor permanente modificări morfo-funcționale și psihointelectuale. Dacă creșterea copilului a fost studiată, deși accentul major se pune pe aspectul patologic al acesteia, procesul

de dezvoltare a copilului de la naștere până la vârsta de adult în mare parte a fost ignorat de-a lungul istoricului cercetării. Copiii erau adesea priviți ca o versiune micșorată a adulților și, drept rezultat, atenția acordată progreselor în abilitățile cognitive, limbajului și creșterii fizice, era minimă. Interesul pentru domeniul dezvoltării copilului cunoaște un avânt important doar către începutul secolului XX, dar inițial era concentrat pe cercetarea comportamentului anormal al copiilor.

La etapa actuală creșterea și dezvoltarea sunt privite ca niște procese care au loc concomitent, din aceste considerente trebuie înțelese ca un tot unitar, iar abordarea copilului trebuie să fie holistică. Cu toate acestea, se cunoaște că nu doar organismul întreg reprezintă o evoluție în procesul de creștere, dar și organele, sistemele, țesuturile au o evoluție tipică creșterii, care se deosebește în mod evident de cea a întregului organism.

De-a lungul timpului, de la Freud și Skinner până la Piaget, filozofi, psihologi și psihiatri obișnuiau să creadă că sugarii și copiii mici sunt ființe egocentrice, ilogice, superficiale, capabili de acțiuni foarte concrete și înguste. Și în societatea actuală această imagine despre copiii de vârstă fragedă persistă în rândul multor părinți și pediatri.

Primii ani ai vieții unui copil sunt foarte importanți pentru creșterea și dezvoltarea lui. Dezvoltare armonioasă înseamnă că toți copiii, inclusiv cei cu nevoi speciale, sunt capabili să crească și să se dezvolte, dacă le sunt asigurate necesitățile sociale, emoționale și educaționale. Nutriția adecvată, echilibrul dintre activitatea fizică și somn, de asemenea, pot face o diferență mare pentru copilul în creștere.

Dezvoltarea în perioada fetală este influențată de factorii sociali și de mediu, inclusiv de starea nutrițională maternă; utilizarea substanțelor medicamentoase (atât legale, cât și ilicite) și traume psihologice. Și experiențele psihologice ale părinților (materne și paterne) în perioada gestației au un impact profund asupra dezvoltării ulterioare a copilului (efecte epigenetice). Interacțiunea complexă dintre acești factori și transformările somatice și neurologice care apar la făt influențează creșterea și comportamentul de la naștere și pe parcursul întregii vieți a individului.

### **Dezvoltarea cognitivă: domenii și teorii**

#### **Dezvoltarea cunoașterii fizice**

De la vârste foarte mici sugarii înțeleg unele dintre proprietățile de bază ale obiectelor fizice. În primele luni de viață, ei înțeleg că obiectele sunt tridimensionale și extinse în spațiu sau că nu pot trece prin alte obiecte. De asemenea, sugarii au o înțelegere surprinzător de timpurie legată de aspectele senzoriale. Ei recunosc paralelisme dintre mișcările buzelor și sunetele vocale, dintre senzația de suzetă și felul în care arată

sau dintre imaginea vizuală a unei mingi care se învârtă și sunetul pe care îl produce.

Cu toate acestea, trei decenii de cercetare în domeniu au demonstrat exact contrariul. Chiar și cei mai mici sugari înțeleg și învață mai multe decât am fi crezut. Există încă multe controverse cu privire la ceea ce cunosc sugarii și la vârsta când achiziționează primele cunoștințe. Există, de asemenea, teorii concurente despre cum și de ce copiii cunosc și învață atât de multe.

Sugarii au, de asemenea, o înțelegere surprinzător de timpurie și sofisticată a noțiunilor de statistică și probabilitate. Astfel, în primul an de viață, ei așteaptă ca o minge luată la întâmplare dintr-o cutie de 80 de mingi roșii și 20 de mingi albe, să fie mai probabil roșie decât albă.

În al doilea an de viață, copiii au cunoștințe de bază referitoare la relațiile spațiale precum este gravitația. De asemenea, ei pot clasifica obiecte, recunoscând că animalele sunt diferite de obiecte. De asemenea, ei ajung să înțeleagă treptat cum să folosească instrumente simple pentru a realiza ceea ce își doresc, deși pot să facă și greșeli interesante, cum ar fi să tragă o pătură pentru a încerca să obțină o jucărie chiar și atunci când jucăria este lângă pătură, dar nu pe ea.

Preșcolarii continuă să învețe despre lumea fizică, dar încep să înțeleagă și lumea biologică, deși conceptele biologice sunt percepute într-un mod unificat și la această vârstă copiii nu prea au înțelegerea morții. Preșcolarii au, de asemenea, o înțelegere mult mai sofisticată a relațiilor cauzale decât se presupunea anterior, înțelegând mecanismele fizice simple.

### Dezvoltarea cunoașterii sociale

Unele dintre cele mai impresionante tipuri de cunoaștere și învățare timpurie implică înțelegerea de către copii a altor oameni. Aceste abilități ale *teoriei minții* sunt deosebit de importante pentru interacțiunea socială și par a fi afectate în mod specific la copiii cu autism. Din momentul în care se nasc, sugarii tratează oamenii ca speciali. În prima zi, sugarii preferă să privească fețele umane și să asculte vocile umane și rapid se atașează de fața, vocea și chiar mirosul persoanelor care îi îngrijesc. Nou-născuții imită, de asemenea, expresiile faciale.

În primul an, sugarii dezvoltă o înțelegere și mai complexă a celorlalți. Copiii de șapte luni apreciază că acțiunile umane sunt direcționate către obiective specifice. Către vârsta de un an copiii nu doar imită acțiunile, dar și reproduc rezultatele acțiunilor respective.

În al doilea an, copiii încep să înțeleagă că percepțiile, atenția și emoțiile lor pot fi împărtășite de ceilalți. În referințele sociale, copiii vor reacționa corespunzător la expresia emoțională a unei alte persoane care este îndreptată către un

obiect. Astfel, copiii de 1 an vor evita un obiect, dacă văd pe cineva reacționând prin frică la un obiect ambiguu.

De la vârsta de 2-6 ani, copiii descoperă fapte fundamentale suplimentare despre modul în care funcționează propria lor gândire și a celor din jur, dar și interacțiunile cauzale complexe dintre dorință, percepție și emoție; ei pot prezice toate acțiunile posibile care ar putea rezulta din diferite combinații psihologice. Preșcolarii, de asemenea, pot înțelege diferența dintre realitate și fantezie, deși ei pot fi afectați emoțional de produsele fanteziei, de la prieteni imaginari la "monștri" din dulap. Cu toate acestea, ei recunosc diferența dintre imaginații, care sunt private și intangibile, și realitate, care este publică și verificabilă.

Între 3 și 5 ani, copiii încep să dezvolte capacități, numite de psihologi, *control executiv*, care reflectă abilitatea de a controla propriile acțiuni, gânduri și sentimente. Aceste capacități par a fi legate în mod specific de abilitățile teoretice. Înțelegerea modului în care funcționează propria minte te poate ajuta să o controlezi și să o reglezi.

### Teorii privind dezvoltarea cognitivă

Mai multe teorii alternative au fost propuse pentru a explica aceste procese de dezvoltare. Neclaritatea majoră în toate teoriile dezvoltării cognitive este faptul că și cei mai mici copii par să posedă cunoștințe abstracte, foarte structurate, ierarhice despre lume, dar pe măsură ce copiii experimentează mai mult, aceste cunoștințe se schimbă în mod sistematic. Astfel, se pare că copiii mici învață din propriile lor experiențe.

O abordare clasică, numită *nativism*, sugerează că copiii se nasc cunoscând despre aspecte cruciale ale lumii. Învățarea este în mare parte doar o chestiune de completare a detaliilor.

Abordarea alternativă, *empirismul*, sugerează că toate cunoștințele copiilor sunt pur și simplu rezultatul unui proces de asociere sau îmbinare a unor experiențe senzoriale particulare sau detectarea statisticilor mediului. Deși copiii sunt capabili să asocieze anumite experiențe și să detecteze statistici, aceste abilități nu par a fi suficiente pentru a explica creșterea remarcabilă a cunoștințelor.

La momentul actual multe din afirmațiile lui Piaget din teoria nativismului și cea a empirismului au fost respinse.

Teoria *teoriei* este versiunea mai actuală a constructivismului, susținând că copiii își dezvoltă cunoștințele despre lume zi de zi. Teoria teoriei, spre deosebire de empirism, afirmă că copiii se pot naște cu anumite cunoștințe despre lume, dar, spre deosebire de nativism, ea presupune că aceste cunoștințe se modifică radical pe măsură ce copiii învață mai multe despre lume.

Cel mai recent, a fost formulat *constructivismul rațional*, o versiune mai riguroasă și precisă a teoriei *teoriei*. Acesta

folosește idei matematice despre modele probabilistice și inferența bayesiană, pentru a explica cum copiii foarte mici pot învăța atât de multe din dovezile pe care le întâlnesc. În cadrul abordării constructiviste sunt confirmate convingerile intuitive ale specialiștilor, conform cărora jocul copiilor în toate aspectele lui, atât jocul lor explorator, cât și jocul lor de imaginație, contribuie foarte mult la învățarea timpurie.

Toate teoriile, nativismul, empirismul și constructivismul se concentrează pe procesul de învățare din dovezi.

Există alte două abordări care denotă contribuția și a altor factori în dezvoltarea cognitivă. Abordarea *prelucrării informației* subliniază dezvoltarea abilităților generale de procesare și organizare a informațiilor, cum ar fi memoria sau atenția. Într-adevăr, copiii dezvoltă astfel de abilități în primii ani de viață, iar acestea contribuie la dezvoltarea cunoștințelor lor.

*Abordarea socioculturală* subliniază contribuția adulților în acumularea cunoștințelor copiilor. Există dovezi din ce în ce mai certe că dezvoltarea copiilor inițial este reglementată în mod specific și important de informațiile oferite de către îngrijitorii lor. Această informație în perioada preșcolară, numită uneori *pedagogie implicită sau intuitivă*, joacă un rol primordial în procesul de învățare a copiilor. Preșcolarii tind să le ofere adulților beneficiul îndoielii, dar pot face și distincția dintre pedagogii de încredere și cei care nu le inspiră încredere.

Toți acești factori, cunoștințele înnăscute, asocierea și statisticile, teoria dezvoltării și jocul, abilitățile de procesare a informațiilor și transmiterea culturală, se combină într-un mod specific, pentru a le permite copiilor să învețe într-un ritm foarte intens. Astfel, au fost propuse modelele complexe de dezvoltare a copilului începând cu cea mai fragedă vârstă.

Conform *modelului medical*, copilul care prezintă semne și simptome este abordat în calitate de pacient, iar medicul se concentrează doar pe identificarea diagnosticului și tratamentului patologiei somatice. Acest model, însă, neglijează în mod temeinic aspectul psihologic al unei persoane, inclusiv al copilului.

*Modelul biopsihosocial* abordează simultan interferența societății și comunității cu persoana și mediul acesteia.

Moleculă — Organism — Celulă — Organ/Sistem de organe — Sistem nervos — Persoană — Doua persoane — Familie — Comunitate — Cultură/Subcultură — Societate — Națiune — Biosferă.

Odată cu progresul cunoștințelor în domeniul neurologiei, geneticii (inclusiv epigeneticii), biologiei moleculare și a științelor sociale, a fost propus *modelul ecobiodezvoltării*, un model mult mai complex. Modelul dat subliniază modul în care ecologia copilăriei (mediile sociale și fizice)

interacționează cu procesele biologice. Nivelul toxic de stres afectează individul prin modificarea expresiei genice, însă fără modificarea secvențelor ADN. Modificările epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și acetilarea histonei, sunt influențate de experiențele de viață timpurii (factorul mediului). Reacția organismului la stres poate produce modificări în structura și funcția creierului, ceea ce poate conduce la întreruperea mecanismelor ulterioare de coping. Aceste schimbări vor produce efecte de lungă durată asupra sănătății și stării de bine a individului și pot fi transmise generațiilor viitoare.

Plasticitatea neuronală permite sistemului nervos central să reorganizeze rețelele neuronale ca răspuns la stimulii pozitivi și negativi ai mediului. O supraproducție de precursori neuronali determină formarea a circa 100 de miliarde de neuroni în creierul adult. Fiecare neuron dezvoltă în medie 15 000 de sinapse către vârsta de 3 ani. În timpul copilăriei timpurii se păstrează sinapsele pe căile neuronale frecvent utilizate, în timp ce cele mai puțin utilizate se atrofiază prin mecanismul de apoptoză. Modificările în activitatea și numărul sinapselor, dar și reorganizarea circuitelor neuronale joacă, de asemenea, un rol important în plasticitatea creierului. Astfel, experiența (factorul de mediu) are un efect direct asupra proprietăților fizice și, deci, funcționale ale creierului, iar procesele de învățare se desfășoară mai eficient pe căile sinaptice deja stabilite.

Experiențele traumatice timpurii modifică expresia mediatorilor de stres (în special axul hipotalamic-hipofizar-suprarenal) și a neurotransmițătorilor, fapt care determină modificări în structura și funcția creierului, iar persistența acestora va duce la modificări și disfuncții în răspunsul la stres pe tot parcursul vieții. Stresul cronic are efecte negative asupra funcțiilor cognitive, inclusiv asupra memoriei și controlului emoțional. Experiențele pozitive și negative nu determină rezultatul final, ci doar modifică probabilitatea evoluției procesului, influențând capacitatea copilului de a reacționa adaptiv la stimuli în viitor. Plasticitatea creierului continuă până în adolescență, cu dezvoltarea ulterioară a cortexului prefrontal, care este important în luarea deciziilor, planificarea viitoare și în controlul emoțional; neurogeneza persistă la vârsta adultă în anumite zone ale creierului.

### Influențe biologice

Influențele biologice asupra dezvoltării copilului includ factorii genetici, expunerea intrauterină la acțiuni teratogene, efectele negative pe termen lung ale greutății scăzute la naștere (morbidități neonatale asociate ulterior cu rate crescute de obezitate la vârsta de adult tânăr, boli coronariene, accidente vasculare cerebrale, hipertensiune arterială și diabet zaharat tip 2), maladiile postnatale, expunerea la substanțe toxice/periculoase și procesele de maturizare. Studiile demonstrează,



în mod constant, importanța factorului ereditar în variația indicelui de inteligență, dar și în alte trăsături de personalitate, cum ar fi sociabilitatea și curiozitatea. Un rol la fel de important în dezvoltarea copilului revine factorului de mediu partajat. Orice patologie cronică poate afecta creșterea și dezvoltarea copilului de orice vârstă, direct sau prin schimbări în alimentație, parentalitate, prezența la școală sau interacțiuni dintre colegi.

Majoritatea copiilor urmează un model similar de dezvoltare motorie. Astfel, vârsta la care copiii fac independent. Primii pași este similară în întreaga lume, deși există o variabilitate mare în practicile de creștere a copiilor, aspectele culturale, tradițiile alimentare. Pe de altă parte, alte abilități, precum ar fi vorbirea în propoziții complexe, nu au același model consecvent în procesul de maturizare. Modificările de maturizare, totodată, generează schimbări comportamentale la vârste previzibile. Astfel, reducerea marcată a ratei de creștere și a necesității de somn a copilului de 2 ani deseori generează îngrijorarea părinților cu privire la scăderea apetitului și refuzul somnului de zi. Totodată la această vârstă se pot accelera alte achiziții de dezvoltare (antrenarea la toaletă la un an sau capacitatea de a citi la un copil de 3 ani), beneficiile pe termen lung ale unor astfel de realizări precoce sunt discutabile.

Maturizarea este responsabilă nu doar de creșterea în dimensiuni a corpului, modificarea proporțiilor corpului și forței musculare, dar și de modificările hormonale. Diferențierea sexuală, atât somatică, cât și neurologică, debutează în perioada intrauterină. Atât stresul, cât și hormonii reproductivi afectează dezvoltarea creierului, precum și comportamentul pe parcursul dezvoltării. Producția de steroizi de către gonadele fetale conduce la diferențe în structura creierului dintre bărbați și femei.

**Temperamentul** descrie variațiile individuale stabile, care apar timpuriu în dimensiunile comportamentale, incluzând emoționalitatea (plânsul sau râsul), nivelul activității, atenția, sociabilitatea și persistența. Teoria clasică propune nouă caracteristici ale temperamentului: nivelul activității, ritmicitatea, acceptul/refuzul lucrurilor noi, adaptabilitatea, pragul receptivității, intensitatea răspunsului, dispoziția, distractibilitatea, durata și persistența atenției. Asocierea acestor caracteristici determină 3 tipuri frecvente de copii:

- (1) copil foarte adaptabil, cu cicluri biologice regulate;
- (2) copil dificil, care este inflexibil, supărat și frustrat;
- (3) copil încetinit, care are nevoie de timp suplimentar

pentru a se adapta la noile circumstanțe. De asemenea, apar diferite combinații ale acestor tipuri de temperament.

Temperamentul tradițional a fost descris ca fiind un aspect biologic sau „moștenit”. Gemenii monoziagoți sunt

apreciați de către părinți temperamental similari mai frecvent decât gemenii dizigoți. Cercetările recente sugerează că diferențele genetice reprezintă circa 20-60% din variabilitatea temperamentului. Alți factori incriminați în variabilitatea temperamentului sunt factorii de mediu ai copilului. Stresul matern prenatal și anxietatea, prin hormoni de stres, sunt asociate cu tipul temperamentului copilului, determinând un copil frustrat, fricos sau ușor iritabil, cu capacități slabe de adaptare la stimuli.

Problemele comportamentale și emoționale ale copilului, de regulă, se dezvoltă când caracteristicile temperamentale ale copiilor și ale părinților sunt în conflict. De exemplu, dacă părinții care țin un program neregulat au un copil încetinit, care are nevoie de timp suplimentar pentru a se adapta, apariția dificultăților de comportament este mult mai probabilă decât dacă acest copil ar avea părinți cu reguli stricte în familie.

#### **Influențe psihologice: atașament și contingentă**

Importanța influenței factorilor de mediu asupra creșterii și dezvoltării copilului domină majoritatea modelelor/teoriilor actuale de dezvoltare. Copiii instituționalizați, lipsiți de sentimentul de afecțiune și atașament, de regulă, prezintă deficite severe de dezvoltare. Atașamentul se referă la o tendință determinată biologic a unui copil mic de a căuta apropierea părintelui în perioadele de stres și, de asemenea, la relația care permite copiilor să-și folosească părinții pentru a restabili sentimentul de stare de bine după o experiență stresantă. Sentimentul de nesiguranță și lipsa atașamentului de părinte pot fi predictive pentru problemele ulterioare de comportament și de învățare.

În toate etapele dezvoltării, copiii progesează optim atunci când au părinți/îngrijitori care acordă atenție comunicării lor verbale și non-verbale și răspund consecvent. În perioada neonatală și a sugarului mic o astfel de interacțiune contingentă la stimulii de suprasolicitare a copiilor le permite acestora să mențină o stare de alertă liniștită și favorizează autoreglarea autonomă. Răspunsul contingent (intensitatea sentimentului de siguranță în funcție de comportamentul celui-lalt) la gesturile non-verbale creează fundamentul pentru atenție și reciprocitate, care sunt critice pentru dezvoltarea limbajului și dezvoltarea socială ulterioară. Copiii învață mult mai bine când noile provocări sunt puțin mai dificile comparativ cu experiențele anterioare. Forțele psihologice, cum ar fi problemele de atenție sau tulburările de dispoziție, vor avea efecte profunde asupra multor aspecte ale vieții unui copil mai mare.

**Factorii sociali: sistemele familiale și modelul ecologic**

*Teoria sistemelor familiale* recunoaște că indivizii din sistem adoptă roluri implicite. Deși ordinea nașterii nu are efecte pe termen lung asupra dezvoltării personalității, în cadrul familiilor membrii își asumă roluri diferite. Un copil poate fi problematic, în timp ce altul este negociatorul, iar altul are un temperament mult mai liniștit. Modificările în comportamentul unei persoane afectează fiecare alt membru al sistemului; rolurile se schimbă până la găsirea unui nou echilibru. Nașterea unui nou copil, achiziția unor noi aptitudini în dezvoltare, cum ar fi mersul independent, debutul fricilor nocturne sau moartea unui bunic sunt toate schimbări care necesită renegocierea rolurilor în cadrul familiei și au potențialul unei adaptări sănătoase sau viceversa a unei disfuncții.

#### **Unirea conceptelor: modelul tranzacțional, riscul și rezistența**

*Modelul tranzacțional* propune ca statutul unui copil în orice moment al timpului să funcționeze în interacțiunea dintre influențele biologice și sociale. Influențele sunt bidirecționale: factori biologici, cum ar fi temperamentul și starea de sănătate, afectează mediul de creștere a copilului și la rândul lor sunt afectați de acesta. Un sugar prematur poate plânge puțin și poate dormi perioade îndelungate, iar un părinte depresiv, ghidat de acest comportament, va alimenta rar copilul, fapt care se va răsfrânge negativ asupra creșterii și dezvoltării acestuia. Eșecul creșterii copilului poate consolida sentimentul de eșec al părintelui. La etapele ulterioare, impulsivitatea și neatenția asociată cu subnutriția precoce și prelungită poate conduce la un comportament agresiv al copilului. Cauza agresivității în acest caz nu este prematuritatea, subnutriția sau depresia maternă, ci interacțiunea tuturor acestor factori. Dimpotrivă, copiii cu factori de risc biologic se pot dezvolta

adecvat dacă mediul de creștere a copilului este satisfăcător. Astfel, acest risc poate fi realizat doar când interacțiunea părinte-copil este slabă. Atunci când interacțiunile părinte-copil sunt optime, prematuritatea prezintă un risc redus de dizabilitate de dezvoltare.

Stresul și anxietatea în sarcină sunt asociate cu probleme cognitive, comportamentale și emoționale la copil după naștere. Copiii care cresc în sărăcie sau copiii mamelor adolescente prezintă mai multe niveluri de risc de dezvoltare.

*Rezistența* reprezintă capacitatea de a rezista, de a se adapta la condiții noi și de a se recupera după anumite experiențe. Există mai mulți factori de rezistență care pot fi modificați: o apreciere sau o perspectivă pozitivă din partea părinților, sănătatea mintală maternă, abilități bune de îngrijire de sine și tradiții stricte în familie, dar și o acceptare pozitivă a experiențelor traumatice.

**Creșterea** se referă la modificarea în dimensiuni fizice a părților corporale sau a organismului în ansamblu. Aceste modificări pot fi apreciate cantitativ în centimetri și în kilograme. Creșterea este atribuită, în mare măsură, multiplicării celulelor și creșterii substanței intracelulare.

**Dezvoltarea** se referă la creșterea progresivă, secvențială și ordonată a abilităților și complexității (de la simplu la complex) funcțiilor. Dezvoltarea implică o progresie continuă în care copilul achiziționează noi cunoștințe, abilități mai rafinate și își schimbă comportamentul/caracterul. Modul de progresie este similar pentru toți copiii, dar poate exista și o rată de variație.

Termenul de **maturizare** este sinonimul dezvoltării individului care se datorează modificărilor corporale determinate ereditar.

#### **Caracteristica generală a creșterii și dezvoltării copilului**

<b>Creșterea</b>	<b>Dezvoltarea</b>
Termenul este folosit în sens pur fizic și se referă la creșterea în dimensiune, lungime.	Dezvoltarea implică o schimbare generală a formei sau a structurii care duce la ameliorarea funcției.
Modificările aspectelor cantitative.	Schimbări ale calității sau caracterului.
Este parte componentă a procesului de dezvoltare (dezvoltarea sub aspectul său cantitativ este denumită creștere).	Este un termen cuprinzător și mai larg și se referă la schimbările generale ale individului.
Creșterea nu este un proces continuu, stopat când organismul atinge maturitatea.	Dezvoltarea continuă de-a lungul vieții și este progresivă.
Creșterea implică modificări ale corpului care pot fi cuantificate prin măsurări.	Dezvoltarea implică schimbări de tip ordonat și coerent, care tind spre obiectivul maturității și implică îmbunătățirea funcționării, a comportamentului și, prin urmare, aduce schimbări calitative greu de măsurat direct.

Creșterea este celulară și are loc datorită înmulțirii celulelor.	Dezvoltarea este organizațională. Este organizarea tuturor părților pe care creșterea și diferențierea le-a produs.
Creșterea nu determină obligator și dezvoltare.	Dezvoltarea este posibilă și fără creștere.

## LEGILE CREȘTERII ȘI FACTORII DE INFLUENȚĂ

**Creșterea se desfășoară conform următoarelor legi:**

**Legea alternanței:** segmentele corpului nu cresc toate în același timp, ci alternativ (ex., membrele inferioare nu cresc în același timp cu cele superioare).

**Legea proporțiilor:** pentru fiecare perioadă a copilăriei există un anumit ritm de creștere (mai accelerat la vârsta de 0-3 ani și semnificativ mai lent la vârsta de 5-7 ani).

**Legea antagonismului morfologic și ponderal:** în perioada de creștere acumulativă, diferențierea este redusă și invers.

**Legea creșterii inegale:** fiecare segment al corpului are ritmul său propriu de creștere.

**Factorii care determină și influențează creșterea și dezvoltarea**

**Factorii exogeni** acționează atât în perioada vieții intrauterine, cât și în viața extrauterină.

**Alimentația** este un factor de influență important încă din perioada intrauterină. Deficiențele în dieta mamei se vor răsfrânge asupra stării de nutriție a fătului. Subnutriția mamei va determina nașterea de copii cu greutate mică în 24-45% cazuri și lungime mai mică față de normal în 10% cazuri. Malnutriția intrauterină se va reflecta și asupra structurii cerebrale superioare a copilului, deoarece în timpul sarcinii și primele 6 luni postnatal celulele nervoase se multiplică intens, se dezvoltă activ conexiunile dendritice, crește numărul de celule neurogliale și este inițiat procesul de mielinizare. Subnutriția calitativă a gravidei poate determina embrio și fetopatii. Astfel, carența severă proteică poate determina tulburări enzimatică, hormonale, edeme, tulburări de coagulare, iar carența de săruri minerale influențează mineralizarea scheletului. Supralimentația femeii în perioada sarcinii va favoriza apariția obezității la viitorul copil.

**Mediul geografic** influențează creșterea prin condițiile de microclimat: aer, soare, lumină, temperatură, umiditate, presiune atmosferică, raze ultraviolete. Efectele mediului extern sunt mai intense în primii 5 ani de viață a copilului. Altitudinea peste 1500 metri, prin hipoxie, determină un ritm de creștere mai mic atât antenatal, cât și postnatal. Clima excesiv de caldă se asociază cu o talie mică, pe când clima

temperată este cea mai favorabilă pentru creșterea copilului. Fiecare copil are un ritm sezonier propriu de dezvoltare.

**Factorii socioeconomi** care influențează creșterea statură-ponderală sunt:

- condițiile sanitare
- morbiditatea infecțioasă și parazitara
- locuința
- stresul
- nivelul de trai al familiei
- profesia părinților
- dinamica socială.

**Factorii afectiv-educativi.** Abuzul și neglijarea copilului au consecință întârzierea dezvoltării și creșterii copilului. Climatul calm al familiei și optimismul care încurajează acțiunile copilului vor favoriza dezvoltarea armonioasă a acestuia.

**Exercițiile fizice** aplicate din primul an de viață vor stimula creșterea și dezvoltarea.

**Noxele** chimice, radiațiile, diverse traumatisme pot influența negativ creșterea și dezvoltarea.

**Factorii culturali și politici** pot avea efecte, dar acestea sunt limitative.

**Factorii endogeni**

**Factorii genetici.** Controlul genetic este plurifactorial, condiționează parțial talia definitivă și dimensiunile copilului la diferite vârste, afectează și decide ritmul și limitele creșterii, în special ale scheletului, determină diferențele constituționale în dezvoltarea glandelor endocrine.

**Factorii hormonali** intervin atât în perioada antenatală, cât și în viața postnatală.

**Hormonii fetalii** au un rol minor în dezvoltare. Hormonul somatotrop hipofizar (STH) se secretă din săptămâna a VIII-a de gestație. Controlul secreției de STH prin factorul de eliberare hipotalamică se realizează după naștere.

**Hormonii materni** provin din hormonii placentari și hormonii produși de organismul mamei care traversează bariera placentară. Placenta produce gonadostimuline, care vor influența dezvoltarea gonadelor fetale și prolactina, cu efect asemănător cu STH asupra creșterii fetale.

După naștere rolul principal le revine hormonilor lobului anterior al hipofizei (somatotropinei, corion-somatotropinei, somatomedinelor), precum și hormonilor tiroidei, hormonilor pancreasului (insulinei) și celor sexuali. În diferite perioade de vârstă influența acestor hormoni diferă.

**Factorii patologici:** creșterea și dezvoltarea pot fi influențate defavorabil de o serie de factori patologici, care pot interveni atât în viața intrauterină, cât și după nașterea copilului.

### Principiile creșterii și dezvoltării

Creșterea somatică	Dezvoltarea
Creșterea somatică este un proces continuu de la concepție până la maturitate	Dezvoltarea este un proces continuu de la concepție până la maturitate
Creșterea este un proces ordonat, cu termene clare, dar ritmul de creștere diferă în timp	Dezvoltarea depinde de maturarea și mielinizarea sistemului nervos
Fiecare fază a creșterii este afectată de dereglările precedente ale procesului	Fiecare fază a dezvoltării este afectată de dereglările precedente ale procesului
Creșterea accelerată decurge în perioada fetală tardivă, primii 4 ani de viață și perioada pubertară	Anumite reflexe primitive anticipează acțiunile voluntare corespunzătoare și trebuie să dispară anterior activității motorii voluntare
În primii 3 ani postnatal modelul creșterii reprezintă o linie curbă, ulterior creșterea este lineară	Dezvoltarea urmează un pattern previzibil și uniform: activitatea generalizată este substituită cu un răspuns individual specific, dar rata dezvoltării variază de la copil la copil
Creșterea este un proces dependent hormonal	Dezvoltarea este cumulativă
Încetinirea și oprirea creșterii are loc către vârsta de 17-21 de ani	Dezvoltarea este rezultatul interacțiunii dintre procesele de maturizare și învățare
Creșterea este un proces unic pentru fiecare individ, determinat de factorii genetici și cei de mediu	Dezvoltarea este un produs al contribuției factorilor ereditari și ai mediului

## METODELE DE APRECIERE A CREȘTERII SOMATICE

Studierea detaliată a dezvoltării fizice include aprecierea parametrilor:

- **somatometrici (antropometrici):** talia corpului culcat, pe șezute, în picioare; lungimea membrelor; lățimea umerilor; perimetrele craniului, cutiei toracice, brațului, coapsei, gambei; masa corporală;
- **somatoscopici:** forma cutiei toracice, a spatelui, tălpii; ținuta; gradul de dezvoltare a musculaturii, țesutului adipos; elasticitatea tegumentelor; maturizarea biologică;
- **funcționali (fiziometrici):** spirometria; dinamometria; puterea de întindere, alți parametri funcționali etc.

**Somatometria (antropometria)** reprezintă complexitatea de metode și mijloace, ce servesc pentru aprecierea particularităților morfologice ale organismului uman prin efectuarea măsurărilor concrete la nivelul punctelor anatomice strict determinate prin utilizarea metodelor și utilajului standard. Studiul detaliat al patternului creșterii la copii sănătoși pune în evidență necesitatea monitorizării creșterii prin următorii parametri:

1. Creșterea lineară (lungime/înălțime)
2. Greutatea și IMC-ul
3. Greutatea în raport cu talia
4. Perimetrul cranial
5. Circumferința medie a brațului
6. Proporțiile corporale
7. Velocitatea creșterii
8. Patternul creșterii
9. Dentiția
10. Vârsta osoasă.

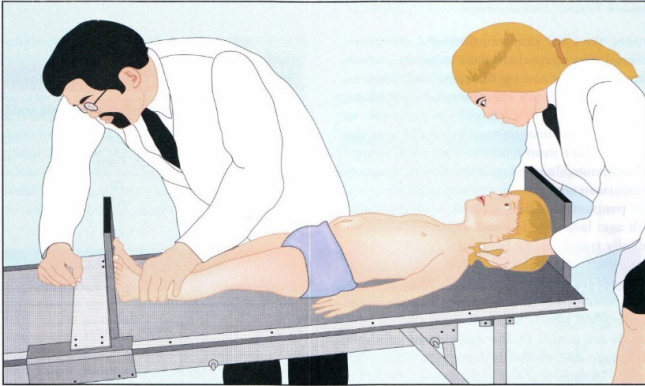
Pentru măsurarea adecvată a greutateii trebuie respectat următorul protocol:

- utilizarea unui cântar medicinal cu greutatei nedetașabile sau un cântar electronic de uz clinic;
- instrumentarul de măsurare va fi plasat pe un plan dur orizontal;
- cântarele trebuie să fie adaptate vârstei copilului;
- cântarele trebuie să fie calibrate adecvat pentru colectarea cu acuratețe a datelor;
- copilul va fi cântărit înaintea unei mese principale;
- copilul mare trebuie să fie îmbrăcat foarte ușor, greutatea copilului mic se va aprecia în poziție de decubit, iar a

copilului mai mare în picioare, nesprijinit, având grijă ca picioarele să fie în poziție corectă ușor depărtate unul de celălalt.

Protocolul de măsurare a taliei copilului mic, până la 2 ani (până la 100 cm) presupune:

- copilul va fi măsurat în decubit dorsal pe o suprafață dreaptă și fermă, utilizând pediometru;
- copilul va fi măsurat de către doi examinatori, inclusiv îngrijitorul copilului;
- poziția corectă a capului: unghiul extern al ochiului să fie pe linie dreaptă cu conductul auditiv extern;



**Fig. 1.** Metodologia aprecierii taliei copilului mai mic de 2 ani.

- poziția de extensie completă a picioarelor este obținută prin apăsarea ușoară pe genunchii copilului.

Protocolul de măsurare a înălțimii copilului mai mare de 2 ani presupune:

- copilul trebuie măsurat în poziție verticală folosind un taliometru montat pe perete;
- îmbrăcămintea trebuie să fie sumară, astfel încât poziția copilului să poată fi observată cu acuratețe;
- copilul nu trebuie să poarte încălțăminte și ciorapi;
- copilul trebuie să stea în picioare cu spatele și capul drept, astfel încât dreapta care unește conductul auditiv extern cu marginea inferioară a orbitei să fie orizontală și paralelă cu podeaua;
- picioarele, genunchii, fesele și scapulele trebuie să fie în contact cu suprafața verticală a stadiometrului sau cu peretele.

**Somatoscopia** permite formarea unei impresii generale vizavi de dezvoltarea fizică a celui examinat:

- corpul ca formațiune în general și părțile lui componente;
- relația dintre corp și părțile lui componente, proporționalitatea, prezența modificărilor funcționale sau patologice.

Fiind în strânsă dependență de viziunea științifică și experiența investigatorului, examinarea somatoscopică poartă un caracter destul de subiectiv.

Metodele de evaluare a dezvoltării fizice (creșterii somatice) a copilului sunt:

- metoda orientativă
- metoda indicilor antropometrici
- metoda devierilor sigmale
- metoda centilică.

**Metoda orientativă** utilizează diverse formule empirice de apreciere a parametrului antropometric ideal pentru vârsta copilului. Dezavantajul major al acestei metode este că modalitatea (formula) diferă de la un autor la altul, impune anumite limite stricte și nu se iau în considerare posibilele devieri individuale în creștere și dezvoltare.

Astfel, conform metodei orientative, *talia* copilului trebuie să prezinte următorul ritm de creștere ideal:

- la naștere – 50 cm în medie și o creștere 25 cm în primul an de viață;
- 3-3,5 cm/lună primul trimestru;
- 2,5 cm/lună trimestrul II;
- 1,5 cm / lună trimestrul III;
- 1,0 cm / lună trimestrul IV.

*Greutatea ideală* a copilului nou-născut de 3000-3500 grame către vârsta de 4-6 luni trebuie să se dubleze, iar către vârsta de un an – să se tripleze, constituind 10,5 kg. După vârsta de un an copilul trebuie să prezinte un ritm de creștere ponderală de 2 kg anual.



**Fig. 2.** Metodologia aprecierii înălțimii copilului mai mare de 2 ani.

*Perimetrul cranian*, care la naștere trebuie să constituie în medie 34-36 cm, către vârsta de un an va crește la 45 cm, iar la 4 ani – 50 cm.

*Perimetrul toracic* al nou-născutului de 33-35 cm, către vârsta de un an va crește la 48 cm.

Formulele empirice scot în evidență faptul că și creșterea taliei, și creșterea masei corporale, a perimetrelor cranian și toracic au o viteză cu atât mai mare, cu cât mai mic este copilul: de exemplu, la vârsta de 2 luni aceasta constituie 38 cm/an, la 4 luni – 28 cm/an, iar la 12 luni, respectiv 12 cm/an. Totodată formulele empirice permit doar un screening rapid al parametrului evaluat, dar nu substituie evaluarea complexă, standardizată.

**Metoda indicilor** presupune calculul anumitor indici, după obținerea parametrilor greutatei și taliei/lungimii copilului, fiind o metodă care în prezent este utilizată tot mai puțin din motivul multitudinii de dezavantaje.

**Indicele ponderal (IP)** este raportul dintre greutatea actuală și greutatea ideală pentru vârstă.

Argumentele care au limitat utilizarea acestui indice sunt:

- nu diferențiază forma acută de malnutriție protein-calorică (MPC) de cea cronică;
- nu diferențiază ritmul de creștere accelerat sau încetinit al unui copil, determinând erori de diagnostic.

**Indicele nutrițional (IN)** este raportul dintre greutatea actuală și greutatea ideală corespunzătoare taliei copilului.

**Indicele statural (IS)** este raportul dintre talia/înălțimea actuală și talia/înălțimea ideală pentru vârsta copilului.

**Metoda centilică**

Colectarea datelor de referință privind creșterea copilului a fost inițiată în secolul XIX, perioadă în care au fost elaborate metodele statistice de comparație (media, deviații standard, centile). Primele grafice de creștere au apărut pentru prima dată la sfârșitul secolului XIX, iar Tanner și Whitehouse au popularizat mai târziu conceptele de accelerare și referințe pentru creșterea în perioada de pubertate. Standardele de creștere ale OMS în prezent sunt acceptate de multe țări.

Astfel, graficele de creștere au parcurs o cale de circa 200 de ani și reprezintă o sinteză impresionantă a parametrilor antropometrici, metodelor statistice și designului grafic.

Pentru a sumariza distribuția parametrilor antropometrici pe un grafic, trebuie identificate nivelele centilice disponibile. În general, media sau mediana parametrului antropometric este furnizată cu un set de nivele centilice simetrice față de mediană, cum ar fi centilele 3, 10 și 25 mai jos de mediană și centilele 75, 90 și 97 mai sus de mediană (Tanner și colab. 1966). Unele tabele sau grafice dau preferință centilelor 5/95 față de 3/97 (Hamill și colab. 1977). Se pot utiliza, de asemenea, deviațiile standard (DS) față de medie: -1, -2 și -3 DS mai jos și +1, +2 și +3 DS mai sus de medie (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006). Un compromis dintre cele două formate este asigurat de distanțarea DScu două treimi față de centile (Cole 1994). În plus, pentru o distribuție normală, distanța dintre mediană și centila 75, care corespunde erorii probabile, este de 0,6745 DS, adică foarte aproape de două treimi sau 0,6667 DS (figura 3).

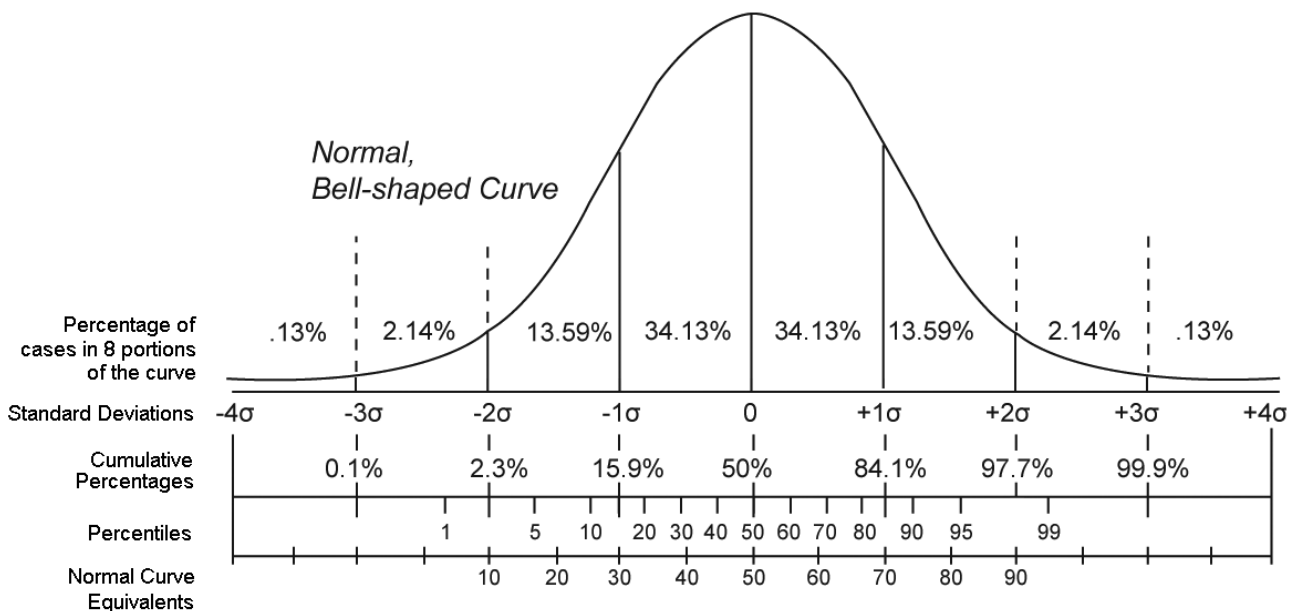


Fig. 3. Relațiile dintre valorile centilice și deviațiile standard prin distribuția Gauss.

Modul de calculare a centilelor selectate pentru măsurare se realizează cel mai simplu prin împărțirea datelor antropometrice în grupe de vârstă, apoi sortarea și numărarea datelor din fiecare grup pentru a obține centilele. În mod alternativ, dacă datele sunt cunoscute a fi distribuite în mod normal, centilele pot fi calculate din media și eroarea probabilă (sau ulterior, DS).

Termenul „centilă” este varianta prescurtată a termenului „percentile (engl.) = procent”. Dacă înălțimea unui copil este la nivelul centilei/percentilei 50, înseamnă că 50% dintre copii de aceeași vârstă au o înălțime mai scundă. Probabil că înălțimea lor este în intervalul de valori de referință. Dacă înălțimea unui copil se află la nivelul centilei/percentilei 6, înseamnă că 6% dintre copii de aceeași vârstă sunt mai scunzi decât el, dar încă probabil în interval normal. Dacă înălțimea unui copil se află la nivelul centilei/percentilei 0,01, acest parametru ar putea fi normal pentru acesta, dar probabilitatea ca înălțimea copilului să se afle în afara valorilor de referință este mai mare și, prin urmare, sunt necesare investigații.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă valorile de referință a +2 deviații standard, care corespund centilelor 2.3 și 97.7, pentru a defini patologia creșterii. Pentru graficele de creștere ale OMS, modificate de CDC (Centre for Disease Control, Atlanta, USA), aceste valori de referință sunt etichetate ca centila 2 și centila 98:

- sugarii și copiii cu o greutate față de talie/înălțime mai mică decât centila 2 sunt clasificați drept copii cu greutate mică pentru talie/înălțime;

- sugarii și copiii cu o talie/înălțime față de vârstă mai mică decât centila 2 sunt clasificați drept copii cu statură joasă;

- sugarii și copiii cu o greutate față de talie/înălțime mai mare decât centila 98 sunt clasificați drept copii cu greutate mare față de talie/înălțime.

Valorile de referință dintre centilele 2 și 98 utilizate în graficele standard de creștere OMS sunt diferite față de cele utilizate în graficul de referință pentru creștere CDC. CDC folosește ca valori de referință centilele 5 și 95. Totodată metodele utilizate pentru a crea diagramele OMS și CDC sunt diferite.

Istoric, CDC a utilizat centila 5 pentru a defini deficitul parametrului antropometric, iar centila 95 pentru a defini valorile excesive.

Teoretic, copiii din populația OMS ar fi așteptați să fie sănătoși, deoarece referințele sunt reprezentate ca un standard, întrucât arată cum ar trebui să crească copiii; acestea stabilesc alăptarea ca ”normă”, iar copilul alăptat, ca standard pentru măsurarea creșterii sănătoase. În 2011, peste 140 de țări (inclusiv SUA) utilizau deja standardele OMS de creștere din 2006. Astfel, valorile de decuplare extremă sunt mai potrivite pentru a defini extremele creșterii copiilor decât valorile utilizate în referința de creștere a CDC.

Intervalele centilice evaluate sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1. Interpretarea intervalelor centilice.**

interval centilic 25-75 – nivel mediu	
interval centilic 10-25 nivel scăzut	interval centilic 75-90 nivel crescut
interval centilic 3-10 nivel jos	interval centilic 90-97 nivel înalt
interval centilic 0-3 nivel foarte jos	interval centilic 97-100 nivel foarte înalt

Metoda centilică este o metodă ce apreciază comprehensiv creșterea copilului, oferind concluzii asupra aspectului unei creșteri armonioase și tipice.

Copilul are o **creștere satisfăcătoare** pentru vârstă și gender, dacă valorile parametrilor greutății și taliei/înălțimii sunt în limitele centilelor de referință 2 și 98.

Copilul ai cărui parametri de creștere (greutatea, talia/înălțimea) sunt situați în afara centilelor de referință 3 și 97 prezintă o **creștere patologică**.

Copilul ale cărui nivele centilice pentru greutate și pentru talie/înălțime sunt la o distanță 2 de nivele centilice și mai mult prezintă o **creștere nearmonioasă**.

#### **Indicele masei corporale (IMC)**

IMC este definit ca raportul dintre greutatea unei persoane în kilograme și pătratul înălțimii persoanei în metri ( $IMC = \text{masă (în kg)}/\text{talie}^2$ ), reprezentând un indicator al stării de nutriție la vârsta de adult. Acest indice poate fi utilizat și pentru copiii mai mari de 2 ani, dar valoarea obținută a IMC trebuie raportată la nivelele centilice sau DS.

Valorile de referință ale IMC la copiii cu vârsta dintre 0 și 5 ani pentru diagnosticul de supraponderabilitate și obezitate au fost stabilite la centila 85-95 și, respectiv, centila 95, iar pentru cei cu vârsta de 5-19 ani, excesul de greutate (supraponderabilitatea) este definit ca o valoare a IMC pentru

vârsta peste +1 DS și obezitatea ca o valoare a IMC pentru vârstă peste +2 DS.

Parametrii creșterii apreciați prin deviații standard sunt prezentați în tabelul 2.

**Tabelul 2. Evaluarea clinică a parametrilor creșterii.**

Scorul Z (deviație standard)	Parametrii creșterii			
	Talia conform vârstei	Greutatea conform vârstei	Greutatea conform vârstei	IMC conform vârstei
> 3SD	Talie excesivă	Posibilă abnormalitate; se interpretează în corelație cu alți para- metri	Obezitate	Obezitate
> 2SD	Valori de referință		Supraponderabilitate	Supraponderabilitate
> 1SD	Valori de referință		Risc probabil de supra- ponderare	Risc probabil de supra- ponderare
0 (mediana)	Valori de referință	Valori de referință co- respunzătoare vârstei	Valori de referință cores- punzătoare vârstei	Valori de referință corespun- zătoare vârstei
< 1SD	Valori de referință	Valori de referință co- respunzătoare vârstei	Valori de referință cores- punzătoare vârstei	Valori de referință corespun- zătoare vârstei
< 2SD	Talie foarte mică	Subponderabilitate	Malnutriție	Malnutriție
< 3SD	Talie foarte mică	Subponderabilitate severă	Malnutriție severă	Malnutriție severă

### Velocitatea creșterii

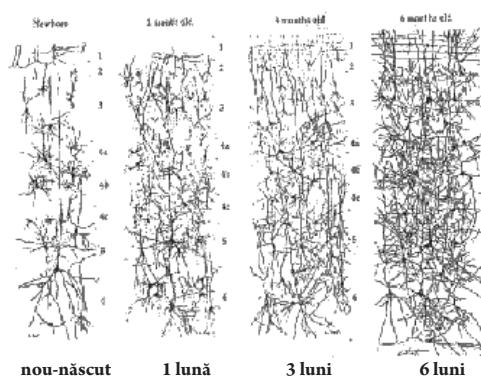
Cel mai sensibil indicator de apreciere a creșterii este reprezentat de viteza creșterii.

**Velocitatea taliei** reprezintă valoarea înălțimii în centimetri, cu cât a crescut copilul timp de un an (interval optim 0,5-1.5 ani). Sunt necesare cel puțin 3 măsurări la interval de preferință 6 luni dintre ele, pentru a completa graficul vitezei și, respectiv, a interpreta patternul creșterii.

Evidențierea patternului creșterii taliei ce „întretaie liniile percentilice” pe fondul unei creșteri lineare reprezintă cel mai simplu mod de observare a vitezei creșterii anormale.

**Dezvoltarea neuropsihică** reprezintă dezvoltarea și perfectarea calitativă a abilităților motorii și intelectuale ale copilului, având la bază capacități înnăscute. Condiția obligatorie pentru o bună desfășurare a acestui proces este interacțiunea permanentă și adecvată a copilului cu mediul înconjurător. Un mediu stimulator va contribui la dezvoltarea rapidă și intensă a sinapselor interneuronale, care asigură procesul de perfecționare a funcțiilor și achizițiilor (figura 4).

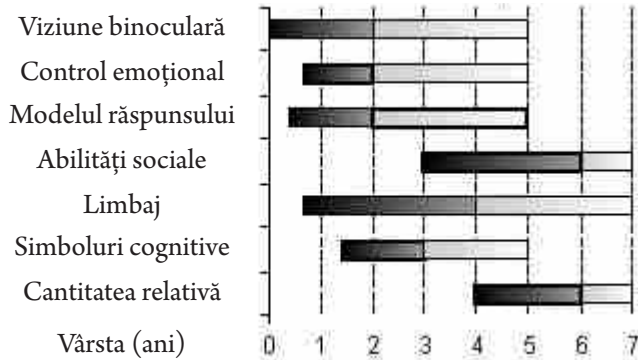
Dezvoltarea neuropsihică este și un criteriu de evaluare a vârstei biologice a copilului, pentru că achizițiile psihomotorii importante ale copilului au loc la anumite intervale de vârstă. La copiii sugari acest interval constituie în medie 1 lună, la copiii cu vârsta între 1 și 3 ani – 3 luni, iar la cei de 3-6 ani, respectiv, 6 luni.



**Fig. 4.** Dezvoltarea scoarței cerebrale (creșterea conexiunii dintre neuroni) în primele 6 luni de viață



Cunoașterea ontogenezei, precum și a particularităților morfo-funcționale ale sistemului nervos la copil este deosebit de necesară medicului pediatru și medicului de familie pentru identificarea și departajarea unor semne patologice de particularitățile de vârstă, precum și pentru intervenție în stimularea anumitor comportamente. Există perioade critice de intervenție caracteristice pentru fiecare comportament în parte (figura 5).



**Fig. 5.** Perioadele critice pentru diferite domenii de dezvoltare.

Aprecierea dezvoltării neuropsihice și identificarea oportună a unor tulburări de dezvoltare presupune și unele deprinderi practice de examinare și analiză a statutului neurolologic al copilului.

La momentul actual există numeroase teste sau metode de apreciere a dezvoltării, unele foarte generale, altele

evaluând parametri individuali diferiți, dar care se regăsesc în fiecare metodă (limbaaj, abilități motorii, evaluarea simțurilor, emoțiilor, comportamentelor socio-afective).

### Metodele de apreciere a dezvoltării neuropsihice la copii

Pentru aprecierea dezvoltării neuropsihice, de-a lungul timpului au fost propuse și utilizate mai multe metode, fiecare având anumite particularități ce țin de vârsta copilului, criteriile utilizate și specialiștii care le aplică. Astfel, la etapa actuală se utilizează:

1. Aprecierea dezvoltării neuropsihice conform domeniilor de dezvoltare.
2. Scalele Griffith, utilizate mai frecvent în cercetare, evaluează copilul de la naștere până la 8 ani.
3. Scala de inteligență Wechsler sau coeficientul de inteligență (IQ) sunt folosite în instituțiile de învățământ pentru evaluarea copiilor de 4-17 ani.
4. Aprecierea dezvoltării neuropsihice prin testul Denver, recomandat pentru copii cu vârsta sub 6 ani, care cuprinde câteva compartimente de examinare, cum ar fi motricitatea grosieră, motricitatea fină - adaptabilitatea, limbaajul, comportamentul personal-social și cunoașterea de sine, precum și testul de comportament.

Cel mai frecvent se practică aprecierea dezvoltării conform domeniilor de dezvoltare, care includ achizițiile copilului la diferite etape de dezvoltare (tabelul 3).

**Tabelul 3. Indici orientativi ai dezvoltării neuropsihice pentru copilul de 0-3 ani.**

Domenii de dezvoltare	Postură și locomoție	Coordonarea mișcărilor	Comportament adaptativ	Limbaaj
Vârsta				
1 lună	- ușoară hipertonie musculară a flexorilor - în decubit dorsal, poziție laterală a capului	- reflexul de apucare prezent	- țipă de foame și se calmează când este luat în brațe	- emite mici sunete laringiene
2 luni	- ținut vertical, își ridică pentru câteva momente capul - în decubit ventral, își ridică umerii și capul câteva momente	- reflexul de agățare se menține	- fixează cu privirea persoanele străine	- gângurește

3 luni	- se sprijină pe antebraț când este culcat pe abdomen - își ține sus capul când este culcat pe abdomen	- își ține mâna deschisă în somn - se agață de haine, obiecte	-zâmbeste - întoarce capul la zgomote	- râde sau emite sunete voioase - reacționează la oameni sau obiecte cunoscute
4 luni	- șade sprijinit scurt timp	- ține jucăria cu patru degete și palma; o scutură - schițează mișcarea de apucare	- zâmbeste persoanelor familiare - privește activ în jur	- tendință de o modulară a vocii
5 luni	- șade sprijinit mai mult timp	- în decubit ventral, își ridică toracele - ține mâinile pe cană	- deosebește persoanele străine de cele familiare	- emite grupe de sunete cu ritm rapid
6 luni	- își ridică, din decubit dorsal, capul; - se întoarce de pe spate pe abdomen	- mută jucăria dintr-o mână în alta - strânge în pumn obiecte mici	- întinde mâinile pentru a fi ridicat - își manifestă simpatie și antipatie	- găngurește
9 luni	- poate sta în șezut fără sprijin - se ține de mobilă	- apucă obiecte cu două degete - se poate hrăni cu degetele (pentru unele alimente)	- își ține singur cana - se joacă „bau” sau „papa”	- înțelege „nu” și „papa” - caută să imite sunete repetate
12 luni	- merge singur sau ținut de o mână - se răsuțește când este așezat	- aruncă jucăriile - dă jucăria (obiecte) când i se cere	- ajută când este îmbrăcat - vine când este strigat	- înțelege și altceva decât „mama”, „da”, „da” - mișcă din cap „nu”
18 luni	- merge pe scări cu ajutor - poate arunca o jucărie din picioare fără să cadă	- poate întoarce 2-3 pagini, dintr-o carte, deodată - începe (încearcă) să se hrănească singur cu lingurița	- are un vocabular de 6 cuvinte	- imită unele acțiuni ale adultului - îi plac jocurile cu alți copii
2 ani	- fuge fără să cadă - urcă și coboară scările singur	- întoarce câte o singură pagină la carte - își scoate pantofii singur	- cere olița - se joacă cu alți copii	- vorbește în propoziții mici - utilizează „mie, ție, el, al meu, al tău”
2 ani și 6 luni	- sare cu ambele picioare de pe pode - aruncă o minge din mână	- deschide nasturii - ține un creion ca adultul	- își spune numele întreg - merge să bea singur, fără ajutor	- folosește pluralul și trecutul - utilizează „eu” corect în majoritatea cazurilor

3 ani	- poate pedala un triciclu - merge pe scări alternând picioarele	- își șterge mâinile dacă i se spune - se îmbracă și se dezbracă încheind și deschind nasturii din față	- împarte cu cineva propriile jucării - se joacă cu alți copii, bine se învârteste	- povestește pe scurt experiențe proprii - își cunoaște sexul
-------	---	--	---	--

### Particularitățile dezvoltării vorbirii la copii

În dezvoltarea vorbirii la copil se disting două perioade: preverbală sau pregătitoare și verbală.

#### Etapa I, preverbală cuprinde două perioade:

- *gânguritul* („a”, „g”, „u”), caracteristic pentru sugarul în vârstă de 1-1,5-2,5 luni;
- *lalalizarea* („ba”, „da” ...), care se apreciază la sugari sănătoși cu vârsta de 2,5-5 luni. Trebuie de menționat faptul că la copii surzi lalalizarea lipsește.

**Etapa II, verbală** în dezvoltarea vorbirii copilului distinge și ea două perioade:

- *vorbirea sensorie*, vârsta de manifestare 7-8 luni, când copilul asociază cuvântul cu obiectul / fenomenul concret și reacționează la cuvânt căutând cu privirea, lalalizând sau imitând niște sunete;
- *vorbirea motorie*, vârsta de manifestare 10-11 luni, când copilul pronunță cuvintele simple, formate din două silabe („ma-ma”, „ta-ta”, „ba-ba”, „pa-pa”, „a-pă”). Către vârsta de un an majoritatea copiilor sănătoși pronunță 10-12 cuvinte. Fetele de obicei achiziționează vorbirea motorie mai devreme ca băieții.

### Particularități de dezvoltare a organelor de simț la copii

Achizițiile copilului pe domenii depind în mare măsură de organele de simț și particularitățile acestora de dezvoltare și stimulare, motiv pentru care evaluarea mai multor aspecte ale dezvoltării senzoriale permite identificarea anumitor abateri la momentul oportun pentru intervenție timpurie. De exemplu, surditatea poate influența substanțial dezvoltarea limbajului, iar în lipsa unui screening neonatal, evaluarea clinică a auzului, precum și a dezvoltării vorbirii pot sugera diagnosticul de surditate.

#### Văzul

- copilul nou-născut are componentele corticale și subcorticale ale analizatorului vizual morfologic gata pentru funcționare;
- retina oculară și nervul optic sunt insuficient dezvoltate;
- până la 3 săptămâni de viață vederea copilului este monoculară, când se inițiază privirea binoculară (copilul fixează privirea cu ambii ochi pentru 2-3 secunde);
- nou-născutul sănătos are fotofobie neînsemnată sau moderată, la prematuri fotofobia fiind pronunțată (ochii mai mult închiși, pupilele contractate);

- nou-născutul sănătos diferențiază lumina de întuneric, reacționează la lumina puternică prin clipire și contracția pupilei;

- la nou-născuți este destul de pronunțat reflexul corneal, iar activitatea glandelor lacrimale se stabilește începând cu vârsta de 2 săptămâni, până la această vârstă producția de lichid lacrimal fiind scăzută;

- în a doua lună de viață sugarul începe să diferențieze unele culori aprinse, de regulă, culorile naturale ale spectrului (urmărește cu privirea o jucărie viu colorată);

- de la vârsta de două luni la copil e prezentă privirea convergentă;

- sugarul de 3 luni începe să cerceteze „conștient” cu privirea lumea înconjurătoare, iar la vârsta de 6 luni deosebește și culori, și dimensiuni ale obiectelor (urmărește cu privirea obiecte și mari, și mici);

- în a doua jumătate a primului an de viață (la vârsta de 6-9 luni) la copil începe să se dezvolte perceperea spațială (obiecte mai apropiate sau mai îndepărtate);

- la vârsta de 1,5-2 ani copilul deja poate fi capabil să selecteze 2-3 obiecte de aceeași culoare, iar după atingerea vârstei de 3 ani la copii e destul de bine dezvoltată percepția vizuală a culorilor;

- acuitatea vizuală se dezvoltă progresiv, fiind destul de bine dezvoltată numai către vârsta de 4 ani, când copilul poate fi deja capabil să citească.

#### Auzul

- la nou-născut auzul este cel mai bine dezvoltat simț; analizatorul auditiv este bine dezvoltat din punct de vedere morfofuncțional, fătul fiind capabil să audă încă până la naștere;

- începând cu vârsta de 2 luni copilul își concentrează auzul, întorcând privirea sau căpușorul spre sursa de zgomot;

- către 3-4 luni copilul poate să diferențieze bine vocea mamei sau a celor din anturaj de voci străine, auzul perfecționându-se în continuare.

#### Simțul olfactiv

- copilul nou-născut reacționează la mirosuri prin închiderea ochilor, mimică schimbată, accelerarea respirației, strănut, țipăt;

- către 2-4 luni se conturează un răspuns diferit la miros plăcut și miros neplăcut;

- până la 7-8 luni copilul percepe numai mirosuri puternice, ca începând cu această vârstă să poată simți și mirosuri mai fine și numai după 7 ani copiii pot diferenția mirosuri complicate.

#### **Simțul gustului**

- unele percepții gustative sunt prezente încă la copilul nou-născut;

- la nou-născut pragul percepției gustative este simțitor mai înalt decât la adult, iar receptorii gustativi au o arie de localizare mai mare (limba, palatul dur, partea inferioară a mucoasei pereților obrazilor și buzele);

- gustul dulce este cel mai bine perceput de către nou-născutul sănătos, la care reacționează prin mișcări de sugere și relaxare;

- gustul amar și acru, de asemenea, este perceput încă din perioada de nou-născut, copilul reacționează la el prin grimasă sau plâns;

- analizatorul gustativ la copii se perfecționează începând cu primul an de viață și continuă în medie până la vârsta de 7 ani, iar școlarul mic este deja capabil să diferențieze toate componentele gustului, combinațiile și concentrația lor.

#### **Sensibilitatea tactilă**

- sensibilitatea tactilă la nou-născut e destul de bună, la excitarea tegumentelor acesta răspunde prin mișcări necoordonate sau plâns;

- la nou-născut și sugar sensibilitatea tactilă e mai dezvoltată în regiunea organelor genitale, a buzelor și degetelor membrilor superioare.

#### **Sensibilitatea doloară**

- este prezentă de la naștere, având totuși un prag de percepere mai înalt decât la copiii mai mari și adulți, iar acest tip de sensibilitate e cu atât mai scăzut cu cât este mai avansat gradul de prematuritate/dismaturitate al copilului;

- caracterul generalizat al răspunsului la excitantul doloar se menține câteva luni, copilul fiind capabil să diferențieze punctele dureroase doar către vârsta de 7-8 ani.

#### **Sensibilitatea termică**

- este destul de bine dezvoltată chiar de la naștere, copilul nou-născut fiind comparativ mai sensibil la temperaturi scăzute decât cele ridicate, iar tipul de răspuns este unul comun pentru alți excitanți neplăcuți – agitație motorie și plâns.

La modul ideal, aprecierea dezvoltării neuropsihice se face prin consultul comun interdisciplinar al medicului de familie, pediaterului, neuropediaterului, psihologului, iar rezultatul testelor reflectă dezvoltarea copilului la o anumită vârstă, fără să aibă predictibilitatea privind dezvoltarea în viitor.

**Vârsta biologică sau maturizarea biologică a copilului**

Maturizarea biologică este apreciată în funcție de următoarele criterii:

- talia/înălțimea copilului,
- apariția dentiției temporare și permanente,
- vârsta osoasă (identificarea punctelor de osificare la radiografia pumnului),
- gradul de maturitate sexuală (scala Tanner).

Pentru copiii de vârstă fragedă, în aprecierea vârstei biologice, o valoare mai mare prezintă parametrii taliei/înălțimii, apariția dentiției și vârsta osoasă, iar pentru copiii de vârstă școlară – gradul de maturizare sexuală.

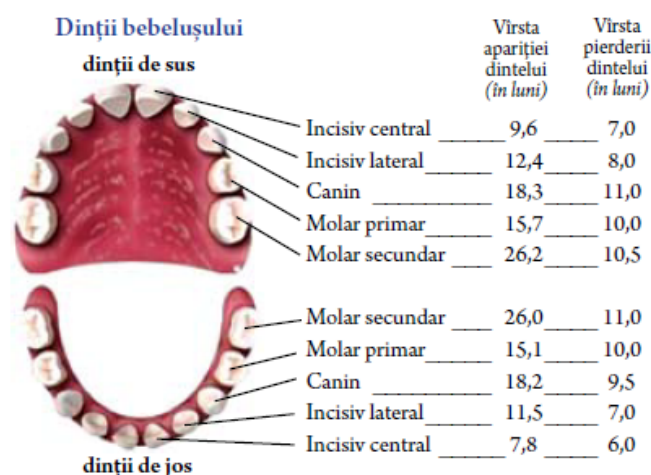
În primul an de viață, vârsta copilului poate fi stabilită și prin observarea momentelor erupției dinților de lapte, „vârsta dentară”. Către al 2-lea an de viață dentiția temporară numără 20 de dinți. Primii dinți erup la 6-7 luni, iar la copiii accelerați mai devreme: la 4-5 luni de viață.

Ordinea erupției dentiției temporare este următoarea:

- incisivii inferiori mediali (la 6-7 luni);
- incisivii superiori mediali (la 8 luni);
- incisivii laterali superiori (la 10 luni);
- incisivii laterali inferiori (la 12 luni).

Astfel, către vârsta de un an copilul are 8 dinți de lapte.

- patru premolari (la 1 an și 3 luni);
- patru incisivi (la 1 an și 5 luni);
- patru molari (la 2 ani).



**Fig. 6.** Termenele erupției dentare la copil.

Ocluzia dentară lactică se formează până la 3,5 ani, ea fiind prima ocluzie ortognatică, iar de la 3,5 până la 6 ani – mușcătura ortogenică. Schimbarea dentiției de lapte cu cea permanentă începe la 5 ani. Schimbarea se produce în altă consecutivitate: mai întâi se schimbă premolarii cu primii molari, apoi la 6-7 ani se schimbă incisivii anteriori. Lipsa dinților este indicele clasei întâi de școală. Perechea a doua de

molari apare la 11 ani. Pe locul trei ca ordine de apariție sunt „măselele de minte” – la vârsta de 17-18 ani.

La băieții dinții erup mai târziu decât la fete. Formula de calcul în cazul dinților de lapte e următoarea:

$X=n-4$ , unde „n” reprezintă vârsta în luni.

Formula de calcul pentru dinții permanenți:

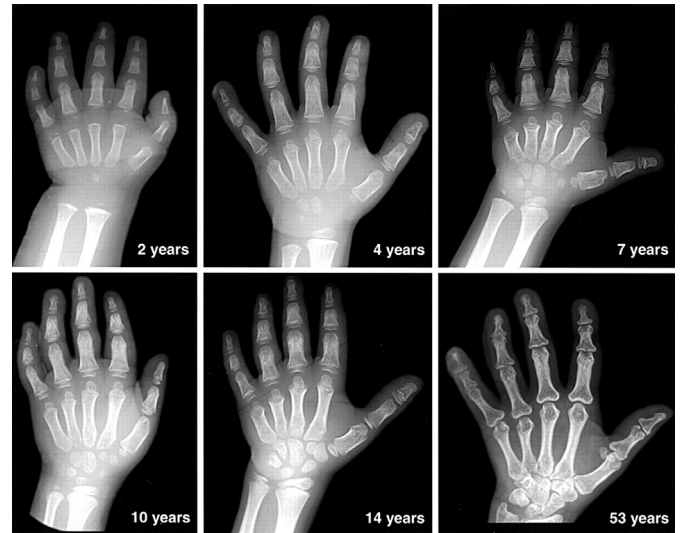
$X=4n-20$ , unde „n” înseamnă numărul de ani.

Din momentul căderii dintelui de lapte și până la apariția celui permanent trec, de regulă, 3-4 luni. Vârsta dentară servește ca mijloc de evaluare a maturității biologice.

La 5 ani băieții trebuie să aibă 3 dinți permanenți, iar fetele –5; la 6 ani – 8 și respectiv 9 dinți permanenți, la 7 ani – 10 și respectiv 11 dinți permanenți.

Pentru determinarea **vârstei osoase** de efectuează radiografia mâinii stângi, iar punctele de osificare din imaginea radiologică obținută se compară cu imaginile de referință din atlase.

**Maturizarea sexuală** a copiilor se inițiază în vârsta de adolescență (pubertate), fiind cu 2-3 ani mai precoce la fete. Pubertatea este o perioadă de modificări rapide și complexe care implică componente suprapuse: hormonale, fizice și cognitive. Scala de gradare Tanner este un sistem obiectiv de clasificare pe care specialiștii îl utilizează pentru a documenta și urmări dezvoltarea și secvența caracteristicilor sexuale



**Fig. 7.** Aprecierea vârstei osoase prin radiografia mâinii stângi.

secundare ale copiilor în perioada pubertății. Aceasta a fost elaborată de către W. Marshall și J. Tanner în cadrul unui studiu longitudinal în anii '40-'60 ai secolului XX în Marea Britanie. Pe baza datelor observaționale obținute în cadrul cercetării, autorii au propus scale separate pentru dezvoltarea organelor genitale externe atât la bărbați, cât și la femei.

**Tabelul 4. Stadiile pubertare Tanner, fete.**

Stadiu Tanner	Glanda mamară	Pilozitate pubiană
I	Prepubertar: doar papila mamară este vizibilă în relief	Prepubertar: nu există pilozitate pubiană
II	Mugurii mamari sunt vizibili sau palpabili; areola se mărește	Pilozitate pubiană rară, îndeosebi la nivelul labiilor; firul de păr este lung, drept/sau ușor ondulat, slab pigmentat
III	Continuă creșterea în dimensiuni a mugurilor mamari și a areolei, fără o separare netă a conturilor acestora	Pilozitatea se extinde pe muntele pubisului, firul de păr este mai gros și mai închis la culoare
IV	Proiecția papilei și areolei mamare deasupra planului sânelui	Fir de păr gros, de tip adult; pilozitatea nu se extinde spre părțile mediale ale coapselor
V	Forma adultă: proiecția doar a papilei deasupra planului sânelui	Fir de păr de tip adult cu distribuție clasică de triunghi inversat

**Tabelul 5. Stadiile pubertare Tanner, băieți.**

Stadiu Tanner	Testicule/penis	Pilozitate pubiană
I	Prepubertar: diametru testicular < 2,5 cm sau volum testicular < 4 ml	Prepubertar: nu există pilozitate pubiană

II	Diametru testicular maxim > 2,5 cm sau volum testicular > 4 ml; scrotul își modifică culoarea și se subțiază	Pilozitate pubiană rară, îndeosebi la baza penisului; firul de păr este lung, ușor ondulat, slab pigmentat
III	Penisul crește în lungime și grosime; continuă creșterea în dimensiuni a testiculelor	Pilozitatea se extinde pe muntele pubisului, firul de păr este mai gros și mai închis la culoare
IV	Continuă creșterea penisului; scrotul devine închis la culoare	Fir de păr gros, de tip adult; pilozitatea nu se extinde spre părțile mediale ale coapselor
V	Forma adultă a penisului și testiculelor	Fir de păr de tip adult; pilozitatea se extinde spre părțile mediale ale coapselor și spre linia albă mediană, poziția fiind triunghiulară

Schimbările fizice pubertare sunt însoțite de modificări mentale și emoționale majore. Are loc o structurare bazală a personalității (identitate) în această perioadă; copilul se desparte emoțional de părinții săi și experimentează orientarea socială în afara familiei.

#### Perioadele creșterii și dezvoltării

- Perioada prenatală: de la concepție la naștere
  - ✓ perioada embrionară (de la concepție până la 8 săptămâni de viață intrauterină)
  - ✓ perioada fetală (8 săptămâni intrauterine – până la naștere)
- Perioada neonatală (nou-născut): de la naștere până la 28 zile de viață
- Perioada sugarului: de la 28 de zile până la vârsta de un an
- Perioada copilului mic (antepreșcolar): vârsta de 1-3 ani
- Perioada copilăriei timpurii (preșcolar): vârsta de 3-6 ani
- Perioada școlarului: vârsta de 7-18 ani, include și perioada de pubertate (adolescență).

## EVALUAREA CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII INTRAUTERINE

### Perioada embrionară

În primele 6 zile postconcepție, odată cu inițierea implantării, embrionul prezintă o masă sferică de celule cu o cavitate centrală (blastocistul). Către vârsta de 2 săptămâni postconcepție, implantarea este completă, fiind prezentă circulația utero-placentală, iar embrionul are 2 straturi distincte, endoderm și ectoderm, cu debutul delimitării amnionul. La vârsta de 3 săptămâni gestaționale apare al treilea strat primar (mezoderm), tubul neuronal primitiv și vasele sangvine. La această vârstă tuburile cardiace pereche au funcția de pompare.

În perioada săptămânilor gestaționale 4-8 are loc îndoierea laterală a plăcii embrionare, urmată de creșterea în volum a capetelor craniene și caudale și formarea mugurilor brațelor și picioarelor. Astfel că embrionul obține o formă umană. Totodată apar precursorii mușchilor scheletali și vertebrelor (somite), arcadele ramurale care în viitor vor forma mandibula, maxila, palatul, urechea externă și alte structuri ale capului și gâtului, apar placodele olfactive, marcând locul viitorilor ochi; creierul crește rapid. Până la sfârșitul săptămânii 8, pe măsura finalizării perioadei embrionare, sunt constituite rudimentele tuturor sistemelor majore de organe.

**Tabelul 6. Reperele creșterii prenatale.**

Vârsta de gestație (săptămâna)	Etapele creșterii prenatale
1	Fertilizare și implantare; debutul perioadei embrionare
2	Apariția endodermului și ectodermului (embrion bilaminar)
3	Apare mezodermul (embrion trilaminar)

4	Fuzionarea pliurilor neuronale; pliura embrionului în formă umană; apar mugurii brațului și piciorului; lungimea discului cap-coadă 4-5 mm
5	Placodele olfatorii, gura primitivă, razele digitale pe mâini
6	Nas primitiv, filtrum, palat primar
7	Apar pleoapele; lungimea discului cap-coadă 2 cm
8	Se disting ovarele și testiculele
9	Debutul perioadei fetale; lungimea discului cap-coadă 5 cm; greutate 8 g
12	Se disting organele genitale externe
20	Limita de viabilitate obișnuită; greutate 460 g; lungime 19 cm
25	Începe al treilea trimestru; greutate 900 g; lungime 24 cm
28	Ochii deschiși; fătul lasă capul în jos; greutate 1 000-1 300 g
38	Perioada nou-născutului la termen

### Dezvoltarea neurologică în perioada fetală

Pe parcursul săptămânii a 3-a, pe suprafața ectodermică apare placă neurală, care constituie primordiul sistemului nervos. Aceste plăci neurale se apropie și fuzionează pe linia mediană a embrionului, formând tubul neural și creasta neurală, care ulterior vor forma sistemul nervos central. Celulele neuroectodermice se vor diferenția în neuroni, astrocite, oligodendrocite și celule endoteliale, în timp ce celulele microgliale se vor deriva din mezoderm. În săptămâna a 5-a se dezvoltă encefalul cu părțile lui componente, coarnele dorsale și ventrale ale măduvei spinării și nervii motorii și senzoriali. Astfel că spre finalul perioadei embrionare, structura

sistemului nervos este conturată. Neuronii migrează spre exterior, formând cele 6 straturi corticale. Migrația neuronală se finalizează către vârsta de 6 luni gestaționale, dar diferențierea continuă. Se formează în ritm rapid axonii și dendritele, iar SNC în această perioadă este foarte vulnerabil la influențele hipoxice sau teratogene. La momentul nașterii structura creierului este complet dezvoltată, însă în dezvoltarea ulterioară a copilului multe celule nervoase vor fi supuse apoptozei și vor fi formate conexiuni noi dintre sinapse.

### Dezvoltarea comportamentală

Răspunsul reflex la stimularea tactilă se dezvoltă în direcție cranio-caudală.

**Tabelul 7. Reperele dezvoltării prenatale.**

Vârsta de gestație (săptămâna)	Etapile creșterii prenatale
3	Pâna la săptămâna 3 postconcepție, nu este detectabilă nicio dovadă comportamentală a funcției neuronale.
13-14	Fătul prezintă mișcări de respirație și înghițire
17	Apare reflexul de apucare și e bine conturat către săptămâna 27
26-28	Sunt identificate mișcările de deschidere/închidere a ochilor
Trimestrul III	Fătul răspunde la stimuli externi prin mișcarea corpului și creșterea ritmului cardiac, care pot fi observate la examenul ultrasonografic. Reactivitatea la sunet și lumină variază în funcție de starea comportamentală, somn liniștit, somn activ sau treaz. Mișcările fătului sunt influențate și de administrarea medicației și dieta mamei, crescând după ingestia de cafeină. Mișcările fetale cresc ca răspuns la un sunet brusc și scad dacă sunetul se mai repetă. Acest lucru demonstrează obișnuința – stimularea repetată are drept consecință reducerea răspunsului. Reacții similare au fost observate și la stimuli vizuali și tactili.

**Amenințări pentru dezvoltarea fetală**

Indicatorii morbidității și mortalității sunt cei mai înalți în perioada prenatală, fiind estimat că circa 50% dintre toate sarcinile se finalizează cu avort spontan, inclusiv 10-15% dintre sarcinile recunoscute clinic. Majoritatea avorturilor spontane sunt în primul trimestru de sarcină, ca urmare a unor anomalii cromozomiale sau a altor abnormalități.

Factorii teratogeni asociați cu anomalii congenitale grave sunt:

- agenți infecțioși (ex. toxoplasma, virusul rubeolic, *Treponema palida*);
- agenți fizici, inclusiv radiații, temperatura ridicată a mediului;
- agenți chimici (ex., nicotină, mercur, remedii antiepileptice, etanol).

Efectele factorilor teratogeni pot determina și un retard al dezvoltării cognitive sau deficiențe în comportament, care, de regulă, sunt identificate la vârste mai mari.

Nicotina are proprietăți vasoconstrictive și poate perturba activitatea sistemului dopaminergic și a celui serotoninergic. Astfel, expunerea prenatală la fumul de țigară este asociată cu greutatea mică la naștere, circumferința capului mai joasă de valorile de referință, precum și modificări în dezvoltarea neuronală. La vârste mai mari, acești copii sunt supuși riscului de a dezvolta tulburări de comportament, de atenție, de învățare.

Contactul cu alcoolul, un agent teratogen semnificativ, în viața intrauterină afectează dezvoltarea fizică, cognitivă și comportamentală a copilului, iar nou-născutul va prezenta fetopatie alcoolică.

Expunerea prenatală la cocaină afectează circulația fetoplacentară și are efecte toxice asupra creierului în curs de dezvoltare.

Sistemele de organe sunt foarte vulnerabile în trimestrul I de sarcină, perioada de creștere și diferențiere maximă (organogeneza).

Procesele de adaptare fetală sau răspunsul intrauterin la anumite situații, numite programare fetală sau plasticitatea dezvoltării, vor avea implicații importante pe tot parcursul vieții postnatale și crește riscul de a dezvolta boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate.

**CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA NOU-NĂSCUTULUI (0-28 DE ZILE)**

Indiferent de vârsta gestațională, perioada de nou-născut începe din momentul nașterii. Această perioadă este o etapă de tranziție a tuturor proceselor fiziologice din organism, iar copilul învață să răspundă la diverși stimuli din mediul ambiant.

Grija părinților față de un nou-născut necesită dăruire, pentru că nevoile acestuia sunt urgente, continue și, deseori, neclare. Capacitatea părinților de a-și asuma acest lucru este influențată de mai mulți factori.

**Factorii prenatali care influențează perioada neonatală, inclusiv relația mamă-copil**

Sarcina este o perioadă de pregătire psihologică pentru responsabilitățile de părinte față de copil în viitor. Factorii care pot influența negativ evoluția sarcinii și a perioadei perinatale sunt:

- decesul recent al unei persoane dragi
- pierderea anterioară sau boală gravă a unui alt copil în familie
- istoric de depresie sau alte boli psihice grave
- istoric de infertilitate sau avorturi spontane
- relații tensionate în familie
- pierderea locului de muncă
- absența prietenilor
- abuz de droguri/ alcool
- vârste extreme (vârsta sub 16 ani sau peste 40 de ani a viitoarei mame)
- abuz, sarcină nedorită, viol
- prezența infecțiilor intrauterine (TORCH)
- maladii cronice ale mamei (cardiovasculare, endocrine, obezitate, respiratorii etc.).

Sprijinul femeii în timpul sarcinii, în special din partea tatălui copilului și a membrilor familiei, este foarte important. În perioada sarcinii trebuie luate multe decizii privind copilul, inclusiv cu privire la alimentația acestuia. Alimentația la sân trebuie încurajată de către medicii de familie, obstetrician și ginecolog încă din perioada prenatală, informând mama despre beneficiile alăptării, ceea ce poate crește încrederea și micșora stresul mamei în perioada postpartum.

**Tabelul 8. Factorii perinatali și postnatali**

Factori favorabili	Factori negativi
evoluția satisfătoare a sarcinii	anomaliile placentei
sprijin prietenos în timpul travaliului	patologia circulației fetoplacentare
contactul precoce piele-piele dintre mamă și copil	decolarea precoce a placentei



inițierea precoce a alăptării	sensibilizare după factorii Rh și ABO
	prezența infecțiilor intrauterine la mamă
	depresia postpartum

Depresia postpartum poate apărea în primele 6 luni după naștere și poate afecta în mod negativ instituirea relației și atașamentului, precum creșterea și dezvoltarea nou-născutului.

#### Examinarea fizică

Imediat după naștere, medicul neonatolog evaluează starea copilului, parametrii vitali, vârsta de gestație, prezența unor anomalii congenitale. Scorul Apgar reprezintă un sistem standard de evaluare clinică rapidă a nou-născutului imediat după naștere – la 1 minut, respectiv la 5 minute. Acest scor permite medicului neonatolog să decidă dacă copilul are nevoie de tratament de urgență sau îngrijiri speciale. Scorul

Apgar determină gradul de adaptarea funcțiilor vitale ale nou-născutului la mediul extrauterin conform următorilor parametri:

- frecvența contracțiilor cardiace (pulsul),
- ritmicitatea respirației,
- tonusul muscular,
- culoarea tegumentelor,
- excitabilitatea reflexă.

Fiecare din acești indicatori este apreciat cu 0, 1 sau 2 puncte, însumând un punctaj total de la 0 la 10 puncte.

**Tabelul 9. Scorul Apgar.**

Nota Apgar	2	1	0
<i>Appearance</i> (culoarea pielii)	Tegumente roz	Tegumente roz la nivelul trunchiului și cianotice la extremități (acrocianoza)	Tegumente palide sau cianotice (cianoză generalizată)
<i>Pulse</i> (ritmul inimii)	Peste 100 bătăi cardiace pe minut	Sub 100 bătăi cardiace pe minut	Absența bătăilor cardiace
<i>Grimace</i> (răspunsul la stimuli)	Se retrage, plânge/țipă, tușește sau strănută	Răspuns strict facial (grimașă) la stimulare	Nu reacționează la stimuli
<i>Activity</i> (activitatea)	Prezența mișcărilor active, spontane, tonus muscular bun	Doar mișcări episodice de flexie a extremităților	Lipsa mișcărilor, hipotonie, musculatură flască
<i>Respiration</i> (ritmul și efortul respirației)	Mișcări respiratorii regulate, țipăt sau plâns viguros	Mișcări respiratorii neregulate, plâns slab	Respirație absentă, nu plânge

Examenul clinic al nou-născutului trebuie să includă o evaluare a creșterii și observații asupra comportamentului acestuia.

#### Condițiile pentru examinarea nou-născutului:

1. copilul se examinează în primele ore după naștere
2. temperatura încăperii unde se află nou-născutul va fi de 24-26°C
3. examenul se efectuează în incubator sau pe măsuță cu sursă de încălzire, nou-născutul trebuie să fie uscat
4. copilul se examinează la lumina zilei sau la lumina lămpilor de zi
5. mâinile examinatorului trebuie să fie uscate

6. timpul bine-venit pentru examinare – dintre prizele de alimentație (de obicei, la 30 de minute după alimentare).

Examinarea nou-născutului este în funcție de vârsta gestațională a acestuia.

Vârsta gestațională a copilului poate fi determinată în baza următoarelor date:

- ultima menstruație
- timpul apariției primelor bătăi ale cordului fetal
- prima mișcare a fătului
- înălțimea fundului uterului
- examenul ultrasonografic.

Vârsta gestațională a nou-născutului se bazează pe criteriile neurologice și morfologice exprimate în puncte (scorul Ballard, Dubovitz). Particularitățile morfologice sunt fixate îndată după naștere, cele neurologice se revaluează la 48 de ore după naștere.

Variantele vârstei gestaționale:

- nou-născut la termen (născut dintre 37 și 41 de săptămâni);
- nou-născut prematur (născut până la 37 de săptămâni de sarcină);
- nou-născut postmatur (născut după 41 de săptămâni după sarcină);

- nou-născut imatur (dismatur) – copil născut la termen, dar vârsta biologică nu corespunde cu cea de gestație, cu particularități morfologice și funcționale caracteristice prematurului;

- SGA – mic pentru vârsta gestațională dată (indicele maturității morfologice întârzie cu 2 DS sau constituie mai puțin de 10 percentile a greutateii pentru vârsta de gestație);
- LGA – mare pentru vârsta gestațională dată (copil cu indicele maturizării morfologice mai mult de 2 DS sau mai mult de 90 percentile pentru vârsta lui gestațională).

**Tabelul 10. Raportul greutateii la naștere și nivelul centilic.**

	<b>Greutatea la naștere</b>	<b>Nivelul centilic</b>
Mic pentru vârsta gestațională <i>Small for gestational age (SGA)</i>	< 2500 g	percentila 10
Corespunde vârstei gestaționale <i>Appropriate for gestational age (AGA)</i>	2500-4500 g	percentila 10-90
Mare pentru vârsta gestațională <i>Large for gestational age (LGA)</i>	> 4500 g	percentila >90

**Caracteristicile nou-născutului la termen  
cu vârsta gestațională dintre 37 și 42 de săptămâni**

<b>Parametrul</b>	<b>Valorile normative</b>	<b>Notă</b>
temperatura corpului	36,5-37,5°C	
frecvența cardiacă	120-160 bătăi/minut	
frecvența respiratorie	40-60 respirații/minut	
greutatea la naștere	2,5-4,5 kg	în prima lună, nou-născutul, de regulă, câștigă în greutate aproximativ 20 g pe zi sau aproximativ 110-230 g pe săptămână
lungimea la naștere	46-56 cm	în prima lună, copiii au o creștere staturală de 4-5 cm
perimetrul cranian	33-37 cm	

Perioada neonatală se caracterizează prin cel mai rapid ritm de creștere postnatală.

Parametrii fiecărui nou-născut trebuie trasați pe curbe specifice de creștere pentru vârsta nou-născutului. Este importantă și evaluarea răspunsului la stimulii vizuali și auditivi.

**Incidente fiziologice în perioada de nou-născut (stări de tranziție)**

În perioada neonatală nou-născutul se adaptează mediului extrauterin de viață, iar procesul de adaptare parcurge unele stări de tranziție, care necesită interpretare corectă pentru

diferențierea de anumite stări patologice. Cele mai frecvente incidente fiziologice ale nou-născutului sunt:

1. *Scăderea fiziologică în greutate.* Nou-născuții în primele 4-5 zile după naștere pierd în medie 230 g (6-8%) din greutate (cu variații de 3-10%), dar restabilesc masa corporală de la naștere către vârsta de 10-14 zile de viață. Proporția pierderii în greutate este în funcție de:

- instalarea lactației la mamă
- îngrijirile acordate în primele zile
- starea de sănătate a nou-născutului.

Scăderea în greutate se explică prin:

- pierderea de apă prin suprafața corporală
- eliminarea de meconiu și urină
- foamea și setea din primele zile (până se instalează lactația suficientă)
- scăderea edemului inițial
- înlăturarea de vernix caseosa.

2. *Icterus fiziologic.* Colorația icterică a pielii se determină la 60-70% nou-născuți. Apare în a 2-a – a 3-a zi de viață și se accentuează până în ziua a 4-a – a 5-a și dispare în 1-3 săptămâni. Durează la nou-născuții maturi până la 2 săptămâni, iar la prematuri – până la 3 săptămâni. Când icterul este mai pronunțat, copilul este somnolent și sugă mai greu. Icterusul este determinat de creșterea bilirubinei din serul sangvin în urma substituției hemoglobinei fetale cu cea matură și hemolizei globulelor roșii. Conjugarea bilirubinei suferă din motivele insuficienței enzimactice a ficatului.

3. *Criza genitală.* Este exteriorizată prin modificări atât ale glandelor mamare, cât și ale celor genitale și se explică prin trecerea unor hormoni materni la copil. Este diagnosticată la aproximativ 40% din nou-născuți prin creșterea în dimensiuni a glandelor mamare, atingând uneori 3-4 cm în diametru, iar la presiune se scurge un lichid lăptos asemănător colostrului. Sângerările și secrețiile vaginale la fete și mărirea testiculelor la băieți au același substrat hormonal. Criza genitală poate dura de la câteva zile până la câteva săptămâni sau luni. Această stare nu necesită tratament.

4. *Descuamarea fiziologică.* Poate fi discretă sub formă de plăci mici (furfuroase) sau extrem de pronunțate în plăci mari (descuamare lamelară), mai ales pe trunchi, palme și tălpi.

5. *Eritemul alergic.* În primele zile de viață pot să apară erupții (macule, papule, vezicule, cruste) care dispar spontan fără tratament în câteva ore sau zile.

6. *Febra de sete.* Se înregistrează o creștere a temperaturii corporale până la 38-39°C și durează 24-48 de ore. Corespunde în timp cu punctul maxim al pierderii în greutate. Unii copii sunt agitați, plâng răgușit, alții sunt somnolenți, iar în cazurile grave copiii devin palizi, cu ochii înfundați în orbite. Febra se explică prin pierderea de lichide ce are loc după naștere și prin greșelile de îngrijire (supraîncălzirea salinului sau aport insuficient de lapte). Administrarea corectă de lichide rezolvă febra de sete.

7. *Scaunele de tranziție.* Apar dintre a 3-a și a 5-a zi de viață și sunt în număr de 5-6 în 24 de ore, fiind de culoare verzuie, uneori cu mucus, grunjoase și explozive. Dacă nu sunt însoțite de o modificare a stării generale, iar mirosul lor rămâne acid-acrișor, nu se va lua nicio măsură de tratament, calificându-le ca normă.

Pentru nou-născutul matur sănătos este caracteristică hipertonia musculară fiziologică.

În primele minute după naștere tegumentele pot fi cianotice sau se observă cianoza periorală sau acrocianoza. După toaleta igienică a tegumentelor apare colorația roșie-aprinsă a acestora (eritemul fiziologic). Mai rar copilul se naște cu tegumentele roz.

**Particularitățile tegumentelor, care nu sunt patologice:**

- *milia* – punctele albe-gălbui, situate pe vârful nasului și narine, mai rar în regiunea triunghiului nasolabial;
- *milia cristalina* – vezicule punctiforme, cu conținut lichid transparent, sunt localizate pe față, se întâlnesc relativ rar;
- *vernix caseosa* – o substanță albicioasă care acoperă suprafața corpului, inclusiv partea piloasă a capului; de regulă, după băița nou-născutului dispare;
- hemoragii peteșiale mici („sărutul ingerilor”) – se localizează în pielea părții prezentate la naștere;
- *lanugo* – fire de păr fără folicul, mai des se localizează pe față, brațe, spate; creșterea abundentă se întâlnește la copiii prematuri;
- pete mongoloide – de culoare cianotică, situate în regiunea sacrală și pe fese, mai rar pe coapse;
- nev pigmentar congenital – de obicei de culoare cafenie, însă poate fi și cianotic-roșietic; e necesar de diferențiat de hemangiom și telangiectazie.

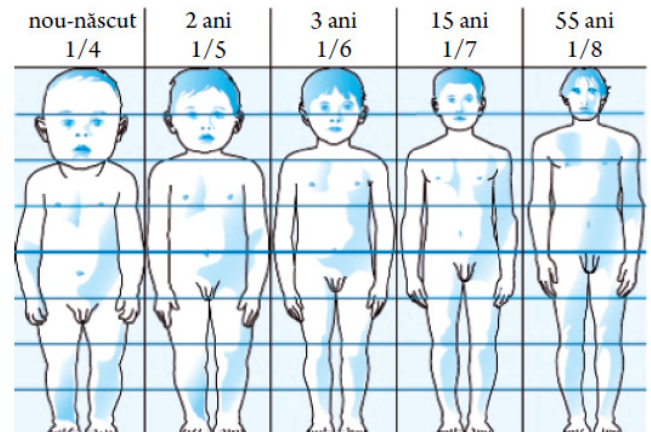


Fig. 8. Raport craniu/corp la copii de diferite vârste

Capul copilului imediat după naștere poate avea o formă neregulată, datorată efortului de a trece prin căile de naștere; de obicei, forma capului se restabilește în 24-48 de ore. Perimetrul cranian la nou-născut de obicei măsoară 33-37 cm și e cu 2-3 cm mai mare decât perimetrul toracic.

Capul nou-născutului e considerabil de mare și reprezintă în raport cu talia: 1/4 – pentru copiii născuți la termen și

1/3 – pentru copiii născuți prematur. Ulterior acest raport se exprimă astfel: 1/5 – la 2 ani, 1/6 – la 6 ani, 1/7 – la 12 ani, 1/8 – la maturi.

La nivelul scalpului la nou-născut sunt determinate suturile interosoase deschise și fontanelele.

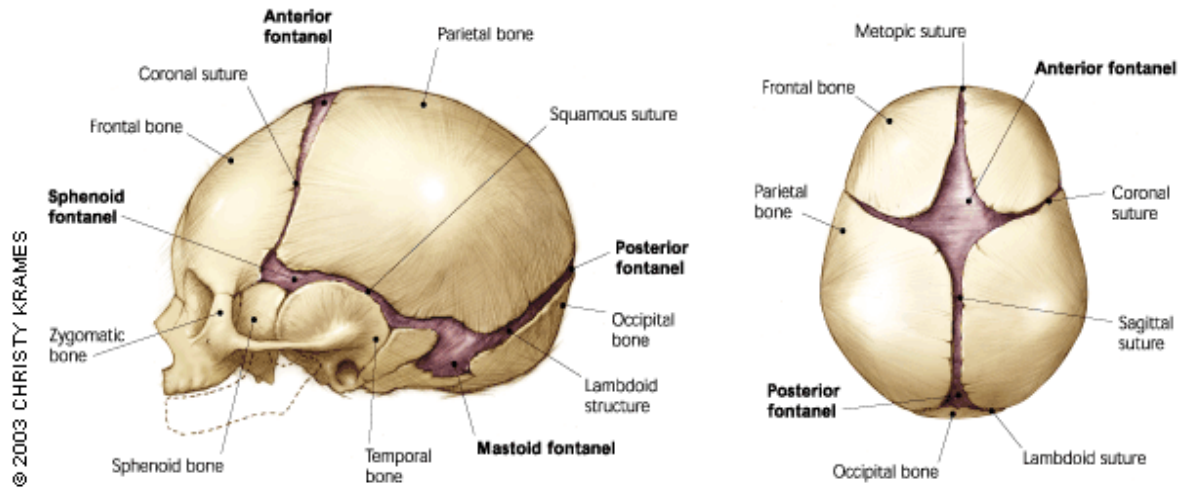


Fig. 9 . Localizarea suturilor osoase și fontanelelor la nou-născut.

#### Fontanela anterioară:

- trebuie să fie prezentă la toți nou-născuții, indiferent de termenul de gestație
- dimensiunile acesteia variază (1-3 cm)
- are formă romboidă, localizată între două oase frontale și două oase parietale
- termenul de închidere este vârsta de 12-18 luni.

#### Fontanela posteroară:

- este prezentă la toți nou-născuții prematuri sau în 25% cazuri de nou-născuți la termen
- dimensiunile variază între 0,5-1,0 cm
- are formă triunghiulară, situată între două oase parietale și osul occipital
- termenul de închidere este vârsta de 2 luni.

#### Fontanelele laterale (sfenoidale)

- sunt identificate doar la nou-născuții prematuri.

Cutia toracică la un nou-născut sănătos are formă conică, simetrică.

La nou-născutul sănătos abdomenul e de formă rotunjită, regulată, participă activ la actul respirației, țesutul adipos subcutan e dezvoltat bine.

Mișcările membrilor constau în mare parte în zgărierea necontrolată, cu adducere și abducere a mâinilor aparent fără scop, mișcări largi coreiforme. Zâmbetul apare involuntar.

Nou-născutul are un control mai bun asupra privirii, întoarcerii capului și reflexului și astfel pot fi folosite pentru a evalua percepția și cogniția sugarului. Întoarcerea preferențială a sugarului către vocea mamei este o dovadă a memoriei de

recunoaștere. Inițial, somnul și starea de veghe sunt distribuite uniform pe parcursul a 24 de ore. Maturizarea neurologică denotă consolidarea somnului în blocuri de 5 sau 6 ore noaptea, cu perioade scurte de hrănire; copiii ai căror părinți sunt constant mai interactivi și mai stimulați în timpul zilei învață să își concentreze somnul în timpul nopții.

#### Dezvoltarea cognitivă

Nou-născuții pot recunoaște expresiile emoțiilor (zâmbetele) ca fiind similare, chiar și atunci când apar pe fețele diferitor persoane. Către finalul vârstei neonatale, copiii pot diferenția tiparele ritmice în limba nativă față de limba non-nativă. Sugarii par să caute stimuli în mod activ, ca și cum ar satisface o necesitate înnăscută de a oferi un sens lumii. Aceste fenomene indică integrarea stimulilor senzoriali care vin spre sistemul nervos central. Activitățile de îngrijire a nou-născutului oferă stimuli vizuali, tactili, olfactivi și auditivi, care toate susțin dezvoltarea cogniției. Astfel, copiii în perioada neonatală se obișnuiesc cu membrii familiei, asistând mai puțin la stimuli repetitivi și reacționând mai intens la stimuli noi.

#### Dezvoltarea emoțională

Dezvoltarea emoțională a nou-născutului depinde de mediul înconjurător stimulant. Astfel, disponibilitatea constantă a unui adult (mama/ingijitorul) de a satisface nevoile urgente ale copilului creează condițiile pentru atașarea emoțională sigură a nou-născutului. Sentimentul de bază de încredere sau neîncredere depinde de atașamentul și de relația reciprocă mamă-copil. Plânsul apare ca răspuns la stimuli care

pot fi evidenți (un scutec murdar, foame), dar adesea pot fi neclari. Nou-născuții care în mod constant sunt ținuti în brațe ca răspuns la suferință, plâng mai puțin către vârsta de 1 an și prezintă un comportament mai puțin agresiv către 2 ani de viață.

### **Abilități de interacțiune**

Imediat după naștere, nou-născutul este gata să interacționeze cu mediul și să fie alăptat. Nou-născuții au o distanță vizuală focală fixă de 8-12 cm, aproximativ distanța de la sân până la fața mamei, iar auzul este bine dezvoltat. Perioada inițială, imediat după naștere, de interacțiune socială, care durează circa 40 de minute, e urmată de o perioadă de somnolență, iar ulterior perioadele de excitație alternează cu somnul.

Adaptarea la viața extrauterină necesita modificări fiziologice esențiale și rapide, precum aerarea pulmonilor, redirecționarea circulației sangvine și activarea tractului intestinal. Schimbările de comportament sunt mai puțin importante la această vârstă. Nou-născuții se excită ca răspuns la aplicarea unor stimuli simpli. Astfel, nou-născuții supraalimentați prezintă semne de instabilitate autonomă, hiperemie, paloare periorală, sughiț, vărsături, mișcări necontrolate ale membrelor și plâns.

### **Implicarea părinților și a medicului pediatru**

Pediatrul poate contribui la dezvoltarea sănătoasă a nou-născutului prin identificarea precoce și soluționarea posibilelor incidente. Politicile spitalicești de sprijin includ utilizarea saloanelor de naștere, încurajarea tatălui sau a unei rude de încredere să rămână cu mama în timpul travaliului, practica de a oferi copilul mamei imediat după naștere. Politica „Spitalul prietenos copilului” a crescut semnificativ rata de alăptare.

După externare, vizitele la domiciliu ale asistenților medicali sau ale consilierilor pentru alăptare pot preveni problemele de alimentare și pot identifica unele urgențe pentru mamă sau copil.

Nou-născuții cu risc de icter trebuie vizitați la 1-3 zile de la externare.

Succesul sau eșecul în stabilirea unui ritm corect dintre stările de veghe și somn influențează sentimentele de competență ale părinților. Când lucrurile merg bine, anxietatea și ambivalența părinților, precum și epuizarea din primele săptămâni, scad. Odată cu recuperarea fizică de la naștere și normalizarea hormonală, trece ușor depresia postpartum care afectează multe mame. Dacă mama continuă să se simtă tristă, copleșită și neliniștită, trebuie luată în considerare posibilitatea unei forme moderate-severe a depresiei postpartum, diagnosticată la 10-15% dintre femei postpartum. Depresia majoră care apare în timpul sarcinii sau în perioada postpartum amenință relația mamă-copil și este un factor de risc

sporit pentru problemele cognitive și comportamentale ulterioare. Medicul pediatru poate fi primul cadru medical care să identifice aceste probleme la mamă imediat după naștere și poate să direcționeze corect familia în soluționarea acestei probleme.

## **CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA SUGARULUI (1-12 LUNI)**

În perioada sugarului crește dramatic controlul motor, social și implicarea cognitivă a copilului. Către vârsta de 2 luni apare zâmbetul voluntar (social) și crește contactul ocular al copilului, fiind marcată o schimbare în relația părinte-copil și totodată crescând sentimentele de atașare și iubire reciprocă. Vârsta de 1-6 luni este critică pentru stabilirea rutinelor.

După vârsta de 6 luni, când sugarii controlează bine poziția șezândă, obțin o mobilitate sporită și noi abilități pentru a explora lumea din jurul lor. Sugarii de 6-12 luni au progrese în înțelegerea și comunicarea cognitivă și apar noi tensiuni în ceea ce privește atașamentul și separarea. În urma acestor schimbări calitative, sugarii dezvoltă voință și intenții.

### **Dezvoltarea sugarului**

Ritmul de creștere este cel mai previzibil, deși trebuie privit în contextul influențelor genetice și etnice specifice ale fiecărui copil. Este esențial ca parametrii de creștere să fie transpuși pe grafice adecvate sexului și vârstei copilului. Către vârsta de 4-6 luni sugarii își dublează greutatea de la naștere. După această vârstă ritmul de creștere încetinește până la aproximativ 20 g/zi. Către vârsta de 12 luni, greutatea de la naștere se triplează, lungimea crește cu 50% comparativ cu cea de la naștere, iar circumferința capului – cu 10 cm.

Dispariția reflexului tonic asimetric la nivelul gâtului către 2-3 luni de viață înseamnă că sugarii pot începe să examineze obiectele din linia mediană și să le manipuleze cu ambele mâini. Scăderea reflexului de apucare către 3-4 luni de viață permite sugarilor atât să țină obiecte, cât și să le elibereze voluntar. Se schimbă calitatea mișcărilor spontane, care devin mai puțin ample în volum și uneori prezintă un anumit scop. Creșterea controlului flexiei tronculare către 4-5 luni de viață face posibilă rularea intenționată. Sugarii pot începe să ia mâncare din lingură. În același timp, maturizarea sistemului vizual permite perceperea mai mare a lumii înconjurătoare. La vârsta de 2-6 luni, sugarii ating o reglare stabilă a stării și cicluri regulate de somn-veghe, necesarul de somn fiind de aproximativ 14-16 ore/24 ore.

Capacitatea de a șede fără suport (6-7 luni) și de a pivota în timp ce șede (în jur de 9-10 luni) oferă oportunități din ce în ce mai mari de a manipula mai multe obiecte simultan și de a experimenta noi combinații de obiecte. Eliberarea

voluntară a obiectului din mână apare la 9 luni. Mulți sugari încep să se târască și să stea cu suport în jur de 7-8 luni. Unii fac primii pași până la vârsta de 1 an.

Realizările motorii au o corelație strânsă cu procesul de mielinizare și creșterea cerebelului. Aceste abilități motorii grosiere extind gama exploratorie a bebelușilor și creează noi pericole fizice, precum și oportunități de învățare. Erupția dinților apare, de obicei, începând cu incisivii centrali mandibulari. Dezvoltarea dinților reflectă maturizarea scheletului și vârsta osoasă, deși există variații individuale largi.

### **Dezvoltarea cognitivă**

Efectul general al evoluțiilor din primul an de viață este o schimbare calitativă. Către vârsta de 4 luni, copiii sunt interesați de o lume mai largă. În timpul alimentației, copiii nu se mai concentrează exclusiv asupra mamei, dar devin distrași. Sugarii la această vârstă, de asemenea, explorează propriul lor corp, examinându-și cu atenție mâinile, atingând urechile, obrații și organele genitale. Aceste explorări reprezintă un stadiu incipient, în înțelegerea de către copil a relației cauză-efect. La această vârstă sugarii cunosc sentimentul de sine, separat de mama. Aceasta este prima etapă de dezvoltare a personalității. Sugarii asociază anumite senzații prin repetarea frecventă. Satisfacția că mama sau un alt adult iubitor este alături fortifică procesul de atașament.

Sugarul în vârstă de 6 luni deja a descoperit propriile mâini și învață să manipuleze obiectele. La început, totul este dus la guriță, pentru a fi studiat. Cu timpul, obiectele sunt culese, inspectate, trecute din mână în mână, bătute, aruncate și apoi luate din nou. Fiecare din aceste acțiuni reprezintă o idee nonverbală despre cum sugarul percepe aceste obiecte. Complexitatea jocului unui sugar este un indice util al dezvoltării cognitive la această vârstă. Plăcerea, persistența și energia cu care sugarii abordează aceste provocări sugerează existența unei motivații intrinseci sau a unei motivații de stăpânire. O etapă importantă este realizarea la 9 luni a permanenței obiectului, adică înțelegerea faptului că obiectele continuă să existe, chiar și atunci când nu sunt văzute.

### **Dezvoltarea emoțională și comunicarea**

Interacțiunea sugarilor prezintă un grad de sofisticare în creștere. Emoțiile primare de furie, bucurie, interes, frică, dezgust și surpriză apar în contexte adecvate, fiind susținute de expresii distincte ale feței. Când sunt față în față, copilul și un adult de încredere pot potrivi expresii afective (zâmbet sau surpriză) aproximativ 30% din timp, care concomitent cu jocurile (cântece, jocuri de mână) contribuie la dezvoltarea socială. Un astfel de comportament față în față dezvoltă capacitatea sugarului de a împărtăși stări emoționale, fapt ce constituie primul pas în dezvoltarea comunicării. Sugarii părinților deprimați prezintă un model diferit, petrecând mai

puțin timp în mișcarea coordonată cu părinții și depunând mai puține eforturi pentru refacere. În loc de furie, aceștia arată tristețe și o pierdere de energie atunci când părinții continuă să fie indisponibili. Separările devin adesea mai dificile. Sugarii care văd o persoană necunoscută, pot să se agațe de părinte sau să plângă neliniștiți, demonstrând anxietatea față de străin.

Sugarii la vârsta de 7 luni comunică activ non-verbal, exprimând o serie de emoții și răspunzând la tonul vocal și expresia feței celor din preajmă. În jurul vârstei de 9 luni, sugarii devin conștienți că emoțiile pot fi împărtășite dintre oameni și eiarată părinților jucării ca o modalitate de a împărtăși sentimentele lor fericite. Către vârsta de 8-10 luni sugarii pot face diferențe dintre limbi. Bebelușii din familiile bilingve învață caracteristicile și regulile care guvernează 2 limbi diferite. Interacțiunea socială (adultii atenți care se transformă vocalizând copilul) influențează profund achiziția și producerea de sunete noi. Cărțile cu imagini oferă acum un context ideal pentru dobândirea limbajului verbal. Cu o carte familiară ca un focus comun de atenție, un părinte și un copil se angajează în cicluri repetate de indicare și etichetare, iar adăugarea limbajului semnelor poate sprijini dezvoltarea sugarului, îmbunătățind în același timp comunicarea părinte-copil.

### **Implicații pentru părinți și pediatri**

Maturizarea motorie și senzorială face ca sugarii la 3-6 luni să fie interesați în mediu și interactivi cu persoanele din familie. Pentru majoritatea părinților, perioada sugarului este o perioadă fericită. Cei mai mulți părinți raportează cu entuziasm că țin conversații cu copiii lor, făcându-i să gângurească și să asculte. Sugarii care nu beneficiază de acest limbaj reciproc și mișcări sunt expuși riscului de tulburări ale spectrului de autism sau alte dizabilități de dezvoltare. Dacă la vizita pediatrului sugarul nu se simte vesel și relaxat, una din cauze ar fi stresul social sau cel din familie.

Odată cu reorganizarea dezvoltării, care are loc în jurul vârstei de 9 luni, reapar problemele rezolvate anterior relaționate de alimentație și somn. Pediatrii pot pregăti părinții în cadrul vizitei de la 6 luni, astfel încât aceste probleme să poată fi înțelese ca rezultat al progresului de dezvoltare, și nu al regresiei. Părinții pot fi încurajați să planifice perioade scurte de separare. Angajarea dublă a părinților nu s-a dovedit în mod constant a fi dăunătoare sau benefică pentru rezultatele cognitive sau social-emoționale pe termen lung.

Administrarea de vaccinuri sau alte proceduri invazive sunt tolerate mult mai bine în cazul copilului așezat pe poala părintelui sau.

Trebuie luate în considerare disfuncțiile, bolile psihice ale părinților sau problemele din relația sugar-părinte.

*Recomandări pentru părinți privind îngrijirile pentru dezvoltare*

- Jocurile:
  - Dați-i copilului jucării care pot fi scoase și puse în cutii, piramide, cuburi colorate; numiți culorile;
  - Jucați-vă cât mai des cu copilul.
- Comunicarea:
  - Puneți-i copilului întrebări simple; răspundeți la încercările lui de a vorbi cu Dvs.;
  - Demonstrați-i cărți cu imagini și vorbiți despre ele;
  - Citiți povestea de seară.

## CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA COPILULUI MIC (VÂRSTA DE 1-3 ANI)

Perioada copilăriei fragede este caracterizată prin procese intense de mielinizare și ca rezultat o dezvoltare rapidă. Astfel, copiii achiziționează multe abilități motorii, social-emoționale și cognitive. La vârsta de aproximativ 18 luni, apariția gândirii simbolice și a limbajului determină o reorganizare a comportamentului, cu impact asupra mai multor domenii de dezvoltare.

### Dezvoltarea copilului mic

În timp ce rata generală de creștere continuă să scadă, copilul continuă să crească în ritm constant, creșterea și mielinizarea în al doilea an de viață duce la o creștere a circumferinței capului de 2 cm pe parcursul anului. Totodată până la vârsta de 24 de luni, înălțimea copilului constituie aproximativ jumătate din înălțimea lui la vârsta de adult. Copiii au membrele relativ scurte comparativ cu lungimea corpului, iar hiperlordoza lombară determină și un abdomen proeminent.

### Modele de comportament la vârsta de 1-3 ani

*15 luni:*

Motor: merge singur; se târâște pe scări;

Adaptiv: face turnul din 3 cuburi; face o linie cu creion colorat;

Limbaj: urmează comenzi simple; poate denumi un obiect familiar; răspunde la numele său

Social: indică unele dorințe sau nevoi.

*18 luni:*

Motor: se rulează rigid; șede pe scaun mic; ridică și coboară scări susținut de o mână; explorează sertarele;

Adaptiv: face un turn din 4 cuburi;

Limbaj: cunoaște 10 cuvinte (medie); numește persoanele din poze; identifică una sau mai multe părți ale corpului;

Social: se alimentează de sine stătător; caută ajutor atunci când este cazul; plânge atunci când este ud sau murdar; sărută părintele.

*24 de luni:*

Motor: se rulează bine, urcă și coboară scările (nu alternează picioarele); deschide ușile; urcă pe mobilier; sare;

Adaptiv: face un turn din 7 cuburi (6 la 21 de luni); mângăleli în model circular; pliază hârtia;

Limbaj: formează propoziții simple din trei cuvinte (subiect, verb, obiect);

Social: ține lingura bine; ajută să se dezbrace; ascultă poezii când sunt afișate imagini.

*30 de luni:*

Motor: urcă scări alternând picioare;

Adaptiv: face turnul din 9 cuburi;

Limbaj: se referă la sine prin pronumele „eu”; cunoaște numele lui complet;

Social: ajută la aranjarea lucrurilor; se preface în joc.

*36 de luni:*

Motor: râde; se ridică momentan pe 1 picior;

Adaptiv: face turnul din 10 cuburi; imită construcția de „pod” din 3 cuburi; copiază un cerc;

Limbaj: cunoaște vârsta și sexul; numără 3 obiecte în mod corect; repetă 3 numere sau o propoziție din 6 cuvinte;

Social: se joacă în jocuri simple (în paralel cu alți copii); ajută la îmbrăcare (dezbracă îmbrăcăminte și scoate încălțăminte); se spală pe mâini.

### Dezvoltarea cognitivă

Explorarea mediului crește în paralel cu ameliorarea dexterității (atingerea, apucarea, eliberarea obiectului) și controlul mobilității. Copiii manipulează obiectele în moduri noi, pentru a crea efecte interesante, cum ar fi stivuirea blocurilor sau umplerea și aruncarea găleților. Jucăriile sunt, de asemenea, mai susceptibile de a fi utilizate în scopurile propuse (pieptene pentru păr, câni pentru băut). Imitarea părinților și a fraților mai mari sau a altor copii este un mod important de învățare. Joaca credibilă (jocul simbolic) se concentrează pe propriul corp al copilului, cum ar fi pretenția de a bea dintr-o ceașcă goală.

La vârsta de aproximativ 18 luni, au loc câteva modificări cognitive, acestea fiind observate preponderent în timpul jocului. Permanența obiectului este ferm stabilită; copiii mici anticipează unde va ajunge un obiect, chiar dacă obiectul nu a fost vizibil în timp ce a fost mutat. Cauza și efectul sunt mai bine înțelese, iar copiii mici demonstrează flexibilitate în rezolvarea problemelor (de exemplu, folosind un băț pentru a obține o jucărie care nu este la îndemână, dându-și seama de modul de înfășurare a unei jucării mecanice). Transformările simbolice în joc nu mai sunt legate de propriul corp al copilului; astfel, o păpușă poate fi „hrănită” dintr-o farfurie goală. Schimbările cognitive la 18 luni se corelează cu schimbări importante în domeniile emoțional și lingvistic.

### Dezvoltarea emoțională

Sugarii deseori sunt agitați în perioada ce precede timpul când fac primii pași. Odată ce încep să meargă, dispoziția lor se schimbă semnificativ. Copiii sunt adesea încurajați de noua lor aptitudine și de puterea de a controla distanța dintre ei și părinți. Mediul de explorarea copiilor sugari orbitează în jurul părinților, îndepărtându-se și apoi revenind pentru o atingere liniștitoare înainte de a se îndepărta din nou. Sugarul cu un sentiment de atașament bun va utiliza părintele ca bază sigură pentru a explora independent lumea. Copilul care este controlat excesiv și descurajat de explorarea activă va simți în-doială, rușine, furie și nesiguranță.

Anxietatea de separare de părinți se va manifesta, de regulă, înainte de a merge la culcare. Mulți copii folosesc o păturică sau o jucărie ca obiecte de tranziție, care funcționează ca un simbol al părintelui absent la acel moment. Obiectul de tranziție rămâne important până când gândirea simbolică este bine conturată și prezența simbolică a părintelui este pe deplin interiorizată de către copil.

Diferențele individuale de temperament, atât la copil, cât și la părinți, joacă un rol esențial în determinarea echilibrului conflictului în relația părinte-copil. Odată cu apariția limbajului eficient, conflictele devin mai puțin frecvente. Conștientizarea conștiinței de sine și standardele de comportament interiorizate apar pentru prima dată la această vârstă. Copiii care se uită într-o oglindă vor ajunge, pentru prima dată, la propria față, mai degrabă decât la imaginea oglinzii, dacă observă ceva neobișnuit pe nas. Ei încep să distingă când jucăriile sunt rupte și le pot înmâna părinților pentru a le repara. Limbajul devine un mijloc de control al impulsurilor, raționamentului timpuriu și conexiune dintre idei. Când sunt tentați să atingă un obiect interzis, ei pot spune „nu, nu”, fapt care denotă debutul conturării conștiinței.

### Dezvoltarea limbajului

Limbajul receptiv precede limbajul expresiv. În momentul în care sugarii rostesc primele lor cuvinte în jurul vârstei de 12 luni, ei răspund deja în mod corespunzător la mai multe afirmații simple, cum ar fi „nu”, „adio” și „dă-mi”. Până la 15 luni, copilul cu o dezvoltare medie indică părți majore ale corpului și folosește 4-6 cuvinte spontan și corect. Cea mai mare parte a comunicării dorințelor și ideilor continuă să fie nonverbală.

### Implicarea părinților și a cadrului medical

Toți copiii trebuie încurajați să exploreze mediul; cu toate acestea, capacitatea unui copil de a se pierde din vedere crește odată cu controlul abilității de a merge. Totodată crește riscul de traume, fapt care solicită părinții suplimentar în supravegherea copilului, iar inofensivitatea mediului și securitatea copilului trebuie să fie un obiectiv integral al vizitelor

la medic. Conflictele dintre independența și securitatea copilului se manifestă în probleme de disciplină, instruire la toaletă și schimbarea comportamentului în timpul alimentației. Părinții trebuie consiliați cu privire la aceste aspecte în cadrul dezvoltării normale a sugarului.

Odată cu creșterea mobilității copiilor, limitele fizice ale explorărilor lor devin mai puțin eficiente; cuvintele devin din ce în ce mai importante atât pentru controlul comportamentului, cât și pentru cunoaștere. Copiii cu achiziție întârziată a limbajului adesea au probleme de comportament și frustrări mai mari din cauza problemelor de comunicare. Dezvoltarea limbajului este facilitată atunci când părinții și îngrijitorii folosesc propoziții clare și simple. Timpul petrecut în fața ecranului (TV, calculator), asociat cu zgomotul de fundal, scade interacțiunile verbale părinte-copil, în timp ce privitul cărților cu imagini și implicarea copilului în conversație stimulează dezvoltarea limbajului.

Cadrul medical poate să ajute părinții să înțeleagă importanța explorării mediului de către copil. În loc să limiteze mișcarea, părinții trebuie să-i plaseze pe copii în medii sigure sau să înlocuiască o activitate cu alta mai puțin riscantă. Trebuie discutate metodele de disciplină, inclusiv pedeapsa corporală (care nu este recomandată), fiind oferite metode alternative eficiente. Dezvoltarea rutinelor zilnice este utilă tuturor copiilor la această vârstă. Rigiditatea acestor rutine reflectă o nevoie de stăpânire asupra mediului în schimbare.

## CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA COPILULUI PREȘCOLAR (VÂRSTA DE 3-6 ANI)

Creierul preșcolar prezintă schimbări în caracteristicile anatomice și fiziologice, însoțite de creșterea ariei corticale, scăderea în grosime și modificarea volumului cortical. Aceste schimbări nu sunt uniforme pe creier și variază în funcție de regiune. Cresc cerințele metabolice ale creierului. Copilul preșcolar utilizează mai multe regiuni ale creierului pentru a finaliza aceeași sarcină cognitivă comparativ cu copiii mai mari.

### Dezvoltarea copilului preșcolar

Ritmul de creștere somatică încetinește către sfârșitul celui de-al doilea an de viață, cu scăderea cerințelor nutriționale, a apetitului, dar și apariția obiceiurilor alimentare „picante”. La această vârstă este prognozat un adaos ponderal de 2 kg și statural de 7-8 cm anual. La vârsta de 2,5 ani greutatea copilului de la naștere se va mări de patru ori. Un copil de 4 ani va cântări în medie 18kg și va avea o înălțime de 100 cm. Perimetrul cranial va crește doar cu 5-6 cm dintre vârsta de 3 și 18 ani. Curbele de creștere și tabelele centilice vor permite



o apreciere cu acuratețe înaltă a creșterii copilului. Creșterea organelor sexuale este proporțională cu creșterea somatică a copilului. Necesitatea de somn la această vârstă scade până la 11-13 ore în 24 de ore. Toți cei 20 de dinți din dentiția temporară trebuie să erupă către vârsta de 3 ani.

Majoritatea copiilor preșcolari prezintă un mers sigur și aleargă constant înainte de finalul celui de-al treilea an de viață. Preșcolarul prezintă o gamă largă de abilități, deoarece activitățile motorii în această vârstă se extind:

- aruncarea obiectelor;
- prinderea și lovirea mingii;
- plimbarea cu bicicleta;
- urcarea pe structurile de joacă (tobogane, scări);
- dans etc.

Caracteristicile activității motorii, precum ritmul, intensitatea și prudența, variază semnificativ la copii. Copiii energici și coordonați pot prospera emoțional cu părinții sau profesorii care încurajează activitatea psihică. Variațiile dezvoltării motorii fine reflectă atât preferințele individuale, cât și diferite oportunități de învățare.

În această perioadă apare controlul sfincterelor intestinale și vezicii urinare, cu antrenarea cu succes la toaletă. Fetele tind să se „antreneze” mai devreme și mai ușor decât băieții, dar nicturia poate persista până la vârsta de 5 ani. Mulți copii stăpânesc procesul de toaletă cu ușurință, odată ce sunt capabili să își verbalizeze nevoile. Pentru alții, antrenamentul la toaletă poate implica o luptă prelungită și poate duce la frustrare parentală. Problema poate fi rezolvată prin încetare temporară a antrenamentului (și reîntoarcerea la scutece), ca apoi copilul singur să solicite să meargă la toaletă.

#### **Modele de comportament la vârsta de 3-5 ani**

*48 de luni:*

Motor: aruncă mingea; folosește foarfeca pentru a decupa imagini; urcă bine scările;

Adaptiv: imită construcția de „poarta” de 5 cuburi; identifică mai mult de 2 linii;

Limbaj: numără 4 lucruri cu exactitate; repetă povești;

Social: se joacă cu mai mulți copii, cu început de interacțiune socială și joc de roluri; merge la toaletă singur.

*60 de luni:*

Adaptiv: desenează triunghiul după o copie;

Limbaj: numește 4 culori; repetă poezii din 10 versuri; numără până la 10 corect;

Social: pune întrebări cu privire la sensul cuvintelor.

#### **Dezvoltarea limbajului**

Dezvoltarea limbajului are loc cel mai rapid între vârsta de 2 și 5 ani. Vocabularul copilului crește de la 50-100 la peste 2 000 de cuvinte. Structura propozițiilor avansează de la fraze telegrafice la propoziții care includ toate componentele

gramaticale majore. De regulă, între 2 și 5 ani, numărul de cuvinte pe care copilul le pune într-o propoziție trebuie, cel puțin, să fie egal cu vârsta copilului (2 cuvinte – la vârsta de 2 ani, 3 cuvinte – la vârsta de 3 ani etc.). Către vârsta de 21-24 de luni, majoritatea copiilor folosesc adjective posesive („*mingea mea*”), întrebări și negări. Majoritatea copiilor de 4 ani pot număra și pot folosi timpul la trecut, iar copiii de 5 ani utilizează timpul viitor. Copiii preșcolari nu folosesc vorbirea figurată, ei înțeleg sensul literal al cuvintelor.

Limbajul include atât funcții expresive, cât și receptive. Dobândirea limbajului depinde în mod critic de mediul stimulator. Copiii crescuți în familie cu deficit de comunicare au performanțe reduse în dezvoltarea limbajului, comparativ cu cei din familii ce susțin constant comunicarea, pun întrebări și încurajează verbalizarea.

Întârzierile de limbaj pot fi primul indiciu al unei dizabilități intelectuale, tulburări din spectrul autist, neglijare sau maltratare a copilului.

Cărțile cu imagini au un rol special în familiarizarea copiilor cu textul scris și în dezvoltarea limbajului verbal. Citirea constantă cu voce tare unui copil este un proces interactiv, în care părintele focalizează în mod repetat atenția copilului pe o anumită imagine, pune întrebări și apoi îi oferă copilului posibilitatea de a verbaliza.

#### **Dezvoltarea cognitivă**

Perioada preșcolară corespunde stadiului preoperațional (prelogic) al lui Piaget, caracterizat prin gândire magică, egocentrism, când copilul este dominat de percepție, nu de abstractizare. Gândirea magică include capacitatea de a atribui obiectelor neînsuflețite unele caracteristici ale ființelor vii și credințe nerealiste despre puterea dorințelor. Un copil ar putea crede că oamenii fac să plouă, purtând umbrele, că soarele apune pentru că este obosit. Egocentrismul se referă la incapacitatea copilului de a accepta punctul de vedere al altuia și nu conține elemente de egoism. Un copil ar putea încerca să mângâie un adult care este supărat sau aducându-i adultului un animal preferat.

Imitația e foarte importantă în procesul de învățare a copiilor de vârstă preșcolară. Un copil care urmărește un adult ce face un act simplu (deșurubează un capac) va imita acțiunea acestuia, dar deseori cu rezultatul eșuat. Până la vârsta de 3 ani, copiii își autoidentifică genderul și caută în mod activ înțelegerea sensului acestuia. Există o evoluție de dezvoltare de la rigiditate (băieții și fetele au roluri de gen stricte) în primii ani de preșcolar, până la o înțelegere realistă mai flexibilă (băieții și fetele pot avea o varietate de interese).

#### **Jocul**

Jocul implică învățare prin activitate fizică, socializare cu semenii și practicarea rolurilor de adulți. La vârsta de 3 ani,

jocul de cooperare presupune construirea unui turn de blocuri împreună. Mai târziu, se vede o activitate mai structurată de jocuri de rol („mama și tata”). Jocul devine, de asemenea, din ce în ce mai guvernat de reguli, de la reguli timpurii de a cere și de partajare (vârsta de 2-3 ani), la reguli care se schimbă din moment în moment, în funcție de dorințele jucătorilor (4-5 ani), până la începutul recunoașterii regulilor ca neschimbătoare (vârsta de 5 ani). Jocul permite, de asemenea, rezolvarea conflictelor și anxietății.

Numărul de ore admisibil în fața ecranului TV sau a calculatorului pentru copiii de 3-6 ani constituie 1 oră în zi, iar părinții trebuie să urmărească programele cu copiii. Expunerea la imaginile cu conținut violent este asociată cu ulterioare probleme de comportament, deoarece copiii mai mici de 8 ani nu sunt capabili să înțeleagă sensul real al conținutului, devin mai vulnerabili la publicitatea TV.

#### **Implicații pentru părinți și cadrul medical**

Scăderea normală a apetitului la această vârstă poate provoca îngrijorarea părinților. Părinții trebuie să ofere un program de 3 mese de bază și 2 gustări pe zi, care să îi permită copilului să decidă volumul alimentelor, pentru a evita conflictele și pentru a-i permite copilului să perceapă senzația de sațietate. Cadrul medical trebuie să obțină istoricul minuțios al dietei copilului și să le ofere părinților sfaturi despre alimentația sănătoasă, despre activitatea fizică, astfel reducând riscul obezității pe termen lung.

Părinții trebuie să-i ofere copilului în fiecare zi timp regulat și calitativ pentru a citi sau a privi cărți.

Isteriile apar, în mod normal, spre sfârșitul primului an de viață, iar vârful are o prevalență dintre 2 și 4 ani. Isteriile care durează mai mult de 15 minute sau apar regulat, mai mult de 3 ori în zi, pot reflecta probleme medicale, emoționale sau sociale. Frica de abandon, gelozia față de un părinte deseori depășesc capacitatea unui copil de a înțelege sau verbaliza aceste sentimente și pot provoca stări de spirit extrem de labile. Rezolvarea acestei crize implică o decizie interioară de a prieteni cu părinții, mai degrabă decât de a concura cu aceștia.

Curiozitatea față de organele genitale proprii și ale adulților este normală la această vârstă, la fel și masturbarea. Părinții trebuie să învețe copiii despre zonele „private” ale corpului înainte de admiterea la școală.

## **CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA ȘCOLARULUI (VÂRSTA DE 7-18 ANI)**

**Copilăria mijlocie** (vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani) este perioada în care copiii se separă din ce în ce mai mult de părinți și caută acceptarea de la profesori, alți adulți și colegi. Copiii încep să se simtă sub presiune, conformându-se

idealurilor grupului din care fac parte, iar respectul de sine devine o problemă centrală. Pentru prima dată, aceștia sunt apreciați în funcție de capacitatea lor de a produce rezultate, cum ar fi obținerea unor note bune, cântarea la un instrument muzical etc.

#### **Dezvoltarea copilului**

Creșterea are loc în mod discontinuu, dar prezintă variații individuale. Creșterea în copilăria mijlocie constituie în medie 3-3,5kg și 6-7 cm anual. Perimetrul cranian crește cu doar 2 cm în circumferință pe întreaga perioadă, reflectând o încetinire a creșterii creierului. Mielinizarea continuă până la vârsta de adolescență. Constituția corpului este mai înaltă decât anterior, cu picioarele mai lungi în comparație cu trunchiul.

Pierderea dinților temporari începe la vârsta de 6 ani. Înlocuirea acestora cu dinții permanenți are loc cu un ritm de circa 4 dinți pe an, astfel încât până la vârsta de 9 ani copiii vor avea 8 incisivi permanenți și 4 molari permanenți. Premolarii erupla vârsta de 11-12 ani.

Țesuturile limfoide se hipertrofiază și ating dimensiunile maxime, cu amigdale și adenozii de dimensiuni impresionante. Forța musculară, coordonarea și rezistența cresc progresiv, la fel ca și capacitatea de a efectua mișcări complexe, cum ar fi în dans sau aruncarea mingii în coșul de baschet.

Obiceiurile sedentare la această vârstă sunt asociate cu un risc crescut de obezitate, boli cardiovasculare, succese academice mai reduse și stimă de sine mai mică.

Înainte de pubertate, sensibilitatea hipotalamusului și hipofizei se schimbă, ceea ce duce la creșterea sintezei gonadotropinei. Interesul pentru semenii de gen opus și interesul sexual crește progresiv până la pubertate. Deși este o perioadă în care impulsurile sexuale sunt limitate, masturbarea este frecventă.

#### **Dezvoltarea cognitivă**

Gândirea copiilor de vârstă școlară timpurie diferă calitativ de cea a copiilor preșcolari. În locul cogniției magice, egocentrice și legate de percepție, la copiii de vârstă școlară gândirea este bazată pe fenomene observabile.

Primii 2-3 ani de școală sunt dedicați dobândirii de cunoștințe: cititului, scrierii și abilităților aritmetice de bază. Până în clasa a III-a, copiii trebuie să poată menține atenția timp de 45 de minute, iar programul școlar treptat trece la sarcini mai complexe. Scopul citirii unui paragraf nu mai este decodificarea cuvintelor, ci înțelegerea conținutului acestuia, iar scopul scrisului nu mai este ortografia sau caligrafia, ci structura.

**Tablelul 11. Abilități obligatorii pentru succesul academic.**

Percepția	Descrierea procesului	Probleme asociate
Analiza vizuală	Capacitatea de a descompune o figură complexă în părți componente și de a înțelege procesul conexiunii	Confuzie de litere (b,d,g) Dificultăți de citire și scriere
Autopercepția și controlul motor	Abilitatea de a obține informații despre poziția corpului prin simțire și programarea inconștientă a mișcărilor complexe	Scriere stângace de mână Ex. Ținerea creionului prea strâns Dificultate la sarcini cronometrate
Procesul fonologic	Capacitatea de a percepe diferențele dintre cuvintele care sună similar	Recepționarea întârziată a limbajului prin neînțelegerea corelației sunet-literă
<b>Gândirea</b>		
Memorie atât de stocare, cât și de reamintire	Posibilitatea de a dobândi abilități automate. Ex.: fără gândire prealabilă	Stăpânire întârziată a alfabetului Scriere de mână lentă Incapacitatea de a progresa dincolo de matematica de bază
Atenția	Abilitatea de a concentra atenția și de a ignora lucrurile care distrag	Dificultatea de a finaliza misiunile și de a se comporta bine după. Probleme cu interacțiunea de la egal la egal
Secvențierea	Capacitatea de a-și aminti lucrurile în ordinea inițială	Dificultate de organizare a timpului și a sarcinilor
<b>Limbajul</b>		
Recepția limbajului	Posibilitatea de a înțelege construcții complexe	Atenție dispersată în timpul orelor, ascultării poveștilor. Dificultăți în înțelegerea lecturii
Limbajul expresiv	Abilitatea de a-și reaminti fără efort cuvintele	Dificultatea de exprimare a sentimentelor și de utilizare a cuvintelor pentru autoapărare

Abilitățile cognitive interacționează cu o gamă largă de factori atitudinali și emoționali în determinarea performanței în clasă. Acești factori includ recompense externe (dorința de a face plăcere adulților și aprobarea din partea semenilor) și recompense interne (competitivitate –capacitatea de a face față concurenței, dorința de a lucra pentru o recompensă întârziată, credința în abilitățile cuiva și capacitatea de a risca să încerce atunci când succesul nu este asigurat).

Activitatea intelectuală a copiilor se extinde dincolo de clasă. Începând cu clasa a III-a sau a IV-a, copiii se bucură din ce în ce mai mult de jocuri strategice și de jocuri de cuvinte, în care își exercită stăpânirea cognitivă și lingvistică.

#### **Dezvoltarea socială și emoțională**

În copilăria mijlocie, energia copilului este îndreptată spre creativitate și productivitate. Modificări apar în 3 sfere: casă, școală și cartier. Dintre acestea, casa și familia rămân cele mai influente. Creșterea independenței este marcată de primul somn în casa unui prieten și de prima dată în tabără peste noapte. Părinții trebuie să solicite mai multe eforturi în activitățile școlare și extracurriculare, să sărbătorească succesele și să ofere acceptare necondiționată atunci când apar eșecuri. Sarcinile obișnuite oferă copiilor o oportunitate de a contribui la funcționarea familiei și de a învăța valoarea banilor.

Începutul școlii coincide cu separarea copilului de familie și importanța crescândă a relațiilor dintre profesori și colegi. Grupurile sociale tind să fie de același sex, contribuind la

integrarea socială a copilului. Popularitatea este un ingredient central al stimei de sine, care poate fi câștigată prin posesiuni (având cele mai noi dispozitive mobile electronice sau hainele potrivite), precum și prin atractivitate personală, realizări și abilități sociale reale. Copiii sunt conștienți de diferențele rasiale și încep să își formeze opinii despre grupurile rasiale care au impact asupra relațiilor lor.

### **Recomandări pentru părinți și cadrul medical**

Medicii și asistentele medicale au un rol important în pregătirea copiilor pentru admiterea la școală prin promovarea modului sănătos de viață, imunizării, alimentației adecvate, recreerii adecvate și *screening*-ului pentru tulburările fizice, de dezvoltare și cele cognitive.

Obiceiul zilnic al părinților la masa de cină sau înainte de a merge la culcare să întrebe copilul despre lucrurile bune și rele care s-au întâmplat în timpul zilei poate descoperi mai precoce unele probleme.

Violența în familie, abuzul de substanțe toxice din partea părinților și alte probleme de sănătate mintală pot afecta capacitatea copilului de a folosi casa ca bază sigură pentru alimentarea emoțională. Copiii care îi agrează pe ceilalți și cei care sunt victime ale intimidării trebuie evaluați, întrucât intimidarea este asociată cu tulburări de dispoziție și probleme în familie.

Vizitele pediatrice în această perioadă sunt rare; prin urmare, fiecare vizită este o oportunitate de a evalua funcționarea copiilor în toate contextele (acasă, la școală, în cartier). Comportamentele maladaptive, atât cele interiorizate, cât și de exteriorizate, apar atunci când stresul în oricare dintre aceste medii copleșește răspunsurile copilului. Părinții trebuie sfătuiți să scoată televizorul din camerele copiilor, limitând vizionarea acestuia la 2 ore în zi, și să monitorizeze ce programe vizionează copiii.

## **CREȘTEREA ȘI DEZVOLTAREA ADOLESCENTULUI**

Schimbările fizice pubertare din perioada adolescentului sunt însoțite de modificări mentale și emoționale majore. Are loc o structurare bazală a personalității (identitate) în această perioadă; copilul se desparte emoțional de părinții săi și experimentează orientarea socială în afara familiei. Aceste procese de maturizare mentală și emoțională nu apar neapărat paralel cu dezvoltarea fizică a tânărului. În timpul pubertății, corpul începe să fie perceput diferit; apar sentimente de autovalorizare sau, dimpotrivă, de autoîndoială și de rușine pe fond de mare vulnerabilitate emoțională. Tinerii doresc să devină autonomi, ceea ce îi determină să stabilească o separare de alți membri ai familiei, în ciuda persistenței unei dependențe față

de ei. Membrii familiei, prietenii, profesorii și întregul mediu social nu mai văd în el un copil, ci mai degrabă un adolescent de la care au așteptări diferite. Aceste procese se manifestă adesea la nivel comportamental ca labilitate emoțională, nesiguranță sau ca frondă sau agresiune. În faza de maturizare socială, adolescentul își asumă responsabilitatea personală și roluri sociale și susține normele și valorile sociale în care a fost educat. Aceste modificări extensive pot fi parcurse fără nicio problemă, dar pot conduce și la tulburări mentale și emoționale, în special în stabilirea de variante de normal sau în tipuri patologice de dezvoltare comportamental-emoțională, exprimate mai devreme sau mai târziu.

Dezvoltarea pubertară poate avea un impact deosebit de negativ atunci când există o lipsă de sincronizare între momentul dezvoltării pubertare și vârsta cronologică. De exemplu, fetele cu maturizare precoce pot prezenta o scădere mai mare în stima de sine, în comparație cu fetele a căror maturizare sexuală apare la timp sau mai târziu. Într-un studiu transversal, fetele care au avut debutul pubertar mai devreme și băieții cu pubertatea începută tardiv au fost mai susceptibili de a avea tulburări psihologice. Fetele cu maturizare precoce au avut o mai mare frecvență a tulburărilor de comportament: deficit de atenție, hiperactivitate, opoziționism și tentative de suicid, în timp ce băieții cu pubertate întârziată au fost mai susceptibili de a avea comportamente de internalizare și dependență emoțională față de alții. Tulburări emoționale, cum ar fi comportamentul expansiv și consumul de alcool și de droguri, pot apărea ca mecanisme potențiale de compensare. Alte modificări fizice, cum ar fi creșterea în greutate, pot duce la tulburări emoționale, deoarece acestea intră în conflict cu idealul de siluetă cultivat. Această evoluție poate provoca, în special în cazul fetelor, tulburări de alimentație (anorexie, bulimie).

### **Creșterea somatică**

Accelerarea liniară a creșterii începe în adolescența timpurie pentru ambele sexe, cu 15-20% din înălțimea adultului acumulată în perioada pubertății. Fetele ating o maximă creștere de 8-9 cm/an, cu aproximativ 6 luni înainte de menarhă. De obicei, băieții obțin o creștere de 9-10 cm/an mai târziu în cursul pubertății și continuă creșterea liniară pentru aproximativ 2-3 ani după ce fetele se opresc în creștere. Puseul de creștere începe distal, odată cu lărgirea mâinilor și picioarelor, urmat de brațe și picioare, și în final de trunchi și piept. Acest model de creștere conferă un aspect „incomod” caracteristic unor adolescenți. Băieții suferă o creștere a masei corpului slab („vârf de forță”), în timp ce fetele dezvoltă o proporție mai mare de grăsime corporală.

Creșterea osoasă precedă creșterea mineralizării osoase și a densității osoase, ceea ce poate crește riscul de fractură

al adolescentului în perioadele de creștere rapidă. Deoarece creșterea scheletului precede creșterea mușchilor, entorsele și luxațiile pot fi mai frecvente și în această perioadă.

Modificările cardiovasculare în adolescența mijlocie includ creșterea în dimensiuni a inimii, tensiunea arterială mai mare și creșterea volumului de sânge și a hematocritului, în special la bărbați. Stimularea androgenică a glandelor sebacee și apocrine poate duce la apariția acnei și mirosului

de corp. Mărirea rapidă a laringelui, faringelui și plămânilor duce la modificări ale calității vocale la bărbați, precedate de obicei de instabilitate. Alungirea globului ocular poate duce la dezvoltarea miopiei. Modificările dentare includ creșterea maxilarelor, pierderea dinților de lapte și erupția dinților permanenți. Apar modificări fiziologice ale modului de somn și creșterea cerințelor de somn, cu dificultăți ulterioare de trezire dimineața.

**Tabelul 12. Repere în dezvoltarea adolescenților.**

Repere	Adolescența timpurie	Adolescența mijlocie	Adolescența târzie
Vârsta aproximativă	10-13 ani	14-17 ani	18-21 ani
Fizic	Fete: apariția caracterelor sexuale secundare (păr axilar, pubian), începutul creșterii în înălțime Băieți: mărirea testiculelor, începutul creșterii genitalelor	Fete: viteză maximă de creștere, menarha (dacă nu a fost deja atinsă) Băieți: puseu de creștere, caractere sexuale secundare, ejaculări nocturne, păr facial și corporal, modificări ale vocii Acnee	Maturizarea fizică încetănește Creșterea slabă a masei musculare la bărbați
Cognitiv și moral	Operațiuni concrete Egocentricitate Respectarea regulilor pentru a evita pedepsirea	Apariția gândirii abstracte	Orientat spre viitor, cu simțul perspectivei Idealism Capabil să gândească lucrurile printr-un control independent Evaluarea riscului vs recompensă Capabil să distingă legea de moralitate
Concepția de sine / formarea identității	Preocupat de schimbarea corpului Conștiința de sine despre aspect și atractivitate	Preocuparea de propria atractivitate Introspecție crescută	Imagine corporală mai stabilă Atracția poate fi în continuare de îngrijorare
Familia	Necesitate crescută de confidențialitate Explorarea limitelor dependenței față de independență	Conflicte asupra controlului și independenței Lupta pentru o mai mare autonomie Separarea crescută de părinți	Separarea emoțională și fizică de familie Autonomie crescută Restabilirea relației „adulte” cu părinții
Relația cu semenii	Atașare de același sex	Implicarea intensă a grupului de colegi Conformitatea	Colegii și valorile devin mai puțin importante

Sexualitatea	Interes crescut pentru anatomie sexuală Anxietăți și întrebări despre modificările pubertale	Capacitatea de testare pentru a atrage parteneri Inițierea relațiilor și a activității sexuale Explorarea identității sexuale	Consolidarea identității sexuale Concentrarea pe intimitate și formarea de relații stabile Planificarea viitorului
--------------	---	---	--

### Dezvoltarea adolescentului

Pubertatea este tranziția biologică de la copilărie la vârsta adultă. Modificările pubertale includ apariția caracterelor sexuale secundare, creșterea înălțimii, modificarea compoziției corpului și dezvoltarea capacității de reproducere. Producția suprarenală de androgeni, în principal dehidroepiandrosteron-sulfat, poate să apară începând cu vârsta de 6 ani, cu dezvoltarea mirosului sub braț și a părului genital slab (adrenarha). Maturizarea *gonadotropinreleasing hormone* (GnRH) se numără printre primele modificări neuroendocrine asociate cu debutul pubertății. Sub influența GnRH, glanda hipofizară secretă hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH). Inițial, acest lucru apare într-un mod pulsatil în primul rând în timpul somnului, dar această variație scade pe parcursul pubertății. LH și FSH stimulează creșterile corespunzătoare ale androgenilor gonadali și estrogeni. Declanșatorii acestor modificări sunt înțeleși complet, dar pot fi mediați în parte de hormonul leptinei, ale cărui concentrații mari sunt asociate cu creșterea grăsimii corporale și debutul prematur al pubertății. La reglarea sincronizării pubertale acționează atât contribuțiile genetice, cât și cele de mediu.

### Dezvoltarea sexuală

Progresia dezvoltării caracterelor sexuale secundare poate fi descrisă folosind scala Tanner de evaluare a maturității sexuale. Deși vârstele la care apar modificările pubertare individuale pot varia, timpul și secvența acestor modificări unele față de altele sunt previzibile. Gama largă de progrese normale prin maturizarea sexuală este afectată de genetică, mediul psihosocial, nutriție și starea generală de sănătate.

La băieți, primul semn vizibil de pubertate și semnul distinctiv al dezvoltării sexuale este mărirea testiculelor, începând încă de la vârsta de 9,5 ani, urmată de dezvoltarea părului pubian. Aceasta este urmată de creșterea penisului, iar creșterea maximă se produce atunci când volumul testiculelor atinge aproximativ 9-10 cm<sup>3</sup>. Un anumit grad de creștere a țesutului mamar, de obicei bilateral, apare la 40-65% dintre băieți ca o consecință a unui exces relativ de stimulare estrogenică. Acest fenomen se rezolvă, de regulă, cu maturizarea.

La fete, de obicei, primul semn vizibil de pubertate și semnul distinctiv al maturității sexuale este creșterea sânilor (telarha), în vârsta de 7-12 ani. Modificările mai puțin vizibile

includ mărirea ovarelor, a uterului, a labiilor și a clitorisului și îngroșarea endometrului și a mucoasei vaginale. Pot apărea eliminări vaginale clare înainte de menarhă (leucoree fiziologică). Menstrele încep de obicei la vârsta medie de 12,5 ani cu o variație de vârstă de la 9 până la 15 ani. Momentul menarhei este determinat în mare parte de genetică. Ciclurile menstruale timpurii sunt adesea anovulatoare și, astfel, oarecum neregulate, dar apar în mod obișnuit la fiecare 21-45 de zile și includ 3-7 zile de sângerare, chiar în primul an de după menarhă.

### Dezvoltarea neurologică, cognitivă și morală

Pe măsură ce copiii progresează prin adolescență, ei își dezvoltă și își perfecționează capacitatea de a utiliza procesele formale de gândire operațională. Gândirea abstractă, simbolică și ipotetică înlocuiește necesitatea manipulării obiectelor concrete. În adolescența mijlocie și târzie tinerii dezvoltă capacitatea de a lua în considerare mai multe opțiuni și de a evalua consecințele pe termen lung ale acțiunilor lor. Capacitatea de exprimare verbală este sporită.

Atât dezvoltarea structurală, cât și cea funcțională a creierului continuă de-a lungul adolescenței. Volumul de materie cenușie corticală crește în preadolescență, apoi scade din cauza „tăierii” selective a conexiunilor sinaptice rareori utilizate. Volumul de substanțe albe cerebrale crește până la mijlocul adolescenței târzii, reflectând creșterea mielinizării și facilitarea ulterioară a activității cerebrale integrate și transmiterea mai eficientă a informațiilor dintre diferite regiuni ale creierului. Fără îndoială, adolescenții sunt capabili de procesele cognitive complexe atribuite funcției lobului frontal. Cu toate acestea, controlul cognitiv continuă să se amelioreze la vârsta adultă, cu maturizarea progresivă și integrarea proceselor componente, cum ar fi memoria de lucru, controlul inhibării și al impulsurilor, monitorizarea performanței și circuitele motivaționale.

În adolescența timpurie tinerii continuă adesea să folosească procesele cognitive operaționale concrete ale copilăriei. Adolescentul poate fi capabil să folosească gândirea abstractă atunci când este vorba de munca școlară, dar nu și atunci când lucrurile ating viața personală. Adolescența timpurie este, de asemenea, caracterizată de egocentricitate – credința unor adolescenți că aceștia sunt centrul atenției tuturor. De asemenea, în această perioadă tinerii exprimă o

mai mare nevoie pentru intimitate decât au făcut-o în copilărie și încep să aprecieze confidențialitatea propriilor gânduri. Adolescența mijlocie, odată cu dezvoltarea cognitivă continuă, se caracterizează prin capacitatea de a lua în considerare nevoile și sentimentele altor oameni. Creativitatea și abilitățile intelectuale sunt sporite. În adolescența târzie, tinerii pot gândi mai independent, pot lua în considerare opiniile celorlalți și pot face compromisuri. Ei au un sentiment mai puternic de sine și interese mai stabile.

### **Dezvoltarea psihosocială**

Spre deosebire de dezvoltarea cognitivă, dezvoltarea psihosocială se corelează mai puternic cu starea pubertară și maturizarea fizică decât cu vârsta cronologică. Dezvoltarea cognitivă este mai mult determinată din punct de vedere biologic, în timp ce dezvoltarea psihosocială este supusă unor influențe culturale și de mediu. La finalizarea adolescenței târzii, unii tineri se căsătoresc, nasc copii, se angajează la muncă și devin independenți financiar; alții rămân dependenți de părinții lor, în timp ce își continuă propria educație mai mulți ani, într-o perioadă care uneori este numită vârstă adultă. Pe parcursul dezvoltării psihosociale, tânărul se îndepărtează de protecția familiei, dezvoltă o afiliere sporită cu grupul (grupurile) de semeni și se definește în cele din urmă ca individ.

Separarea de părinți este semnul distinctiv al dezvoltării adolescenților. Adolescenții încep să caute mai multă intimitate acasă, petrecând mai puțin timp cu părinții. Ei încep să respingă sfaturile și implicarea părinților în luarea deciziilor. Odată cu evoluția abilităților cognitive, un adolescent poate concepe un părinte ideal și să contrasteze acest ideal cu propriii săi părinți. Adolescenții pot căuta modele alternative de rol pentru adulți, cum ar fi profesorii, antrenorii sau părinții prietenilor. Conflictul dintre părinți și copii crește adesea în perioada adolescenței medii, cu dezacorduri asupra privilegiilor, independenței și a altor limite stabilite de părinți. Totuși, în tot acest timp, părinții rămân o sursă critică de îngrijire și susținere a adolescenților și continuă să exercite o influență semnificativă asupra luării deciziilor adolescentului. Paradoxal, argumentele și conflictele frecvente pot coexista cu legături emoționale puternice și apropiere. Pe măsură ce intră în maturitate, adolescenții iau în considerare sfatul și îndrumarea părinților.

Adolescentul întotdeauna tinde să facă parte dintr-un grup de semeni cu care are interese comune. Aceasta îl îndepărtează mai tare de părinți. Fetele mai des se orientează spre relații cu sexul opus, băieții însă sunt atrași pe colective de același sex. Colegii devin din ce în ce mai importanți în adolescența mijlocie, timp în care adolescentul poate experimenta făcând parte din grupuri diferite și „încearcă” identități diferite. Grupurile sunt bazate pe prietenie sau pe activități

comune, cum ar fi sportul. Adolescenții se influențează unii pe alții în luarea deciziilor, în comportament, vorbire, felul de a se îmbrăca. Uneori această influență poate fi negativă.

În adolescența timpurie crește interesul sexual. Prevalența altor forme de comportament sexual variază în funcție de cultură. Relațiile romantice, dacă există, nu au profunzime emoțională. Curiozitatea, experimentarea și activitatea sexuală devin mai frecvente în perioada adolescenței mijlocii. În adolescența târzie relațiile implică din ce în ce mai multă dragoste și angajament și demonstrează o stabilitate mai mare.

## **ALIMENTAȚIA COPILULUI**

Alimentația este componenta de bază a dreptului copilului la sănătate, stipulat în Convenția Drepturilor Copilului. Copiii au dreptul la alimentație adecvată și la accesul la produse nutritive și inofensive, ambele influențând direct realizarea dreptului la un nivel de sănătate cât mai înalt.

În prezent noțiunea de lapte matern depășește limita factorului nutrițional, fiind cel mai important factor postnatal în programarea metabolică și imunologică a sănătății sugarului și viitorului adult. Este stabilit potențialul nutritiv și funcțional ridicat al laptelui matern, care atestă avantajul biologic și indispensabilitatea fundamentală a alăptării pentru dezvoltarea optimă atât a unui copil sănătos, cât și a unui copil bolnav. Totodată, este cert demonstrat faptul că laptele matern, influențând expresia genelor, poate modifica fenotipul maladiei, inclusiv în cazul existenței unei predispoziții genetice către o anumită patologie.

Capacitatea laptelui matern de a proteja copilul este asociată nu doar cu compoziția acestuia, dar și cu posibilitatea unică de adaptare la necesitățile în continuă schimbare ale copilului în primul an de viață. Compoziția laptelui matern se modifică semnificativ în timpul alăptării, precum și pe parcursul zilei. Aceste proprietăți se datorează fenomenului evolutiv al laptelui matern, care oferă un echilibru între capacitatea mamei de a satisface nevoile sugarului și capacitatea organismului de a absorbi toate substanțele nutritive necesare în măsura maximă posibilă.

Laptele matern ajută copilul să formeze ritmuri circadiane adecvate de veghe și somn către vârsta de trei luni de viață.

Este bine documentat efectul alăptării în prevenția maladiilor infecțioase, alergice, autoimune, inclusiv bolilor inflamatorii intestinale cronice. Alăptarea este asociată cu o scădere importantă a frecvenței otitelor medii, infecțiilor tractului gastrointestinal și infecțiilor sistemului respirator (ESPGHAN Committee on Nutrition, 2009).

### Istoricul dezvoltării cunoștințelor despre alimentație

Studiul alimentației umane a intrat târziu în domeniul preocupărilor științifice, deși încă din cele mai vechi timpuri s-au făcut diverse legături între alimentație și patologie. Hipocrate stabilește cu 500 de ani î.Hr. că **alimentația are un rol deosebit în prevenirea și tratamentul bolilor**, combătând vechile doctrine, conform cărora hrana „este sursa tuturor relelor”.

„**Dacă reușim** – spunea Hipocrate – **să găsim pentru fiecare om echilibrul dintre alimentație și exercițiile fizice, astfel încât să nu fie nici mai mult, nici mai puțin, am reușit să descoperim mijlocul de întreținere a sănătății**”. Părintele medicinei se exprimă clar, cu 2500 de ani în urmă, vizavi de principiile de bază ale alimentației raționale, promovate de nutriția contemporană.

Statisticile mondiale privind alimentația copiilor (conform OMS) indică următoarele realități:

- alimentația insuficientă sau inadecvată reprezintă cauza directă sau indirectă de deces la 45% din 5,3 mln. copii de 0-5 ani;
- mai mult de 2/3 din decese sunt legate de practici incorecte de alimentare și se înregistrează în primul an de viață;
- alimentația la sân în primele luni de viață în întreaga lume nu depășește 35%, complementul începe prea devreme sau prea târziu, iar produsele acestea nu întotdeauna sunt nutritive și inofensive. Mai mult decât atât, copiii alimentați insuficient sau inadecvat sunt frecvent bolnavi și suferă de tulburări de nutriție și creștere;
- urmările alimentației inadecvate și retardul statural se resimt pe tot parcursul vieții, influențând capacitatea de însușire a programelor școlare, iar ulterior – productivitatea muncii;
- copiii care nu sunt alimentați la sân au un risc de deces până la împlinirea vârstei de o lună de șase ori mai mare decât cei care sunt alimentați măcar parțial cu lapte matern;
- începând cu vârsta de 6 luni și mai mult, când laptele matern nu mai satisface toate nevoile alimentare, copiii intră în perioada deosebit de vulnerabilă a diversificării, în care se realizează trecerea la alimentarea din masa familiei. Incidența alimentării incorecte crește semnificativ în intervalul de vârstă 6-18 luni, fapt caracteristic pentru majoritatea țărilor, iar afecțiunile dobândite în această perioadă pot fi compensate destul de greu mai târziu.

#### Evoluția alimentației naturale a sugarilor

În prezent, în cazul sugarului care nu este alăptat, alternativa optimă oferită ar fi formula de lapte praf adaptat. În timpul preistoric, însă, copilul lipsit de lapte matern din diferite motive fie era condamnat la moarte, fie i se oferea o altă sursă

de lapte uman. Chiar și în perioada neolitică, când oamenii au început să găsească soluții practice pentru problemele cotidiene, precum recoltarea plantelor și creșterea animalelor, a durat încă mult timp înainte de a fi utilizat în alimentație, în special în cea a copiilor, laptele altor mamifere. Pe măsură ce oamenii au domesticit animalele, mulți copii au supraviețuit fiind alimentați cu laptele acestora, administrat din vase sau direct din uger.

Evoluția istorică a alimentației sugarilor include trecerea treptată de la practica de alăptare a copilului de către mamă spre alăptarea acestuia de altă femeie, până la utilizarea biberonului cu formule de lapte. Până la apariția biberoanelor și a formulilor de lapte, alăptarea de către o altă femeie a fost cea mai sigură și mai frecventă alternativă a laptelui mamei naturale.

Practica alăptării copilului de către o altă femeie decât mama naturală a început încă din anul 2000 î.Hr. și a durat până la începutul secolului XX. De-a lungul acestei perioade, practica alăptării de către o altă femeie a evoluat dintr-o alternativă de necesitate (2000 î.Hr.) în posibilitate disponibilă (950 î.Hr.-1800 d.Hr.), iar în prezent a devenit o practică bine organizată cu legi menite să o reglementeze. În pofida voinței denigratoare și injurioase existente în Evul Mediu și în perioada Renașterii față de practica de alăptare a copilului de către o altă femeie, aceasta a continuat, până când în secolul XIX a devenit disponibil biberonul.

Hipocrate a indicat că alimentele solide ar trebui să fie introduse de îndată ce la copii apar primii dinți. Aristotel afirma în *Historia animalium* că „laptele este compus din zer și cazeină”, iar laptele mai bogat în cazeină este mult mai „hrănitor”, dar totodată „cel mai sănătos lapte pentru copii este cel cu cea mai mică cantitate de cazeină”. El a sfătuit mamele „să nu alăpteze copilul când sunt însărcinate”, „deoarece colostrul produs înainte de luna a șaptea este inadecvat, devenind apropiat doar după nașterea copilului”. Aristotel a fost împotriva administrării de vin copiilor, obicei practicat la acea vreme, deoarece „vinul crește riscul convulsiilor și vinul roșu este mai rău decât cel alb, în special nediluat”. Sunt puține date cunoscute din acea perioadă cu referință la alte alimente administrate copiilor care nu au fost alăptați. Cu toate acestea, Fildes menționa că probabil copiii au supraviețuit datorită laptelui cu miere, laptelui cu cereale, fiind utilizat laptele de animale. Vasele găsite în mormintele copiilor sugerează că clasele de populație mai sărace deseori înțărcau copiii în perioada neonatală.

Atitudinea negativă a societății față de practica alăptării copilului de către o altă femeie și progresul obținut în elaborarea formulilor de lapte praf adaptat au condus treptat la substituția alăptării cu alimentația artificială. Concomitent, publicitatea agresivă și siguranța formulilor de lapte au sporit



popularitatea și utilizarea lor în practică. În prezent, alimentația artificială a sugarilor cu formule adaptate este o practică frecventă în lume și pare să contribuie la dezvoltarea mai multor boli specifice ale copilăriei, inclusiv patologia alergică, diabetul zaharat, obezitatea și patologia cardiovasculară.

În timpul Renașterii au apărut patru tratate despre pediatrie, cunoscute sub numele de *Incunabula Pediatrica*. Autorii acestor cărți respectau recomandările lui Avicenna, susținând alăptarea (de către mamă sau altă femeie), dar calitățile colostrului nu au fost puse în valoare. Avantajul acestei perioade a fost diseminarea mai ușoară a informației; atunci au apărut primele desene cu sugari alimentați prin vase asemănătoare cu biberoane.

Conceptul de nutriție a sugarilor a început să se schimbe după publicarea tratatului *The Accomplisht Midwife* (Mauriceau F., 1673). În această lucrare, Mauriceau a introdus concepte empirice noi despre îngrijirea nou-născuților, iar teoriile propuse de Avicenna, Soranus și Galen, care anterior dominau recomandările medicale, au fost marginalizate. Modificare majoră a suferit conceptul alimentației sugarilor lipsiți din diferite motive de laptele matern. Neacceptarea posibilității alăptării copilului de o altă femeie a condus la utilizarea pe larg a altor produse decât laptele, sub formă pasată. Astfel conceptul centrat pe copil a fost substituit cu prioritatea bunăstării mamei.

Valorificarea colostrului a început abia după publicarea de către Cadogan a lucrării *Essay Upon Nursing and the Management of Children* în anul 1748. Inițial, colostrului i-au fost atribuite proprietăți de facilitare a eliminării meconiului, iar ulterior a fost recunoscută capacitatea acestuia de a preveni anumite boli, atât ale mamei (febra laptelui), cât și ale copilului (infecții gastrointestinale). Tot Cadogan a menționat importanța legăturii emoționale care se stabilește „când o mamă își alăptează copilul din primele ore de viață” și a condamnat obiceiul de a oferi nou-născuților unt cu zahăr sau terciuri, dar și introducerea oricărui alt complement până la vârsta de 6 luni. În pofida acestor recomandări progresive, Cadogan a susținut campania împotriva alăptării copilului de către o altă femeie decât mama acestuia.

Implementarea în practică la începutul secolului XVIII a noilor recomandări privind alimentația sugarului s-a răsfrânt pozitiv asupra ratei de supraviețuire a copiilor din acest grup de vârstă, reducând cifrele în jumătate. În Anglia și Suedia secolului XVIII medicii și moașele au observat că pruncii spitalizați alimentați cu lapte de mamifere sau cu produse complimentare au avut o rată scăzută de supraviețuire comparativ cu copiii alăptați de mamele lor.

Totodată recomandările medicilor nu au fost acceptate de toată populația. Astfel, în această perioadă, mamele care

nu alăptau le ofereau copiilor terciuri și produse făinoase, refuzând alternativa ca sugarul să fie alăptat de o altă femeie. Ca urmare a excluderii din rația alimentară a copilului atât a laptelui matern, cât și a legumelor, fructelor ca sursă importantă de vitamina C, dar și a cărnii și ouălor necesare pentru aportul de vitamine A și D, proteine, calciu și fier, copiii sufereau de rahitism, nefrolitiază și scorbut. Din cauza nerespectării regulilor de igienă în prepararea și păstrarea produselor alimentare, dar și a practicii vicioase de pre-mestecare a acestora înainte de a fi oferite copilului a crescut semnificativ incidența infecțiilor gastro-intestinale.

În același timp, prioritatea care se oferea bunăstării mamei în defavoarea sănătății copilului a modificat regimul de alăptare la cerere în unul pe ore fixe și a deplasat vârsta de diversificare a alimentației de la 7-9 luni către lunile 2-4.

Revoluția industrială care a început în Anglia în secolul XVIII a influențat practicile alimentare ale sugarilor stabilite de secole. În epoca urbanizării intensive cu condiții de trai precare, necesitatea femeilor de a merge la muncă și lipsa oricărei metode de conservare a laptelui, unica soluție oferită îngrijitorilor a fost introducerea produselor solide în alimentația sugarilor la vârste mult mai precoce. Drept rezultat al acestor noi practici alimentare a crescut semnificativ rata morbidității și mortalității infantile. Astfel, către sfârșitul secolului XIX, cercetătorii băteau alarma în ceea ce privește ratele înalte de malnutriție și mortalitate infantilă condiționate de reducerea numărului de copii alăptați și de consumul excesiv al laptelui de origine animală. Întârzierea introducerii laptelui neuman în alimentația copiilor după prima lună de viață a redus rata de mortalitate la puțin peste 50%.

Astfel că laptele matern din antichitate asigura toate necesitățile specifice sugarului. Identificarea proprietăților benefice, în special ale celor imunologice și nutriționale ale laptelui matern, demonstrează superioritatea acestuia față de formulele contemporane de lapte. Deși noile cercetări sistematice confirmă importanța laptelui matern pentru dezvoltarea copiilor, rata alăptării demonstrează cifre constant reduse la nivel global. Perioada de declin al alimentației la sân a revenit pentru deceniile de mijloc ale secolului trecut, când interesele comerciale au promovat agresiv o educație greșită, susținând că alimentația artificială este la fel de eficientă precum cea naturală. Totodată, implicarea activă a femeilor pe plan social a restrâns timpul disponibil petrecut cu copilul. Teoria greșită de separare a copilului de mamă după naștere pentru a-l feri de infecții și alăptarea la ore fixe a defavorizat instalarea lactației. Rezultatele acestei mișcări au fost dezastruoase, mai ales în țările subdezvoltate, a crescut incidența malnutriției, a bolilor infecțioase și a mortalității infantile.

Lipsa alăptării, în special a alăptării exclusive în timpul primelor 6 luni de viață, este unul din factorii de risc importanți în morbiditatea și mortalitatea infantilă, care sunt potențați de alimentația complementară inadecvată. Impactul la distanță al practicilor alimentare incorecte include performanța scăzută la școală, productivitatea redusă, dezvoltarea intelectuală și socială defectuoasă (Strategia OMS și UNICEF pentru alimentația sugarului și copilului mic).

***Alăptarea este un act natural, dar și un comportament care trebuie învățat. Toate mamele pot alăpta dacă au informații corecte și dacă sunt sprijinite de familie, comunitate și personalul medical.***

**Strategii internaționale și naționale în promovarea, protecția și sprijinirea alimentației naturale**

#### Rezoluțiile OMS:

1. Declarația Innocenti din 1990 privind protecția, promovarea și susținerea alăptării.
2. Inițiativa „Spitalul Prietenos Copilului” OMS / UNICEF.
3. Declarația mondială și planul de acțiune pentru nutriție (FAO / WHO 1992).
4. Primul plan de acțiune pentru politica alimentară și nutrițională publicat de Biroul European al OMS pentru perioada 2000-2005.
5. OMS și UNICEF de comun au lansat și au dezvoltat în anul 2002 „Strategia Globală pentru alimentația bebelușilor și copiilor”.
6. Rețeaua Internațională de Acțiune pentru Alimentația Bebelușilor (IBFAN), unul dintre partenerii principali ai Alianței Mondiale a Alimentației la Sân (WABA), a lansat în perioada 2004-2005 inițiativa Trenduri la Nivel Mondial în Alimentația la Sân (WBTi).
7. Protecția, promovarea și susținerea alimentației la sân în Europa: un plan de acțiune (Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: a blueprint for action) (EU Project Contract N. SPC 2002359).
8. Ghid orientativ pentru protejarea, promovarea și susținerea alăptării în instituțiile care oferă servicii de maternitate și îngrijiri ale nou-născuților (Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services). Geneva: World Health Organization, 2017.
9. Codul internațional de comercializare a înlocuitorilor de lapte matern și rezoluții relevante ale WHA. Penang: IBFAN-ICDC, 2016.

#### Strategia Organizației Mondiale a Sănătății

Alimentația naturală este unul din drepturile fundamentale ale copiilor la nutriție adecvată, sănătate și îngrijire

optimă. Conform datelor statistice ale OMS, 95-98% din femei fiziologic sunt capabile și pot să alăpteze cu succes copiii.

OMS și UNICEF (2002) au dezvoltat în comun Strategia globală pentru alimentația copiilor sugari și a celor de vârstă fragedă, pentru a reactualiza atenția lumii asupra impactului practicilor alimentare asupra statutului nutrițional, creșterii și dezvoltării, sănătății, deci asupra supraviețuirii sugarilor și a copiilor de vârstă mică:

- alimentația exclusivă la sân în primele 6 luni de viață;
- diversificarea alimentației începând cu vârsta de 6 luni cu continuarea alimentației la sân;
- selectarea rației optimale în situațiile speciale (spre ex., la copii cu masă mică la naștere, copii născuți de la mame cunoscute cu infecție HIV și familii în situație de risc);
- asigurarea accesului la consultare adecvată privind alimentarea celor care realizează nemijlocit îngrijirea și creșterea copilului.

Strategia recunoaște și interacțiunile existente dintre alimentarea mamei și starea de sănătate a copilului, recomandând intervenții eficiente pentru îmbunătățirea statutului nutrițional matern.

Cu toate că alimentația adecvată este factorul determinant de sănătate la orice vârstă, o importanță majoră, uneori subapreciată aceasta o are în perioada copilariei, în special la sugar, cea mai critică și vulnerabilă perioadă a vieții. Aceasta se datorează particularităților morfo-funcționale de vârstă, precum și discrepanței între cererea marcată de factori nutritivi și toleranța limitată de imaturitatea organelor cu rol metabolic cum ar fi: ficat, rinichi, glande endocrine și stadiul de dezvoltare și maturare a SNC. Spre deosebire de adult, care din punct de vedere nutrițional are nevoie de un aport de întreținere, sugarul trebuie să crească și să se maturizeze.

Alimentația influențează nu numai creșterea parametrilor antropometrici (talie, greutate, perimetre), dar și maturizarea biologică și morfologică a tuturor organelor și sistemelor. Deficiențele nutriționale au consecințe de lungă durată, afectând în mod complex dezvoltarea, maturizarea și imunocompetența, constituind originea multor patologii ale adultului.

Pentru atribuirea titlului de „Spital Prietenos Copilului” maternitățile trebuie să-și ia angajamentul să respecte *cei 10 pași pentru o alăptare cu succes*. Realizarea celor 10 pași pentru o alăptare cu succes necesită instruirea personalului medical implicat în îngrijirea nou-născutului și a sugarului privind programele de implementare a alăptării.

Cei 10 pași pentru o alăptare de succes pe care trebuie să îi respecte o maternitate, elaborați în 1989, sunt:

1. Adoptarea unei politici scrise privind alăptarea care să fie comunicată sistematic întregului personal de îngrijire.

2. Formarea competențelor întregului personal de îngrijire în scopul aplicării acestei politici.

3. Informarea tuturor gravidelor despre avantajele alăptării și aspectele practice ale alăptării.

4. Suportul mamei să inițieze alăptarea în primele cinci minute după naștere sau imediat ce mama își revine după anestezie (pentru nașterile prin cezariană cu anestezie generală).

5. Învățarea mamelor cum să alăpteze și cum să mențină lactația chiar atunci când sunt despărțite de copiii lor.

6. Interdicția de a oferi nou-născuților alimente sau lichide, altele decât laptele matern, cu excepția cazurilor cu indicație medicală.

7. Practicarea rooming-in, care permite mamei și copilului să rămână împreună 24 de ore pe zi.

8. Încurajarea alăptării la cererea copilului.

9. Refuzul de a oferi suzete sau tetine (biberon) copiilor alăptați.

10. Încurajarea constituirii grupurilor de sprijin pentru mame și orientarea mamelor către aceste grupuri de sprijin la externarea din maternitate.

În noiembrie 2017, OMS a actualizat și publicat cei 10 pași pentru o alăptare de succes, pentru îngrijire optimă a mamei și nou-născutului pe care trebuie să îi respecte o maternitate. Documentul a confirmat importanța inițierii timpurii a alăptării în prima oră după nașterea copilului, precum și a contactului „piele la piele” în primele 10 minute după naștere timp de cel puțin 2 ore după naștere, sub supravegherea personalului medical.

Cei 10 pași actualizați pentru o alăptare de succes, pentru îngrijire optimă a mamei și nou-născutului pe care trebuie să îi respecte o maternitate sunt:

1. Respectarea în totalitate a Codului internațional de comercializare a substituenților de lapte matern și rezoluției Adunării Mondiale a Sănătății.

a) Existența politicilor scrise cu privire la practicile de alăptare și familiarizarea întregului personal medical cu acestea.

b) Crearea unui sistem de monitorizare continuă și de gestionare a datelor.

2. Asigurarea personalului medical cu cunoștințe, competențe și abilități suficiente pentru a susține alăptarea.

3. Informarea tuturor femeilor însărcinate și a familiilor acestora despre importanța și metodele de alăptare.

4. Facilitarea contactului imediat și continuu „piele la piele” și susținerea mamelor în inițierea alăptării cât mai curând posibil după naștere.

5. Sprijinul mamelor în inițierea și susținerea alăptării, inclusiv în depășirea dificultăților.

6. A nu oferi sugarilor alăptați alimente sau lichide, altele decât laptele matern, cu excepția indicațiilor medicale.

7. Practicarea rooming-ului mamei și al nou-născutului timp de 24 de ore pe zi.

8. Sprijinul mamelor în identificarea în timp util a semnelor când copilul este pregătit pentru alimentație.

9. Informarea mamelor despre utilizarea și riscurile asociate utilizării biberoanelor, a tetinelor și a suzetelor.

10. După externarea din maternitate, părinții trebuie să primească ajutor în timp util pentru soluționarea dificultăților în alăptare.

Ghidul actualizat specifică totodată necesitatea instruirii mamei în tehnica de exprimare (mulgere) a laptelui matern ca modalitate de menținere a lactației în cazul separării temporare a mamei de copilul ei și utilizarea unei cănițe, lingurițe sau a biberonului cu tetină pentru suplimentarea alimentației sugarului din motive medicale.

## ALIMENTAȚIA NATURALĂ

**Alimentația naturală (alăptarea) exclusivă** – alimentația copilului exclusiv cu lapte matern (inclusiv cu lapte matern exprimat sau donat, sau lapte fortificat), fără a oferi copilului alt tip de lapte sau alte lichide/alimente, inclusiv apă (cu excepția medicamentelor sau a vitaminelor și a suplimentelor minerale) până la vârsta de 6 luni.

**Alimentația preponderent naturală** – alimentația copilului sugar cu lapte matern, dar cu suplimentare de apă.

Termenul de „alimentație naturală” este un concept mai larg comparativ cu termenul de „alăptare”, implicând alimentația sugarului nu doar din sânul mamei („alăptare”), dar și cu lapte de mamă sau donator exprimat sau lapte fortificat.

Pentru inițierea deplină după volum și durată a alăptării, în maternitate este necesar:

- nou-născutul sănătos să fie plasat pe burta sau pieptul mamei imediat după o naștere necomplicată pentru o durată de 40 de minute - 2 ore (copilul trebuie uscat, acoperit cu un scutec cald și uscat și / sau o pătură, iar pe cap trebuie îmbrăcată o căciuliță);

- măsurile primare, antropometria și înfășurarea nou-născutului trebuie întârziate cel puțin cu 1 oră după naștere, după contactul cu mama;

- instruirea mamelor în tehnica alăptării și menținerea alăptării, chiar și în cazul unei separări temporare (din motive medicale) a mamei de copil.

Este necesară asigurarea continuității în activitatea medicinei primare, centrului perinatal, a asistenței medicale a mamei și copilului după externarea din maternitate. Este importantă excluderea publicității substituenților de lapte

matern, a biberoanelor, a tetinelor și a suzetelor în instituțiile medicale (buclete, broșuri, prezentări și discuții, distribuirea gratuită a mostrelor etc.).

Pentru a susține alimentația naturală „la cerere”, un nou-născut sănătos după naștere trebuie transferat în salon comun cu mama. Este cert demonstrat că alimentația naturală la cerere sporește esențial producția de lapte matern comparativ cu alimentația naturală „la oră”.

Aplicarea precoce la sân și alimentația „la cerere” sunt factorii-cheie în asigurarea unei alăptări complete și contribuie la stabilirea unui contact psiho-emoțional strâns între mamă și copil. În această perioadă, este extrem de important să nu se ofere sugarului substituenți de lapte matern, a căror introducere este comparabilă cu o „catastrofă metabolică”.

În primele săptămâni de viață ale nou-născutului este recomandat să se respecte alimentarea la cerere, aplicând copilul la piept cel puțin la fiecare 1,5-2 ore în timpul zilei și la fiecare 3-4 ore pe parcursul nopții. Pe timp de noapte, concentrația de prolactină în sângele mamei crește, fapt care contribuie la producerea laptelui matern. Acest proces este important în special în perioada instalării lactației. Ulterior, mama și copilul „stabilesc de comun un program” confortabil pentru ambii, în care prizele de alimentație, de regulă, după 2,5-3,5 ore și intervalul de noapte cresc. Noaptea, concentrația de melatonină, principalul hormon care reglează somnul, este crescută semnificativ în laptele matern.

Este important ca plânsul unui copil să nu fie perceput doar ca un sentiment de foame, acesta poate fi cauzat de alte motive: de exemplu, nevoia de contact cu mama, colica infantilă, disconfort, schimbarea anturajului, supraîncălzirea sau răcirea copilului, durere etc.

Teoria pe larg vehiculată anterior despre modificarea poziției laptelui matern pe parcursul unei alimentații de la „laptele anterior”, mai bogat în carbohidrați, spre „laptele posterior”, cu o concentrație crescută de lipide, este revăzută în prezent. Studiile recente au demonstrat că pe durata unei alimentații laptele matern are aceeași compoziție, dar, datorită pauzelor îndelungate între alăptări, o parte din globulele de grăsime se depun pe pereții canalelor de lapte, astfel încât în lumenul canaliculelor rămâne „laptele anterior” cu o componentă redusă de grăsimi, pe care copilul îl sugă la începutul alimentației. Pe măsură ce suptul continuă, globulele de grăsimi se detașează de pe pereții canaliculelor și se amestecă cu laptele, făcându-l mai gras. Din acest motiv, porțiile de „lapte posterior” au o concentrație de grăsimi mai mare.

Sunt importante diferențele în concentrația hormonilor din laptele matern, în special a grelinei și leptinei, care sunt implicați în reglarea apetitului. Primele porții de lapte conțin mai multă grelină, stimulând pofta de mâncare, iar porțiile

ulterioare conțin leptină, un hormon care oferă sentimentul de sațietate.

În cazul atașării frecvente a sugarului la piept și schimbării frecvente a sânelui în timpul unei alimentații, noțiunile de „lapte anterior” și „lapte posterior” își pierd importanța.

În centrele perinatale, personalul medical (și/sau consultantii în alăptare) trebuie să instruiască femeia cum să poziționeze și atașeze corect copilul pe sân. În perioada de inițiere a lactației este importantă prevenirea iritațiilor și a fisurilor mameloanelor, care complică ulterior procesul de alăptare. Unicul factor de risc demonstrat în apariția fisurilor mamelonului este tehnica incorectă de alăptare. Un factor suplimentar care contribuie la apariția fisurilor este spălarea sânelui înainte de alăptare și după aceasta prin înlăturarea mecanică a substanței de protecție secretată de glandele Montgomery. În acest sens, se consideră suficient să se facă un duș igienic de 1-2 ori pe zi.

### **Fiziologia lactației ca bază a recomandărilor practice de stabilire, dezvoltare, menținere și stimulare a alimentației la sân**

Lactogeneza începe în cursul gestației. În primul trimestru de sarcină are loc proliferarea epitelului canalelor și formarea structurilor lobulo-alveolare. În al doilea trimestru se diferențiază elementele alveolare și începe secreția lactată, care are o compoziție diferită de secreția postpartum. În ultimul trimestru de sarcină continuă hiperplazia alveolo-lobulară și crește secreția de lapte. Lactogeneza se află sub control endocrin.

#### **Pregătirea glandei mamare pentru lactație**

Pentru inițierea lactației și menținerea secreției suficiente de lapte matern sunt importante unele reflexe fiziologice atât materne (de oxitocină și prolactină), cât și ale copilului nou-născut, iar mai apoi sugar (de sugere, de înghițire). Glandele mamare se pregătesc pentru lactație pe parcursul întregii perioade de sarcină.

În primele luni de sarcină influența dominantă o au **estrogenii**, stimulând dezvoltarea ducturilor lactifere și alveolare, al căror număr între 5-8 săptămâni de sarcină se mărește rapid, se îmbunătățește considerabil vascularizarea glandei mamare, vizibilă chiar și la exterior (desen vascular mult mai pronunțat).

**După trei luni de gestație**, când începe să domine **progesteronul**, alveolele sunt dezvoltate și activitatea țesutului glandular și secreția de colostru sunt stimulate de către creșterea progresivă a concentrației de prolactină.

**Pe parcursul sarcinii producerea laptelui este inhibată de hormonii steroizi ai placentei** (progesteronul în special), glanda fiind pregătită mai mult sau mai puțin de producerea laptelui de la a 16-a săptămână de gestație.

Odată cu nașterea și întreruperea acțiunii progesteronului placentar, crește rapid concentrația de **prolactină**, care induce sinteza laptelui de către glanda mamară. Sinteza laptelui în interiorul alveolelor este un proces complex, ce include și câteva mecanisme secretorii: exocitoza, secreția și transferul lipidelor, secreția apei și a electroliților și transferul imunoglobulinelor din spațiul extracelular. Reflexul prolactinei la copilul sugar se include maximal la evacuarea completă a laptelui produs (de aici recomandarea de golire maximală a sânelui), iar concentrația și activitatea prolactinei sunt maxime în perioada nocturnă (de aici recomandarea de a susține în mod obligatoriu aplicarea la sân a copilului noaptea).

Aplicarea copilului nou-născut la sân prin includerea arcului reflector al **oxitocinei** stimulează ejecția (evacuarea) laptelui produs. Reflexul oxitocinei este indus de mai mulți factori: de excitarea receptorilor mamelonului, precum și de acțiunea factorilor emoționali pozitivi legați de copil (imaginea lui, plânsul, contactul fizic și strângerea la piept, emoțiile pozitive legate de copil).

Prin urmare, pentru a iniția și stimula reflexul oxitocinei, se va acționa prin stimularea factorilor mai sus enumerați prin:

- aplicare la sân cât mai precoce (în primele 0,5-2 ore după naștere), în condițiile unei nașteri fiziologice;
- aplicare cât mai frecventă la sân, la cererea copilului (pentru sugarii în vârstă de până la 6 luni minimum de 8 ori în 24 de ore), inclusiv noaptea;
- aflarea mamei alături, în aceeași încăpere cu copilul, un contact fizic strâns și permanent (ochi la ochi, piele la piele) imediat după naștere;
- alimentare exclusivă la sân primele 6 luni de viață (excluderea altor produse, inclusiv a apei);

- eliberarea maximă de lapte a sânilor (stoarcerea surplusului).

O condiție obligatorie pentru stabilirea, dezvoltarea și menținerea lactației este, de asemenea, aplicarea și poziționarea corectă a copilului la sân.

#### Semnele poziționării corecte a copilului în timpul alimentării la sân:

- copilul este întors cu tot corpul spre mamă și e strâns lipit cu burtica de burta mamei;
- fața copilului se află aproape de piept;
- corpul și capul copilului formează o linie dreaptă;
- mama susține cu ambele mâini capul și corpul copilului.



Fig. 10. Poziția clasică de poziționare a copilului la sân.



Fig. 11. Alte poziții corecte de poziționare a copilului la sân.

**Semnele aplicării corecte la sân:**

- bărbia copilului atinge pieptul mamei;
- gurița este larg deschisă;
- buza de jos este curbată către exterior;
- deasupra buzei superioare se observă o fâșie mai mare a areolei decât sub buza inferioară.

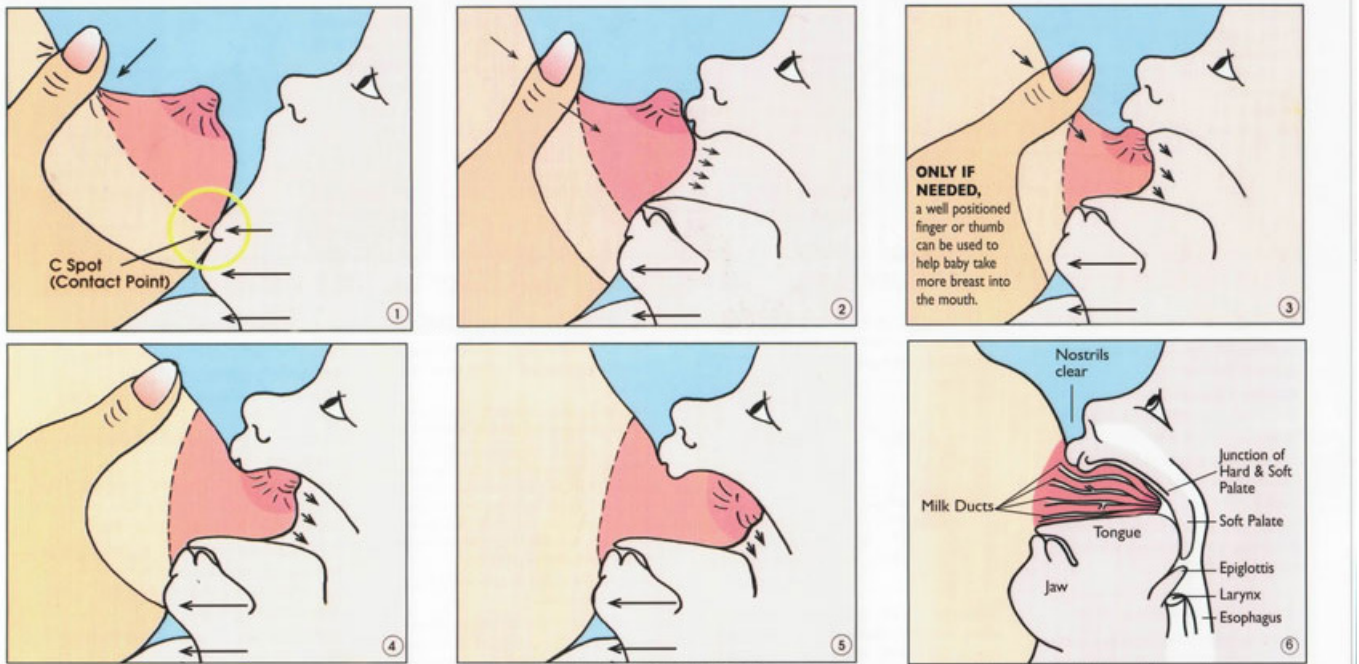


Fig. 12. Etapele aplicării corecte la sân.

**Evoluția lactației**

În ultimul trimestru de sarcină și în primele 3-5 zile post-natal laptele secretat este numit colostru, care în cel mult 7 zile (de obicei în ziua 3-4) se transformă în lapte definitiv, matur. Acest fenomen este denumit „furia laptelui” și este însoțit de tumefierea dureroasă a glandelor mamare, uneori febrilitate, cefalee, indispoziție, chiar leucocitoză și limfocitoză.

**Colostrul** reprezintă laptele produs de glandele mamare în primele zile după naștere, la început în cantitate mică, ulterior, la 3-4 zile după naștere, cantitatea devenind suficientă în ziua a 7-a (la unele mame doar în ziua 10-12). Între săptămâna a doua și a patra postnatal compoziția colostrului se modifică treptat (laptele de tranziție), după 30 zile de la naștere devenind lapte matur. Colostrul este un lichid galben opalescent, cu pH-ul 7,4, este mai bogat în proteine (globuline) și minerale (Na, K) comparativ cu laptele de mamă matur; bogat în vitamine și anticorpi, are un conținut crescut de IgA, cu rol în protecția mucoasei intestinale; are densitatea de 1035-1045, cu efect laxativ, favorizând eliminarea meconiului; valoarea calorică constituie 580 kcal/l. Prin compoziția și valoarea sa calorică reprezintă alimentul ideal în perioada adaptării digestive a nou-născutului.

**Laptele de mamă matur** este un lichid alb, cu densitate 1030, pH – 7; conține la 1 litru: 11-12g proteine, 42-45g lipide, 70g glucide, 2g minerale.

**Importanța alimentației la sân și avantajele laptelui matern față de alte tipuri de lapte**

**Avantajele nutritive (alimentare)** sunt reprezentate de conținutul și calitatea componentilor nutritivi ai laptelui matern și sunt destul de bine studiate. În funcție de gradul de adaptare, formulele de lapte artificiale imită mai mult sau mai puțin conținutul factorilor nutritivi ai laptelui uman, care diferă mult de laptele de vaci sau laptele altor mamifere, folosit uneori pentru alimentația sugarilor.

Este demonstrat că laptele matern după conținut este net superior față de toți înlocuitorii, chiar și față de cele mai avansate formule adaptate. Conținutul laptelui matern nu este constant, schimbându-se pe parcursul celor 24 de ore și al unui ciclu de lactație. Volumul total de producție a laptelui și de consumare a lui este foarte variabil, depinzând în cea mai mare parte de frecvența și eficiența suptului. Conținutul comparativ al laptelui matern, amestecului lactat industrial (adaptat) și al celui preparat în condiții casnice (neadaptat) este reprezentat în tabelul 13.

**Tabelul 13. Conținutul de ingrediente în laptele matern matur și alte tipuri de lapte (la 1000 ml).**

Componentul	Valorile medii pentru laptele matern	Lapte de vaci	Formule de lapte praf*
Energie (кG) (кkal)	2800 670	2760 660	2500-3150 600-750
Proteine (g)	13,0	32,0	12,0-19,5
Glucide (g)	70,0	46,0	46,0-91,0
Lipide (g)	42,0	39,0	21,0-42,0
Fier (mg)	760,0	600,0	3250,0-9750,0
Calciu (mg)	350,0	1200,0	590,0
Natriu (mg)	150,0	550,0	130,0-390,0
Clor (mg)	430,0	970,0	325,0-810,0

\* Compoziția formulilor de lapte praf (cantitatea ingredientelor la 1000 ml) diferă în funcție de gradul de adaptare a acestora.

**Avantajele nutritive ale proteinelor laptelui matern:**

- conținutul de proteine în laptele matern corespunde necesităților copiilor sugari;
- laptele matern conține preponderent proteine serice, comparativ cu laptele de vaci, în care proteina majoritară este cazeina și doar 20% reprezintă fracția serică;
- o parte din proteinele serice ale laptelui matern sunt reprezentate de  $\alpha$ -lactalbumină, lactoferină, care constituie sursa tuturor aminoacizilor esențiali pentru organismul copilului sugar;
- în laptele de vaci, respectiv în formulele preparate în baza acestuia, spre deosebire de laptele matern, proteina majoritară este  $\beta$ -lacto-globulina, care lipsește în laptele matern și poate induce reacții alergice la copii;
- cazeina laptelui matern posedă proprietăți chimice deosebite de cazeina laptelui de vaci, fapt care ușurează digestia acestuia;
- cazeina laptelui matern este reprezentată și prin factorii imuni de origine proteică – imunoglobulina A, lactoferina, lizozima și alte macromolecule, implicate în apărarea specifică și nespecifică a organismului copilului.

**Avantajele nutritive ale glucidelor laptelui matern:**

- glucidele laptelui matern sunt reprezentate de lactoză, care acoperă 40% din energiile furnizate și care se digeră/asi-milează ușor (>90%) în intestinul subțire;
- lactoza neasimilată a laptelui matern ajunge în intestinul gros, unde sub acțiunea bacteriilor se fermentează și se transformă în acizi grași cu lanțuri scurte și acid lactic, compuși

care, la rândul lor, se asimilează, contribuind la acumularea de energie;

- altă acțiune benefică este micșorarea valorii PH-ului intestinal și îmbunătățirea absorbției Ca;
- glucidele laptelui matern sunt reprezentate de lactoză, care acoperă 40% din energiile furnizate și care se digeră/asi-milează ușor (>90%) în intestinul subțire;
- lactoza neasimilată a laptelui matern ajunge în intestinul gros, unde sub acțiunea bacteriilor se fermentează și se transformă în acizi grași cu lanțuri scurte și acid lactic - compuși care, la rândul lor, se asimilează, contribuind la acumularea de energie;
- altă acțiune benefică este micșorarea valorii PH-ului intestinal și îmbunătățirea absorbției Ca;
- lactoza laptelui matern favorizează creșterea lactobacililor și celorlalți reprezentanți ai microbiocenozei normale a intestinului, care-l apără pe sugar de gastroenterită;
- în timpul infecției intestinale la copiii alimentați cu lapte-praf uneori se dezvoltă intoleranța la lactoză, ca rezultat al afectării epitelului și scăderii activității lactazei, ceea ce impune necesitatea administrării formulilor speciale, fără lactoză;
- copiii alimentați natural își mențin toleranța față de conținutul sporit de lactoză din laptele matern, de aceea trebuie să fie alimentați în continuare natural.

**Avantajele nutritive ale lipidelor laptelui matern:**

- lipidele laptelui matern acoperă aproximativ 50% din totalul de calorii;
- laptele anterior, care se scurge la începutul alimentației la sân, este mai apos, conține mai multă lactoză și mai puține lipide, acestea fiind mai multe în laptele posterior, astfel laptele cu cea mai mare valoare energetică se scurge la sfârșitul alimentației;

• laptele posterior în acest fel joacă un rol important în asimilarea de energie și, cu toate că se dobândește mai greu, este esențial să nu se întrerupă alimentarea când fluxul de lapte a scăzut sau copilul sugă mai puțin activ.

**Avantajele alimentației la sân prin conținutul unic de vitamine și minerale:**

• deși femeile cu un statut nutrițional scăzut pot să producă lapte în cantități suficiente și de o calitate satisfăcătoare pentru dezvoltarea copilului sugar, conținutul optim al micronutrienților în lapte și, respectiv, conținutul optim al acestora în organismul copilului este într-o oarecare măsură dependent de nutriția mamei;

• cei mai dependenți de consumul matern micronutrienți sunt vitaminele hidrosolubile, mai puțin cele liposolubile;

• conținutul de minerale din laptele matern, însă, cu mici excepții, este puțin dependent de consumul matern și rezervele acestora din organismul mamei;

• la copiii alimentați exclusiv natural carența ingredientelor nutritive manifestată clinic este puțin probabilă în primele 6 luni de viață;

• dacă statutul nutrițional al mamei în sarcină este adecvat cerințelor, copiii alimentați exclusiv natural până la vârsta de 6 luni nu au nevoie de suplimentare de vitamine și minerale;

• dacă există deficit de microelemente – corecția alimentară a mamei, inclusiv suplimentele vor fi utile atât mamei, cât și copilului.

Pentru a identifica riscul de carență a microelementelor nutritive la copil / mamă, precum și influența adaosurilor nutritive asupra componenței laptelui matern și intervențiilor necesare, este util de a diviza microelementele nutritive din laptele matern în două grupe (tabelul 14).

**Tabelul 14. Influența consumului și stării nutriționale a mamei asupra conținutului de microelemente și vitamine în laptele matern.**

Microelemente nutritive care depind de starea sănătății mamei	Microelemente nutritive care nu depind de starea sănătății mamei
Tiamina, Riboflavina, Vitamina B <sub>6</sub> , Vitamina B <sub>12</sub> , Vitamina D, Vitamina A, Iodul, Se	Zn, Fe, acid folic, Ca
Consumul insuficient și statutul mamei influențează (scade) conținutul acestor componente în laptele matern, iar conținutul scăzut al acestora în lapte poate influența dezvoltarea copilului	Consumul acestor microelemente de către mamă (inclusiv prin adaosuri), precum și insuficiența lor relativ puțin influențează conținutul acestora în laptele matern
Rezervele majorității acestor microelemente în organismul copilului sunt infime și foarte rapid se epuizează, de aceea este evidentă dependența copilului de aportul constant al acestora cu laptele matern sau complementul	Deoarece concentrația acestora în lapte rămâne constantă, atunci când mama are carență, ea nu este ferită de epuizarea rezervelor acestor elemente în timpul lactației
Concentrația acestor microelemente în laptele matern poate fi rapid restabilită prin consumul corespunzător de către mamă	Administrarea de suplimente de către mamă va fi mai degrabă utilă mamei decât copilului
	Conținutul scăzut al acestor microelemente sau rezervele lor la mamă nu vor influența consumul de către copil și necesitățile de complement

Avantajele incontestabile ale alimentației la sân sunt confirmate și de **factorii de protecție și imunomodulatori ai laptelui uman**, reprezentați atât prin imunoglobuline de toate clasele (G, A, M, D), în special imunoglobulina A secretorie (SIgA) activă anti-*E.coli*, *C. tetani*, *Kpneumoniae*, *Salmonella*, *Shigela*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *V. holerae*, *Candida albicans* etc., cât și prin alte componente de apărare

imună specifică și nespecifică (anticorpi antivirus, interferoni, interleukine, limfocite T și B, macrofagi, lizozimă, lactoferină, oligozaharide etc.).

În afară de rolul său imunoprotector activ (protecție împotriva infecțiilor și alergiei), laptele matern, de asemenea, stimulează și dezvoltă propriul sistem imun al copilului. Rolul imunobiologic al laptelui matern este mai evident în perioada



imediată după naștere (proprietățile colostrului) și în primele luni de viață ale copilului; efectele protectoare depind de durata perioadei de alăptare, fiind destul de importante mai cu seamă pentru copiii prematuri.

**Rolul imunoprotector al laptelui matern este multiplu:**

- se micșorează răspândirea și durata afecțiunilor diareice;
- copilul e protejat de infecțiile respiratorii;
- scade frecvența otitelor medii și este prevenită recidivarea lor;
- copilul e protejat de enterocolită ulcero-necrotică, bacteriemie, meningită, botulism, infecții urinare;
- este posibilă micșorarea riscului de maladii autoimune (diabet zaharat tip I, colită nespecifică ulcerosă etc.);
- se micșorează riscul morții subite a sugarului.

Un avantaj prețios al laptelui de mamă se realizează și prin conținutul de factori reglatori de funcții specifice umane, prezenți în laptele matern (enzimele, unii componenți speciali, hormonii și factorii de creștere) și care determină creșterea și dezvoltarea fizică, dezvoltarea și maturizarea tuturor organelor și sistemelor.

Alimentația la sân **stimulează și dezvoltarea psihomotorie a copilului**, fapt argumentat prin prezența în laptele matern a neurohormonilor specifici (leencefalina,  $\beta$ -endorfina, metaencefalina etc.).

**Avantajele alimentației naturale pentru mama care alăptează:**

- stabilirea precoce a lactației după naștere reface mai de vreme puterile mamei;
- grăbește involuția uterului și micșorează riscul patologiilor post-partum, micșorând mortalitatea maternă; micșorând hemoragiile, contribuie la reducerea pierderilor de hemoglobină;

- prelungeste perioada de amenoree, prevenind apariția unei noi sarcini;
- accelerează pierderile de greutate, acumulate pe parcursul sarcinii, femeia revenind mai repede la greutatea corporală pe care a avut-o înainte de sarcină;
- reduce riscul dezvoltării cancerului mamar preclimateric;
- reduce riscul dezvoltării cancerului ovarian.

**Diversificarea alimentației: introducerea complementului**

Către vârsta de 6 luni copilul are nevoie și de alte alimente decât laptele (matern sau formula). Aceasta se explică prin faptul că laptele matern sau formula nu mai acoperă nevoile crescânde de ingrediente alimentare. Totodată, către vârsta de 6 luni, „se maturizează” fermenții de bază, implicați în digestia proteinelor, lipidelor și glucidelor, scade permeabilitatea mucoasei intestinale, crește puterea motorie a tractului digestiv, factori care argumentează introducerea noilor alimente anume la această vârstă. Este necesar de menționat că introducerea neargumentată a complementului la o vârstă mai mică sporește incidența reacțiilor alergice și tulburărilor din partea tractului digestiv.

Diversificarea precoce (înaintea vârstei de 6 luni) reprezintă un concept combătut în prezent din cauza ineficienței echipamentului enzimatic (amilaza pancreatică), implicat în procesul de digestie; persistenței reflexului de protruzie a limbii, care împiedică alimentația cu lingurița înainte de această vârstă; imaturității funcțiilor renale și imunologice. În primele 6 luni de viață sugarul este dependent de un singur aliment – LAPTELE. Numai după această vârstă se dezvoltă echipamentul enzimatic și imunologic, care permite trecerea de la alimentația exclusiv lactată la alimente semisolide.

**Tabelul 15. Evoluția abilităților copilului față de consumul anumitor tipuri de produse.**

Vârsta (luni)	Abilitățile, reflexele stabile	Tipuri de produse	Exemple de produse
0-6	Suptul și înghițitul	Lichide	Lapte matern
6-7	Apariția primelor mișcări de mestecare Crește puterea suptului Deplasarea reflexului de vomă de la mijloc spre rădăcina limbii	Pireuri	Pireuri de legume, fructe, cereale fără gluten (orez), carne bine omogenizată
7-12	Curățarea linguriței cu buzele Mușcatul, mestecatul Mișcări laterale cu limba și împingerea hranei către dinți	Produse tocate sau mărunțite, care pot fi luate și cu mâna	Carne bine fiartă și tocată, legume și fructe fierte pasate cu furculița, legume și fructe proaspete mărunțite (banane, zemos, roșii); cereale și pâine.
12-24	Mișcări de mestecare complexe Stabilitatea maxilarelor		Hrana de la masa familiei

Introducerea precoce a alimentelor complementare impune unele riscuri, și anume:

- hrana complementară, înlocuind o parte din laptele matern, va duce la scăderea producției de lapte și, respectiv, la posibilitatea micșorării consumului de energie și substanțe nutritive de către copil;
- copiii sugari sunt supuși acțiunii microbilor patogeni, prezenți în produsele alimentare și lichide, care pot fi contaminate, astfel sporind riscul fenomenelor dispeptice, respectiv al tulburării de nutriție;
- riscul bolilor diareice și al alergiei alimentare este amplificat de către imaturitatea intestinului sugarului, fapt care, la fel, poate induce o tulburare de nutriție;
- mamele devin mai devreme fertile, deoarece scăderea consumului de lapte matern reduce perioada de suprimare a ovulației.
- Introducerea tardivă a hranei complementare nu este lipsită de probleme, deoarece:
  - aportul insuficient de energie și substanțe nutritive pe contul exclusiv al laptelui matern poate duce la retard în creștere și nutriție scăzută;
  - incapacitatea laptelui matern de a asigura, de la o anumită vârstă, nevoile copilului poate duce la carențe diferite de micronutrienți, mai cu seamă de fier și zinc;
  - nu va fi asigurată dezvoltarea optimală a abilităților motorii corespunzătoare, ca de exemplu mestecatul, precum și recepția adecvată de către copil a noului gust și structurii hranei.

#### **Reguli de diversificare a alimentației (introducere a complementului)**

Respectarea anumitor reguli va feri copilul de fenomene negative, care pot apărea la copilul sugar drept răspuns la administrarea produselor noi, necunoscute, astfel:

- complementul (alimentul nou) va fi administrat numai copilului sănătos;
- nu se va grăbi administrarea de noi produse pe timp foarte cald sau în timpul vaccinărilor;
- în timpul introducerii alimentelor noi laptele matern sau formula vor rămâne alimentul de bază al copilului;
- nu se vor da în aceeași zi două sau mai multe produse noi;
- alimentele noi se vor da cu lingurița, de la o consistență mai slabă, omogenă, treptat ajungând la consistența de pastă;
- diversificarea se va începe de la un singur produs, treptat adăugându-se noi produse;
- administrarea noului produs se va face înainte de alimentul de bază;
- se începe de la cantități mici, măbind volumul timp de 5-7 zile;
- se administrează produsul nou în prima jumătate de zi, pentru a urmări starea copilului;
- noul produs se va propune copilului de mai multe ori;
- în cazul în care copilul refuză insistent un produs, se va renunța la acesta temporar, pentru ca peste un timp să se încerce din nou;
- pentru monitorizarea mai eficientă se recomandă de a nota toate manifestările neobișnuite (meteorism, modificări de scaun, erupții pe piele) într-un jurnal;
- nu este recomandat de a da copilului același produs de două sau mai multe ori pe zi;
- diversificarea alimentației trebuie să reprezinte un proces de introducere a unor produse noi, diferite după consistență, gust, miros și aspect, menținând în continuare alimentația la sân;
- nu se sărează alimentele copilului până la vârsta de 3 ani;
- diversificarea produselor cuprinde 2 perioade: hrana perioadei de tranziție (6-12 luni) și hrana din masa familiei.

**Tabelul 16. Cronologia administrării, cantitățile orientative și tipurile alimentelor oferite copiilor de 6 luni - 3 ani.**

Produse/vârsta	6 luni	7 luni	8 luni	9 luni	10-12 luni	2 ani	3 ani
<b>Lapte</b>	<b>Lapte matern la cerere, minim 5-6 ori în 24 de ore, inclusiv noaptea</b>					<b>Lapte matern sau lapte praf</b>	
<b>Fructe</b> (foarte coapte, proaspete sau preparate, omogenizate în pireu sau zdrobite)	50 g	50 g	50 g	50 g	50 g	100 g	200 g
<b>Brânză</b>	40 g	40 g	40 g	40 g	50 g	60 g	80 g
<b>Gălbenuș</b>		1/4	1/3	1/2	1/2	1/3	1

<b>Pireu de legume</b>	60-80 g (fără glu- ten)	130 g	150 g	160 g	160 g	200 g	250 g
<b>Unt</b>	2 g	3 g	4 g	5 g	5 g	10 g	10 g
<b>Ulei vegetal</b>	1 linguriță pentru cafea	1 linguriță pentru cafea	1 linguriță pentru cafea	1 linguriță pentru cafea	1 linguriță pentru cafea	1 linguri- ță pentru cafea	1 linguri- ță pentru cafea
<b>Terci cereale</b>	10-60 ml	150 ml	160 ml	180 ml	180 ml	200 ml	250 ml
<b>Carne</b>		5-10 g (1-2 lingu- rițe pentru cafea)	10-15 g (2 lingurițe pentru cafea)	20 g (3 linguri- țe pentru cafea)	4 lingurițe pentru cafea	6 linguri- țe pentru cafea	6 linguri- țe pentru cafea
<b>Pește</b>			10-15 g (2 linguri- țe)	20 g (3 lingu- rițe)	4 lingurițe pentru cafea	6 linguri- țe pentru cafea	6 linguri- țe pentru cafea
<b>Pâine, biscuiți, paste fine</b>			adaptate capacităților copilului de masticăție, înghițire și diges- tie				

**Ablactarea**, conform recomandărilor actuale ale OMS, se face nu mai devreme de 2 ani, alimentația naturală fiind posibilă și mai mult. Ablactarea se face treptat, la copilul sănătos și preferabil nu în perioada de arșiță, pentru a reduce riscul de fenomene dispeptice. Nu se recomandă ablactarea bruscă, asociată cu o traumă psihologică (schimbarea locuinței, absența mamei de acasă). Dacă ablactarea copilului s-a făcut treptat, nu va fi greu de înlocuit ultima porție de lapte matern cu un alt tip de lapte, iar mama nu va avea incomodități cu sânii.

## ALIMENTAȚIA MIXTĂ ȘI CU FORMULE DE LAPTE PRAF

În caz de insuficiență de lapte matern, lipsă a acestuia sau contraindicații pentru alimentația la sân, apare necesitatea de a alimenta copilul cu un alt tip de lapte, adică de a trece la alimentația mixtă sau artificială.

**Alimentația mixtă** este tipul de alimentație când copilul, pe lângă laptele matern, primește pe parcursul zilei și un alt tip de lapte – formulă de lapte praf (amestec lactat adaptat sau neadaptat), raportul dintre ele fiind diferit. Formula de lapte, administrată suplimentar laptelui matern în alimentația mixtă, se numește *supliment*.

În cazul în care copilul primește lapte matern mai puțin de 1/5 din rația zilnică, restul revenind formulelor de lapte

artificiale, sau nu beneficiază deloc de laptele mamei, se consideră că el este **alimentat cu formule de lapte praf**.

Există mai multe clasificări, pe mai multe criterii, ale formulelor de lapte, principalul fiind gradul de adaptare, toate formulele la modul general divizându-se în adaptate și neadaptate.

**Formulele adaptate** sunt elaborate științific și echilibrate după conținutul ingredientelor nutritive pentru o maximală apropiere a factorului alimentar de conținutul laptelui matern. Ele sunt fabricate în mod industrial, fiind utilizate tehnologii avansate de modificare a cantității și calității factorilor nutriționali, cu adaptarea raportului proteină serică/cazeină, modelare conținut aminoacizi și acizi grași polinesaturați/nesaturați, suplimentare de oligozaharide, minerale esențiale și vitamine. Componenta formulelor de lapte este un important criteriu pentru selecția acestora, având în vedere vârsta și particularitățile individuale de dezvoltare, precum și starea de sănătate a copilului. Există formule destinate copiilor prematuri sau subponderali, sugarilor primelor 6 luni de viață, formule de continuare după 6 luni, precum și formule dietetice (terapeutice), de exemplu, cu conținut redus de lactoză, cu proteină parțial sau total hidrolizată, formulă fără fenilalanină.

**Formulele neadaptate** sunt formule de lapte preparate în condiții casnice, reprezentând laptele mai multor mamifere, mai cu seamă laptele de vaci, dar și de capre, bivoliță etc. integral sau în diluție.

**Contraindicațiile pentru alimentația naturală***Din partea mamei*

- Absolute:
  - boli/infecții ale mamei: infecție cu HIV, tuberculoză activă, virus *Herpes Simplex* cu leziuni ale pielii și ale areolei (situație în care poate fi folosit lapte exprimat);
  - chimioterapie/radioterapie;
  - dependență de droguri;
  - necesitatea de a lua medicamente care sunt strict contraindicate în timpul alăptării;
  - boli psihice acute (după o evaluare a factorilor de risc pentru copil);
  - tumori producătoare de prolactină la mamă.
- Temporare:
  - decompensarea maladiilor somatice ale mamei;
  - candidoza mamelonului și a areolei;
  - ingestia de alcool > 0,5 g/kg/zi.

*Din partea copilului*

- Absolute:
  - erori de metabolism (fenilcetonuria, galactozemia).
- Temporare:
  - afecțiuni grave ale nou-născutului și sugarului ce necesită respirație asistată și alimentare parenterală.

**Hipogalactia și indicații pentru introducerea formulor de lapte praf adaptat în perioada neonatală precoce**

Pierderea fiziologică din greutatea corporală (8-10%) a unui nou-născut nu este indicație pentru introducerea unui supliment de lapte adaptat. Pentru o monitorizare mai exactă a dinamicii greutății corporale a nou-născutului sunt recomandate spre utilizare curbele de pierdere în greutate pe ore pentru nou-născuții sănătoși (Valerie și colab., 2015). Conform acestor curbe, pierderea inițială în greutate nu trebuie să depășească percentila 75 sau 5-6% din greutate a doua zi după naștere, 7-8% a treia zi de la naștere și 9-10% după trei zile sau mai mult de la naștere. La valori mai mari ale scăderii greutății corporale a nou-născutului se pune în discuție necesitatea suplimentării alimentației copilului cu formulă de lapte praf adaptat.

**Posibile indicații pentru introducerea formulelor de lapte praf adaptat în perioada neonatală timpurie:***Din partea copilului:*

- a) hipoglicemie, inclusiv cea asimptomatică (protocolul clinic „Diagnosticul și tratamentul hipoglicemiei nou-născuților”, 2015);
- b) semne care relevă consumul insuficient de lapte (protocol al Academiei Internaționale de Medicină a Alăptării, Protocolul Clinic ABM nr. 3, 2017):

- semne clinice sau de laborator de deshidratare (apatie, mucoase uscate, urinări rare și urine concentrate, creșterea concentrației sodiului seric);
- pierderea în greutatea corporală peste percentila 75 (din primele zile de viață) și/sau pierdere a peste 8-10% din greutatea de la naștere după a 5-a zi de viață;
- hiperbilirubinemie asociată cu un consum insuficient de lapte matern (începe la a 2-a – a 5-a zi de viață, însoțită de pierderea în greutate, retenție de scaune și urinare insuficientă);
- scaun mai rar de 4 ori în primele 4 zile de viață sau eliminări de meconiu până în a 5-a zi de viață.

*Din partea mamei:*

1. lactație întârziată;
2. insuficiență glandulară primară (hipogalactia primară apare la mai puțin de 5% dintre femei);
3. patologia glandelor mamare; intervenții chirurgicale care duc la producție insuficientă de lapte;
4. dureri insuportabile în timpul alăptării, care nu sunt asociate cu intervenții chirurgicale;
5. boli cronice grave ale mamei care afectează alăptarea (endocrine etc.).

În selectarea **suplimentului pentru nou-născut**, alegerea primară trebuie să fie laptele matern sau colostrul exprimat, care trebuie utilizat în caz de alăptare ineficientă: copil apatic, mamelon inversat sau mare și alte probleme care apar în timpul alăptării.

**Tabelul 17. Cantitatea medie de colostru consumat la o alimentație în primele zile de viață.**

Orele vieții	ml/alimentație
24	2-10
24-48	5-15
48-72	15-30
72-96	30-60

Doar în cazul absenței colostrului sau a laptelui în sânul mamei după alăptare, apreciată drept lactație insuficientă, se recomandă de suplimentat până la cantitatea necesară cu formulă de lapte praf adaptat, în corespundere cu următoarele principii:

1. de primă intenție trebuie utilizat ca supliment lapte matern exprimat (stors);
2. în cazul unui volum insuficient de colostru sau lapte matern, de preferință se administrează lapte de la donator (dacă este accesibil);
3. în absența laptelui de la donator, formulele adaptate de hidrolizate proteice sunt cele mai recomandate în comparație

cu formulele de lapte standard, deoarece exclud contactul precoce cu laptele de vacă integral și contribuie la o scădere mai rapidă a nivelului de bilirubină.

### **Determinarea volumului de lapte praf adaptat pentru alimentația nou-născutului**

Cantitatea estimată de colostru pe care copilul o suge pe durata unei alimentații este prezentată în tabelul 17. Volumul de supliment, evident, nu trebuie să depășească cifrele indicate și trebuie individualizat în funcție de dinamica greutateii corporale a copilului.

Cercetările recente au demonstrat că, în cazul necesității introducerii suplimentului la un copil din a 2-a – a 3-a zi de viață (pierderea în greutate de 5-6% în prima zi de la naștere, 7-8% după 2 zile), suplimentarea cu un volum de 10 ml după fiecare alăptare nu interferează cu instalarea lactației și va permite sistarea acesteia, de regulă, în următoarele 5-7 zile, evitând pierderea patologică în greutate.

În cazul copiilor care au o pierdere  $\geq 10\%$  din greutatea corporală, volumul suplimentului trebuie să fie de cel puțin 20 ml după fiecare alăptare sau 50 ml/kg pe zi. Un indicator sensibil al suplimentării suficiente de lapte este încetarea pierderii în greutate corporală, cu creșterea ulterioară a acesteia cu 26-30 g pe zi (OMS, 2006).

### **Metodele pentru introducerea suplimentului pentru un nou-născut**

Suplimentul de lapte pentru un copil poate fi introdus în diverse moduri: utilizând un sistem suplimentar concomitent cu alăptarea (sistemul SNS), biberon cu tetină, alimentarea cu o cană, lingură. În fiecare caz, medicul ia o decizie în funcție de caracteristicile individuale ale copilului și de preferințele mamei.

Până în prezent, nu există dovezi convingătoare cu privire la avantajul uneia dintre metodele aplicate pentru suplimentarea alimentației sugarului mic, precum și privind riscurile utilizării acestora.

Formula de lapte adaptat introdusă cu scop de suplimentare a alimentației nou-născutului trebuie prescrisă într-un volum limitat, realizată pe fundalul stimulării lactației și anulată în cazul în care copilul are creșteri stabile (peste câteva zile) în greutatea corporală de cel puțin 20-30 g/zi.

#### *Schemele posibile de anulare a suplimentului:*

a) menținerea numărului de alimentații suplimentare cu o scădere treptată zilnică a volumului amestecului la fiecare priză;

b) menținerea volumului constant de amestec la fiecare priză, dar cu reducerea numărului de prize.

În acest caz, controlul greutateii corporale a copilului nou-născut se efectuează zilnic. Durata administrării suplimentului este individuală.

### **Indicații pentru administrarea suplimentară de lichide**

În perioada neonatală timpurie, există situații în care copiii pot avea nevoie de lichid suplimentar.

Suplimentarea de lichide administrate nou-născutului se recomandă în cazul când întârzie instalarea alăptării și sunt prezente valori de limită ale pierderii în greutate corporală asociate cu:

- stări / afecțiuni însoțite cu febră (valori ale temperaturii corpului peste 38,0°C determinată în fosa axilară), diaree sau vărsături;
- febră tranzitorie a nou-născutului;
- fototerapie cu lămpi fluorescente albastre (necesarul de lichide al copilului crește cu 10-20 ml/kg pe zi);
- nivelul hematocritului în sângele periferic mai mare de 65% după 2 zile de viață asociat cu semne de deshidratare;
- semne clinice și paraclinice ale infarctului uric;
- greutatea corporală la naștere mai mare de 4 kg (pierdere crescută de lichide);
- creșterea temperaturii mediului (peste 26°C).

### **Hipogalactia în perioada sugarului**

Una dintre principalele cauze ale hipogalactiei este lipsa asistenței medicale profesionale la momentul oportun pentru o femeie care inițiază alăptarea.

Majoritatea cazurilor de hipogalactie sunt determinate de: probleme și incidente în alăptare; introducerea nerezonală a formulelor de lapte praf adaptat, stres emoțional, boli cronice severe ale mamei, lipsa confortului psihologic al femeii pentru alăptare, nevoia de a merge la muncă etc.

În plus, simptomul major al hipogalactiei este adesea considerat tensionarea insuficientă a glandei mamare, proces care este fiziologic, deoarece în timp glanda mamară devine mai puțin sensibilă la întindere. De asemenea, producția neuniformă de lapte și creșterea intensivă a unui copil pot duce la o nepotrivire temporară între „ofertă și cerere”. Respectarea principiilor de aplicare frecventă la sân și alăptare la cerere de obicei rezolvă această situație în câteva zile.

Cel mai sensibil criteriu de apreciere a suficienței lactației este creșterea greutateii corporale a copilului.

Agalactia adevărată (sau primară) este extrem de rară, fiind raportată la doar 3-5% dintre femei, cauzele fiind țesutul glandular inadecvat rezultat din sânii hipoplastici, chirurgia sânelui, cum ar fi mastectomia, reducerea sânelui sau eliminarea chistului, inclusiv piercingul mamelonului. Aceste cauze pot perturba căile ductale și neurologice. Cauzele suplimentare ale incapacității primare de lactație sunt bolile grave, cum ar fi hemoragia postpartum cu sindromul Sheehan, infecția sau hipertensiunea.

**Factorii cauzali posibili ai hipogalactiei secundare:***Din partea copilului:*

- Prematuritate / greutate mică la naștere.
- Asfixie la naștere.
- Defecte congenitale ale cavității bucale.
- Boli somatice congenitale.

*Din partea mamei:*

- Sănătate maternă: anemie, hemoragie postpartum, fumat activ.
- Patologia glandei mamare: intervenție chirurgicală la sân (reducere).
- Lactogeneză: retenția placentei postpartum, aplicare tardivă la sân.
- Galactopoeiza: drenajul necorespunzător al sânilor, frenul scurt al limbii sugarului.
- Aportul de lapte: restricția frecvenței sau a duratei alăptării.
- Motivație slabă a mamei sau ignoranță care duce la întreruperea alăptării în afecțiuni minore, limitarea strictă a duratei alăptării etc.
- Gestionarea necorespunzătoare a problemelor locale la nivelul sânelor, de exemplu, mamelonul aplatizat și dureros, mamelon retras, scurt sau prea mare.
- Sedare medicamentoasă (influențează și copilul), anxietate, oboseală excesivă, medicație (contraceptive orale).
- Tehnica greșită de alăptare.
- Tulburările psihice anterioare sau cronice, inclusiv depresia, pot reapărea în perioada postpartum și pot interfera cu abilitățile parentale materne.

*Factorii de mediu*

- Separarea copilului de mamă.
- Intervenții dureroase, de exemplu, epiziotomie, operație cezariană etc.
- Introducerea timpurie și neargumentată a laptelui în biberon, utilizarea de suzete.
- Facilități insuficiente pentru femeile care lucrează.
- Suport și îndrumare inadecvate din partea profesioniștilor din domeniul sănătății.
- Publicitatea agresivă a formulelor de lapte praf pentru alimentația sugarului.

**Semnele clinice ale aportului insuficient de lapte matern**

- Sugarul are un adaos ponderal insuficient (< 20 g/zi sau < 500 g/lună).
- Numărul scutețelor umede pe zi (mai puțin de 6-8).
- Mișcări intestinale peristaltice rare, cu o cantitate mică de scaune, care sunt uscate și dure.

- Sugarul nu are sentimentul de satisfacție după alăptare, plânge mult, necesită alăptări mult mai frecvente, cu o durată lungă.

Următoarele semne indică insuficiența laptelui matern în cazul nou-născutului în primele săptămâni de viață:

- Scădere în greutate mai mare de 10% din greutatea la naștere.
- Nu redobândește greutatea de la naștere până la 2 săptămâni de viață.
- Lipsa urinei timp de 24 de ore.
- Absența de scaune galbene în prima săptămână.
- Semne clinice de deshidratare.

**Managementul hipogalactiei**

Dacă producția de lapte pare a fi insuficientă pentru sugari, din cauza creșterii reduse în greutate, în absența altor patologii care ar argumenta stagnarea ponderală, inițial trebuie verificată corectitudinea poziționării și aplicării corespunzătoare în timpul alăptării. Pentru a crește producția de lapte, sunt utile următoarele măsuri:

- Ameliorarea tehnicii de alăptare, cu corectarea practicilor incorecte.
- Creșterea frecvenței aplicării la piept și alăptare la cerere.
- Oferirea ambilor sâni la fiecare alăptare.
- Golirea completă a sânelor anterior de a oferi alt sân pentru alăptare.
- Alternarea sânilor în timpul aceleiași alăptări atunci când copilul este somnolent sau dacă nu sugere puternic.
- Evitarea utilizării de biberoane, suzete și tetine.
- Alimentația mamei care alăptează, respectând o dietă echilibrată.
- Consumarea suficientă de lichide de către mamă (aportul excesiv de lichide nu crește producția de lapte, dar o poate reduce).
- Odinna/somnul suficient al mamei.

**Restabilirea lactației** este posibilă prin motivația și încurajarea mamei. Personalul medical trebuie să instruiască mamele și familia acestora cu privire la supremația laptelui matern. În cazul nou-născuților și sugarilor mici, a căror alimentație a fost suplimentată cu o formulă de lapte praf adaptat, pe măsură ce crește cantitatea de lapte matern, volumul laptelui praf trebuie redus treptat, până când sugarul rămâne complet pe laptele matern.

Selectarea formulei lactate pentru alimentația mixtă sau artificială a copilului se bazează, în primul rând, pe aprecierea stării sănătății copilului sugar și particularitățile lui de dezvoltare.

**Reguli de selecție a formulei de lapte pentru alimentația sugarului cu formule de lapte praf:**

- dacă copilul a primit deja o formulă de lapte, a tolerat-o bine și se dezvoltă corespunzător vârstei, se va recomanda administrarea ei în continuare;

- se va lua obligator în considerare vârsta copilului;
- se vor prefera formulele cu grad înalt de adaptare sau cu grad înalt de hidrolizare, mai cu seamă în primele 6 luni de viață;

- se vor studia minuțios compoziția și calitatea (datele expuse pe etichetă / conținutul cantitativ și calitativ al ingredientelor, termenul de valabilitate);

- formula de lapte e preferabil să conțină *taurină*, care participă la formarea țesuturilor sistemului nervos, retinei ochiului, are un rol anume în stabilirea unor funcții de apărare etc.;

- e de dorit ca formula aleasă să conțină *carnitină* (substanță biologic activă, importantă pentru buna desfășurare a metabolismului proteic, lipidic și energetic în celulă);

- formula de lapte trebuie să conțină și acizi grași nesaturați, care sunt indispensabili pentru dezvoltarea adecvată a creierului și retinei;

- formula de lapte e bine să conțină preponderent proteine din zer și mai puțin caseină, pentru a apropia conținutul de aminoacizi de cel al laptelui matern și pentru o mai bună digestie a proteinelor;

- se va aprecia toleranța individuală față de amestecul selectat, iar la apariția semnelor de intoleranță (erupții alergice, meteorism, regurgitări mai frecvente, dureri abdominale, scaune modificate) se va face o evaluare a stării sănătății copilului și, dacă nu există alte explicații ale semnelor indicate, se va selecta o nouă formulă;

- se va ține cont de faptul că nu e bine de trecut de la o formulă la alta la fiecare 1-2 zile; adaptarea față de un produs nou durează în medie nu mai puțin de 3-5 zile;

- dacă există indicații speciale, se va selecta un amestec dietetic;

- în perioada de vară sunt recomandate formule cu proprietăți.

**Metoda complementară (de completare)** este practică în caz de alimentație mixtă: la fiecare alimentare copilul se aplică întâi la sân, apoi se administrează suplimentul. Această metodă are avantaje, fiind fiziologică și contribuind la menținerea și stimularea în continuare a lactației.

**Metoda alternativă** este utilizată în alimentația mixtă, când mama nu poate aplica destul de frecvent la sân copilul, lipsind o perioadă de timp de acasă (este la serviciu, la studii). În acest caz se insistă asupra alimentării maxime cu lapte exprimat (stors), iar deficitul se va compensa cu formulă de lapte praf, înlocuind una sau mai multe aplicări la sân cu administrare de supliment. Aceasta metodă este mai puțin

recomandată, deoarece intervalele mari între aplicarea la sân influențează negativ lactația, reducând progresiv cantitatea de lapte produs de către mamă.

#### **Recomandări pentru alimentația mixtă:**

- rația alimentară zilnică va reieși din calculul estimativ al volumului alimentar necesar;

- suplimentul se va administra preferabil după aplicare la sân (metoda complementară);

- suplimentul va fi administrat cu lingurița/cănuța, pentru a nu dezorienta suptul copilului;

- se va începe de la volumul de 20-30 ml, mărindu-l treptat până la cel necesar;

- temperatura suplimentului nu va depăși 40°C;

- copilul se va poziționa comod, în scăunăș special sau în brațe.

#### **Calculul estimativ al volumului alimentar pentru sugar**

Volumul alimentar zilnic poate fi calculat prin mai multe metode, cele mai cunoscute și utilizate fiind metodele clasice (volumetrică și energetică).

**Pentru un nou-născut în primele 7 zile de viață** poate fi folosită **formula Finkelstein**:

$$L = (N - 1) \times 70 \text{ sau } 80,$$

în care:

**L** – cantitatea de lapte pe zi;

**N** – numărul de zile de viață.

Coeficientul 70 se utilizează pentru sugarii născuți cu greutatea sub 3250 g, iar coeficientul 80 - pentru sugarii născuți cu greutatea peste 3250 g.

**Din ziua a 7-a până în a 14-a de viață** se poate folosi **formula Apert**:

$$V = 1/10 \text{ din greutatea corpului} + 200.$$

**După ziua a 14-a de viață** volumul zilnic alimentar se poate calcula în felul următor (**metoda volumetrică**):

- **14 zile-2 luni** – 1/5 din masa corpului, exprimat în ml;

- **2-4 luni** – 1/6 din masa corpului, exprimat în ml;

- **4-6 luni** – 1/7 din masa corpului, exprimat în ml;

- **6-9 luni** – 1/8 din masa corpului, exprimat în ml;

- **9-12 luni** – 1/9 din masa corpului, exprimat în ml.

Având în vedere volumul fiziologic al stomacului sugarului, nu se va depăși volumul de 1 litru în 24 de ore.

#### **Metoda calorică de calcul a volumului alimentar zilnic în funcție de vârstă:**

- trimestrul 1 – 120 kcal / 1 kg masă corporală.

- trimestrul 2 – 115 kcal / 1 kg masă corporală.

- trimestrul 3 – 110 kcal / 1 kg masă corporală.

- trimestrul 4 – 90-100 kcal / 1 kg masă corporală.

**Necesitățile nutritive ale copiilor sunt influențate de:**

- **rata de creștere:** în primele 3 luni de viață de la 25 la 40 g/zi, la 4-9 luni – 20-15 g/zi, la 18-36 luni – 6 g/zi;
- **compoziția țesuturilor noi:** de la naștere până la 4 luni creșterea ponderală include circa 40% țesut adipos, la 24-36 de luni – numai 3%, necesitățile de proteine sunt 11 și respectiv 21% din aportul energetic total;
- în **caz de malnutriție** fiecare gram de țesut nou necesită în plus 0,2 g proteine, astfel necesitățile sunt cu 1-2 g/zi mai mari;
- prematurul sub 1500 g necesită mai multe proteine (3 g/kg/zi și mai mult), 80% din proteine se utilizează pentru creștere, pe când la un copil eutrof, în vârstă de 1 an – doar 20%;
- copilul de vârstă fragedă este deosebit de vulnerabil la subnutriție.

Astfel, necesitățile energetice până la 1 an sunt 120-90 kcal/zi, după 1 an – 90-100 kcal/zi, cu variații în funcție de activitatea fizică, micșorându-se până la 40 kcal/kg/zi la vârsta de adolescent.

#### **Necesarul zilnic de proteine în funcție de vârstă:**

- 1-3 luni: 2,5 -2,25 g/kg/zi;
- 4-12 luni: 2,0-1,5 g/kg/zi;
- 1-5 ani: 1,2 -1,1 g/kg/zi.

Sugarul necesită 43% din proteine sub formă de aminoacizi esențiali, copiii mai mari – 36%.

#### **Necesarul zilnic de lipide în funcție de vârstă:**

- pentru sugar: 3,5-6 g/kg/zi;
- la vârsta de 1-3 ani: 4,5 g/kg/zi;
- la 4 ani și mai mult – 2 g/kg/zi.

Se recomandă ca minim 30%, nivelul optim 40-50% din necesitățile energetice ale sugarului și copilului mic să fie satisfăcute pe seama lipidelor, iar după vârsta de 2 ani nivelul optim să fie de 30%, din care mai mult de 10% lipide nesaturate sau polinesaturate.

#### **Necesarul zilnic de glucide în funcție de vârstă:**

- pentru sugar: 12 g/kg/zi;
- celelalte vârste: 10 g/kg/zi.

După vârsta de 2 ani 60% din necesitățile energetice trebuie satisfăcute pe seama glucidelor, din care 10% să fie carbohidrați simpli. Cetoza rezultă în cazul când densitatea energetică a glucidelor este sub 10%.

#### **Alte necesități:**

- **fibre vegetale:** aportul aproximativ recomandat este de 0,5 g/kg/zi cu un maxim de 3,5 g/kg/zi;
- **necesarul de apă:** pentru un copil sănătos este de 10-15% din greutatea sa, la adult – 2-4%.

## **ALIMENTAȚIA COPILULUI DE 1-3 ANI**

Aceasta este vârsta la care se stabilesc obiceiurile alimentare pentru viața ulterioară și, prin urmare, este important să se formeze o atitudine pozitivă față de alimente și să se dezvolte obiceiuri alimentare corecte.

Către vârsta de un an în alimentația copilului trebuie introdusă o varietate mare de alimente sănătoase. Copilul poate trece la dieta sănătoasă pentru adulți practică în familie, cu ușoare adaptări:excluderea alimentelor puternic condimentate sau prăjite.

Dieta copilului trebuie să conțină un echilibru adecvat de alimente nutritive, inclusiv fructe, legume, cereale integrale și îmbogățite, lapte și alte produse lactate, pește, carne de păsări de curte și alte surse proteice.

#### **Pricipiile alimentației corecte a copilului de 1-3 ani:**

a) Meniul trebuie adaptat greutății corporale a copilului. Copiii cu vârsta de 1-3 ani necesită un aport energetic de 90-100 kcal/kg/24 ore.

b) Aport suficient de lichide:copilul necesită câte 100 ml/kg pentru primele 10 kilograme de greutate, câte 50 ml/kg pentru următoarele 5 kilograme de greutate, apoi 25 ml/kg pentru fiecare kg următor.

c) Aportul de proteine, glucide și grăsimi trebuie să fie echilibrat. Pentru copilul în creștere nu este recomandată dieta vegetariană, dacă aceasta este respectată în familie, deoarece dieta nu poate asigura cerințele de dezvoltare ale copilului.

d) În alimentația zilnică a copilului trebuie incluse fructe și legume, pentru a-i asigura aportul corespunzător de fibre, vitamine și minerale.

e) Copilul de 1-3 ani necesită zilnic 3 mese principale și 2 gustări, compuse din produse proaspete, sănătoase, pregătite acasă.

#### **Caracteristicile dietei prudente pentru copiii mai mari de 2 ani:**

- lipide total sub 30% din aportul de calorii cu 10% lipide polinesaturate și 10% nesaturate;
- aport colesterol sub 100 mg/1000 kcal/zi, maxim 300 mg/zi;
- glucidele trebuie să furnizeze 60% sau mai mult din aportul caloric zilnic, din ele doar 10% sub formă de zahăr simplu, 50% sub formă de carbohidrați complecși;
- este recomandată dieta bogată în fibre vegetale;
- dieta trebuie să fie echilibrată sub aspect nutrițional, variată, adecvată creșterii optime și activității desfășurate;
- să fie redusă cantitatea de sare.



## ALIMENTAȚIA COPILULUI DE 3-5 ANI

Preșcolarii cu vârste cuprinse între 3 și 5 ani pot mânca o varietate de alimente sănătoase cu gusturi, texturi și culori diferite. La această vârstă copilul necesită zilnic 3 mese principale și 1-2 gustări, deja nu este necesară prepararea separată a alimentelor pentru copii.

### Se recomandă:

- carne albă, preferabil de pasăre;
- pește (fiert sau copt);
- lapte degresat, uleiuri vegetale;
- gălbenuș de ou până la 2-3 ori pe săptămână;
- pâine neagră și cât mai multe fructe și legume;
- limitarea alimentelor conservate, deserturilor, dulciurilor;

• **nu se recomandă** în alimentația copiilor produse alimentare de densitate energetică înaltă, cu conținut sporit în grăsimi și redus în nutrienți.

Dieta potrivită are un rol determinant în îmbunătățirea calității vieții, menținerea unei bune stări de sănătate și creșterea duratei medii de viață.

### Alimentația femeii care alăptează

În timpul alăptării, alimentația unei femei trebuie organizată ținând cont de asigurarea necesarului indicat de factorii nutritivi, precum și de necesitatea asigurării lactației suficiente.

Alimentația este determinată de următorii indicatori:

- alimente cu valoare energetică suficientă;
- dieta echilibrată în proteine, lipide și carbohidrați;
- asigurarea necesarului crescut de vitamine, minerale și alți micronutrienți.



Fig. 13. Piramida alimentară.

- În primele 6 luni, nivelurile recomandate înalte de nutrienți sunt argumentate de asigurarea necesității crescute a femeilor în timpul producerii intense de lapte matern, care este singurul produs alimentar până la vârsta de 6 luni a unui copil.

Tabelul 18. Necesitățile nutritive ale femeii care alăptează.

Nutrienți	Necesitățile fiziologice ale femeii în lipsa sarcinii și lactației	Necesitatea suplimentară în primele 6 luni	Necesitatea suplimentară după 6 luni
Necesități energetice, kcal	2200	500	450
Proteine, g	66 33	40 26	30 20
Lipide, g	73	15	15
Glucide, g	318	40	30

Frecvența preferată a meselor în timpul alăptării este de 5-6 ori/zi: 3 gustări principale și 2-3 gustări folosind alimente sănătoase.

Nutriția rațională a mamei este un factor important în prevenirea dezvoltării patologiei nutriționale și a tulburărilor funcționale la sugar. Aportul excesiv de nutrienți individuali, precum și conținutul insuficient al acestora în dietă pot duce la consecințe negative. Astfel, o încărcătură mare de produse lactate în alimentația mamei care alăptează poate contribui la dezvoltarea sensibilizării sugarului la proteinele din laptele

de vacă. Deficitul de acizi grași polinesaturați (acid docosa-hexaenoic) crește riscul reacțiilor alergice la sugar.

Dieta vegetariană în timpul sarcinii duce la deficiențe ale aportului de energie, proteine, fier, calciu, iod, zinc, vitamine din grupul B (B2, B12) și de vitamina D. Pentru a acoperi necesitățile nutritive ale mamei și copilului, femeile care aleg o dietă strict vegetariană au nevoie de consultare calificată și de suplimentare obligatorie a alimentației cu vitamine și minerale în scopul reducerii riscurilor pentru sănătatea proprie și cea a copilului.

Femeile gravide pot să supraestimeze nevoile lor energetice pe perioada sarcinii și a lactației, crescând neargumentat aportul energetic cu adaos ponderal exagerat în această perioadă. Este demonstrat că femeile supraponderale au un risc crescut de diabet gestațional, hipertensiune arterială, naștere prematură și complicații în timpul sarcinii, iar o dietă cu un aport exagerat de energie poate avea efecte nefavorabile asupra creșterii în greutate a femeii pe parcursul sarcinii și asupra sănătății fătului.

## PARTICULARITĂȚILE ANATOMICE

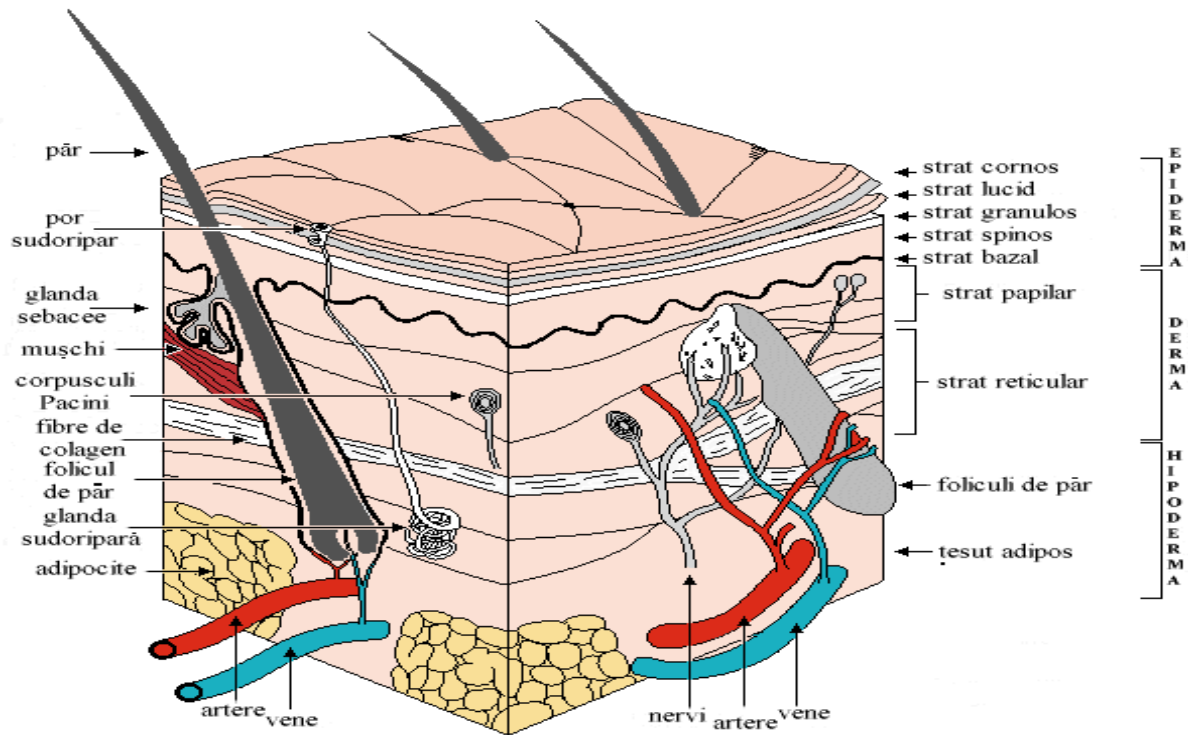


Fig. 14. Structura tegumentelor.

**Epiderma** este un epiteliu format din mai multe straturi de celule, numite keratinocite (85% din celule), supuse unui proces permanent de reînnoire, restul fiind reprezentate de celule dendritice. Keratinocitele migrează de la profunzime spre suprafață, pierzând nucleul și devenind celule aplatizate anucleate. La adult acest proces durează în medie 30 de zile.

Straturile epidermei sunt dispuse în următoarea ordine din profunzime spre suprafață:

- *stratul bazal* – germinativ, format din celule germinative – keratinoblaști, care se află pe membrana bazală, melanocite, care produc melanina; la copilul de vârstă fragedă este subdezvoltat;

## ALE TEGUMENTELOR LA COPII

Tegumentul la copii, ca și la adulți, este format din 3 straturi succesive, dispuse de la suprafață spre profunzime:

- a) *epiderma* sau stratul superficial;
- b) *derma* sau pielea propriu-zisă;
- c) *hipodermis* sau țesutul adipos subcutanat.

Între primul și al doilea strat se află joncțiunea epidermo-dermică sau membrana bazală. Anexele pielii sunt fanerelle (unghiile, firele de păr) și glandele (sudoripare și sebacee).

- *stratul spinos* – constituit din 5-10 rânduri de celule și conține keratinocite, care produc keratina, celule Langerhans, numite și dendritice, leucocite migratoare;

- *stratul granulos* – constituit din 1-4 rânduri de celule, ce conțin granule de keratohialină.

Aceste primele trei straturi formează *stratul malpighian*.

- *stratul cornos* – format din celule aplatizate, anucleate. Stratul cornos este constituit din 2 porțiuni: *stratum conjunctum* (profund) și *stratum disjunctum* (superficial, cu descuamare permanentă).

*Stratul intermediar* între cel cornos și granulos, situat doar la nivelul palmelor și plantelor, este stratul lucid, care conține eleidină – picături de ulei ce reflectă puternic lumina.

### Derma

Derma conține 3 compartimente structurale:

- *celule* (principalele celule sunt fibroblaștii și fibrocitele, urmate de histiocite, mastocite, limfocite, plasmocite);
- *fibre ale țesutului conjunctiv*;
- *substanță fundamentală* (acid hialuronic, glicozamino-glicani, condroitin sulfat).

Derma este formată din 2 straturi: papilar (subepidermal) și reticular.

În stratul papilar se găsesc papilele dermice – ridicături mai evidente pe suprafața degetelor, palmelor, plantelor și care formează proeminențe numite *creste papilare*. Acestea de la urmă determină amprente, care au importanță în medicina legală.

*Stratul reticular* este alcătuit din țesut conjunctiv dens, cu puține elemente celulare.

În dermă sunt localizate terminațiunile nervoase, vase sangvine (artere, vene), glandele sudoripare și sebacee cu foli-culul pilosebaceu, *musculi arrectores pilorum* – la contractarea lui se ridică firul de păr și are loc secreția glandei sebacee. Sub piele sunt situate vasele limfatice.

La copii, derma are preponderent structură celulară, pe când la adulți structura ei e preponderent fibroasă, cu un număr redus de elemente celulare. Către vârsta de 6 ani, structura pielii copilului începe să se apropie de cea a adultului, datorită faptului că în această perioadă începe dezvoltarea progresivă a fibrelor de colagen din componența dermei, precum și fibrele elastice. Aceste structuri își ating plafonul de dezvoltare către vârsta de 35 de ani.

Tegumentele nou-născutului și ale sugarului se caracterizează prin următoarele particularități anatomice:

- strat cornos subțire;
- epiderm fraged și spongios;
- membrana bazală nedevelopată, fină și poroasă;
- grosimea epidermei la nou-născuți variază în dependență de regiunea corpului, de la 0,15 până la 0,25 mm, în timp ce la adulți aceste valori constituie 0,25-0,36 mm;
- stratul granular la copii e slab dezvoltat, fapt care explică transparența pielii lor, precum și culoarea ei roz;
- stratul cornos este mult mai subțire și mai lax decât la adult;
- legătura între epidemă și dermă este slab dezvoltată: în unele afecțiuni ale tegumentelor se produce detașarea epidermei, acest fapt explicând dezvoltarea ușoară a epidermolizei, formarea ușoară a veziculelor, bulelor la copii;
- strat reticular al dermei insuficient dezvoltat;
- vascularizare (rețea capilară) bogată.

**Particularități ale colorației pielii copiilor.** Paliditatea inițială în primele minute după naștere este înlocuită ulterior de un eritem neonatal fiziologic (*eritrodermia neonata*) cu o

ușoară nuanță cianotică. Eritemul neonatal este deosebit de pronunțat la născuții prematuri și atinge valorile maxime în decursul primelor 2 zile, după care survine o descumare a epidermului, care coincide, de obicei, cu icterul fiziologic neonatal, constatat la circa 50-80% din copii. Icterul atinge intensitatea maximă în zilele 2-3 de viață și, de regulă, către zilele 7-10 de viață dispare. Icterul fiziologic este o urmare a distrucției eritrocitare sporite și posibilităților limitate de transport și metabolizare a bilirubinei în ficatul nou-născutului. Uneori icterul poate dura până la 3-4 săptămâni, fenomen caracteristic mai des prematurilor. Atunci când icterul durează la copilul născut la termen, el poate fi manifestarea unei patologii (boală hemolitică, hipotiroidism, hepatită congenitală, sepsis, atrezie a căilor biliare etc.).

### Particularități funcționale ale pielii la copii

*Funcția de protecție* a pielii la copil este mai slabă ca la adult (epiderma mai subțire, fragedă și spongioasă, membrana bazală nedevelopată, strat cornos subțire și lax, strat reticular slab dezvoltat, insuficiența melaninei). Pielea este un organ de barieră și protecție datorită capacității sale de a rezista la extensie, presiune, precum și compresie.

*Sensibilitatea pielii* copiilor este mai mare, infectarea ei se produce mai ușor, fapt care este legat de dezvoltarea incompletă a cheratinei din stratul cornos, imaturitatea factorilor imunității locale. La naștere pielea copilului este acoperită de o secreție cu pH-ul apropiat de cel neutru – 6,3-5,8. Însă pe parcursul primei luni de viață pH-ul pielii coboară esențial până la valori în jurul cifrei de 3,8. Acest fapt determină imunitatea locală nespecifică, slabă la copilul sugar.

*Suprafața pielii* copilului este mai uscată decât la adult. Tegumentele copiilor au o predispoziție spre descumare sub influența paracheratozei fiziologice și a funcției reduse a aparatului glandular al pielii.

*Funcția excretorie a pielii* la copiii mici este imperfectă. Glandele sudoripare la naștere sunt funcțional nedevelopate (cu excepția regiunii gâtului și părții piloase a capului). Tendința spre macerare și infectarea e favorizată și de hidratarea abundentă și vascularizarea bogată, elemente care determină specificul simptomelor cutanate (de exemplu, eritemul intens în bolile infecțioase ale copiilor).

*Intensitatea respirației cutanate* la copii este foarte înaltă datorită particularităților structurale, inclusiv vascularizării.

*Termoreglarea prin piele* este imperfectă la nou-născuți și la copiii mici din cauza suprafeței comparativ mai mari a pielii, vascularizării mai intense a tegumentelor, ceea ce explică predispoziția spre supraîncălzire sau supraîncălzire.

*Funcția resorbtivă a pielii* copiilor este mai pronunțată ca efect al vascularizării ei intense.

**Anexele (derivatele) pielii** sunt fanerile (unghiile, firele de păr) și glandele (sudoripare și sebacee).

**Unghiile** apar în săptămâna a 5-a de dezvoltare intrauterină. Ele reprezintă o epidermă modificată, fără elemente ale straturilor granular și hialin.

La copiii născuți la termen unghiile ating vârful falangelor distale. Datorită acestui fapt, ele reprezintă un criteriu de apreciere a maturității nou-născutului. În primele zile după naștere survine o încetinire temporară a creșterii unghiilor, acest fapt condiționând apariția unei striaii transversale fiziologice pe suprafața unghiei. Către luna a 3-a de viață, această striatie atinge vârful falangei, ceea ce permite determinarea aproximativă a vârstei sugarului. Striații identice apar pe unghiile copiilor în urma suportării unor afecțiuni grave. În unele cazuri de carență proteică unghiile pot să se deformeze substanțial.

**Părul** începe să se dezvolte din săptămânile 5-7 de dezvoltare intrauterină. La naștere, poate avea lungime și densitate diferită, însă, cu timpul, el este înlocuit de părul permanent.

Specific pentru părul copiilor este creșterea încetinită în primii 2 ani de viață (0,2 mm pe zi), dar după aceasta crește mai repede (0,3-0,5 mm pe zi). În primii doi ani are loc înlocuirea intensivă a părului și grosimea firului de păr crește odată cu vârsta: la nou-născut constituie 0,06 mm; la sfârșitul primului an de viață – 0,08 mm; la preșcolar – 0,2 mm; la adult – 0,35 mm.

**Glandele sebacee** la nou-născut sunt completamente formate și funcționează încă din a 7-a lună de dezvoltare intrauterină. Din punct de vedere morfologic ele sunt identice cu cele ale adultului. La nașterea copilului, pielea lui este acoperită cu un strat gras de secreții ale glandelor, numite *vernix caseosa*. Uneori, aceasta este deosebit de manifestată, fapt ce depinde, probabil, de particularitățile constituționale individuale ale nou-născutului, de termenul la care se naște și unii factori patologici. *Vernix caseosa* constă din grăsimi, colesterol, mult glicogen, particule de epidermă exfoliată. La naștere, după înlăturarea surplusului de *vernix caseosa*, curățarea pielii de impuritățile ocazionale, atașate în urma trecerii prin căile genitale, pielea nou-născutului este întrucâtva edemațiată și palidă.

Glandele sebacee la nou-născuți pot să formeze microchisturi în regiunea nasului și în zona apropiată lui – „*milia*”. De obicei, ele sunt superficiale și dispar la scurt timp, fără nicio intervenție. La unii sugari cu predispoziție alergică se poate dezvolta o hiperfuncție a glandelor sebacee la nivelul părții piloase a capului, ceea ce poate condiționa apariția așa-numitor *cruste de lapte*.

**Glandele sudoripare** apar din săptămâna a 8-a de dezvoltare intrauterină, inițial pe palme și tălpi și la naștere sunt

numeric identice cu ale adultului (unui centimetru pătrat al suprafeței corpului îi revine un număr mai mare de glande sudoripare: la nou-născut 1000 glande pe cm<sup>2</sup>, iar la adult 150 glande pe cm<sup>2</sup>). Totodată, dezvoltarea și maturizarea funcțională a glandelor sudoripare continuă după naștere, fapt care explică sudorația imperfectă la nou-născuți și sugari. Dezvoltarea canalelor excretorii se intensifică începând cu luna a 5-a de viață, iar diferențierea lor definitivă corespunde vârstei de 7 ani. Din punct de vedere morfologic și funcțional la naștere sunt dezvoltate doar glandele sudoripare localizate pe frunte și cap, ceea ce explică hipersudorația acestor regiuni la sugar.

Pe măsură ce se dezvoltă și se maturează glandele sudoripare și sistemul nervos vegetativ, se schimbă și pragul sudorației. Astfel, la un copil de 2 săptămâni sudorația se declanșază la temperatura aerului de 35°C, iar la sugarul de 3 luni – de 27-28°C. Sudorația adecvată se instalează în decursul primilor 7 ani de viață. Glandele sudoripare apocrine la naștere sunt nedezvoltate și încep să funcționeze de la vârsta de 8-10 ani.

#### **Anatomia țesutului adipos subcutanat**

Dezvoltarea țesutului adipos subcutanat începe din luna a 5-a de dezvoltare intrauterină. Pe parcursul primului an de viață creșterea țesutului adipos are loc preponderent pe contul măririi numerice a celulelor adipoase. Supraalimentarea copilului de această vârstă poate avea ca efect dezvoltarea excesivă a adipocitelor și instalarea unor forme severe și persistente de obezitate.

*Țesutul adipos subcutanat al nou-născutului și sugarului are un șir de particularități.*

Adipocitele sunt mai mici, cu nuclee bine dezvoltate. Cu timpul, celulele se măresc în dimensiuni, iar nucleele se micșorează.

La copiii primului an de viață raportul dintre țesutul adipos subcutanat și masa corpului este relativ mai mare ca la adulți, fapt ce explică forma și aspectul deosebit al corpului copiilor mici.

La sugar în cavitățile toracică și abdominală, precum și în spațiul retroperitoneal sunt practic absente depunerile de țesut adipos. Ele se dezvoltă doar către vârsta de 5-7 ani și, în mod deosebit, în perioada pubertară. Acest fapt explică deplasarea ușoară a viscerelor la copilul de vârstă fragedă (de exemplu, a rinichilor).

La nou-născuți și sugari este prezent *țesutul adipos embrionar*, care posedă nu doar funcție de depozitare, dar și funcție hematopoietică.

La nou-născuți și sugari este prezent *țesutul adipos brun*. Acesta se dezvoltă și se acumulează intens începând cu săptămâna a 13-a de dezvoltare intrauterină. Din punct de vedere

histologic adipocitele țesutului adipos brun diferă de cele ale țesutului adipos alb prin mulțimea de vacuole grăsoase, mărirea lor mică, numărul mare de mitocondrii. La copiii născuți la termen cantitatea de țesut adipos brun constituie 30-80 g sau 1-3% din masa corpului. Majoritar acesta este situat în regiunea dorso-cervicală, în jurul tiroidei, timusului, în regiunea axilară, zona supraileocecală și în jurul rinichilor, în spațiile interscapulare, în zona mușchilor trapezoizi și deltoizi, precum și în jurul vaselor magistrale.

*Funcția de bază a țesutului adipos brun* este termogeneza necontractivă, adică neasociată de contracția musculară. Capacitatea de termogeneză a țesutului adipos brun este maximă în primele zile de viață. Rezervele de acest țesut la copilul născut la termen pot asigura o protecție față de hipotermia moderată pe parcursul a 1-2 zile. Cu vârsta, capacitatea de termogeneză a țesutului adipos brun scade. Dispariția acestui țesut are loc în primele câteva luni de viață. La copiii supuși unei hipotermii îndelungate, țesutul adipos brun poate să se consume complet. Ca rezultat al subalimentației în primul rând va dispărea țesutul adipos alb, și doar în cazuri foarte avansate se va mobiliza și țesutul adipos brun.

Către momentul nașterii, țesutul adipos subcutanat este mai pronunțat pe față, membre, torace, spate. În aceste regiuni stratul de țesut adipos atinge gradul maxim de dezvoltare către săptămâna a 6-a de dezvoltare intrauterină, pe abdomen – către lunile 4-6. Dispariția țesutului adipos subcutanat ca efect al distrofiei survine în succesiune inversă.

## METODE DE EXAMINARE ȘI SEMIOLOGIA AFECȚIUNILOR TEGUMENTARE

**Anamneza.** Se stabilește timpul apariției modificărilor patologice, se face localizarea primelor manifestări etc., se concretizează tipul acestora, precizându-se dacă erau unice sau multiple, ce evoluție în timp au avut, care-i simetricitatea manifestărilor cutanate și dacă ele au fost însoțite de febră sau alte simptome, dacă au existat contacte cu bolnavi infecțioși, cercetându-se, totodată, cu ce s-ar putea asocia apariția manifestărilor respective (alimentație, medicamente, maladii suportate).

**Inspecția.** Se face într-o încăpere luminoasă, cu temperatura aerului confortabilă, care să permită dezbrăcarea copilului fără risc de suprarăcire. O atenție deosebită se acordă inspecției pliurilor cutanate, se inspectează și pielea palmelor, tălpilor, regiunea anală.

Colorația pielii se poate modifica sub influența factorilor patologici și a unor factori fiziologici.

*Paliditatea* se manifestă în anemie, edem, spasm vascular, în situație de frig, frică, vomă, precum și în urma umplerii incomplete a patului vascular (insuficiența valvulelor aortice). E important să fie diferențiată paliditatea anemică de cea pseudoanemică, condiționată de spasmul vascular. În unele maladii, paliditatea are nuanțe caracteristice: în anemiile hemolitice – icterică, în patologii septico-purulente și toxicoze – pământie, în cloroze – verzuie.

*Hiperemia* pielii poate surveni în mod fiziologic sub acțiunea temperaturilor înalte sau a celor joase, în stările de excitație psihică, în cazurile de iritare mecanică a pielii. *Hiperemia patologică* apare în stări febrile, în eritrocitoză. Hiperemia cu localizare caracteristică pe gât, obraji, nas și în jurul ochilor este caracteristică pentru lupus eritematos sistemic. Hiperemia locală însoțește inflamațiile locale (hiperemia articulațiilor în artrite, infiltrate, plăgi).

*Icterul tegumentelor și sclerelor* se apreciază cel mai bine la lumina de zi. Cu excepția nou-născutului, icterul reprezintă un semn patologic. În cazul icterului fals, legat de consumul unor substanțe, ce colorează pielea, însă sclerele nu sunt icterice.

*Cianoza* apare atunci când concentrația de oxihemoglobină în sânge scade sub 95%. *Cianoza poate fi:*

- totală sau generalizată – când cuprinde toată suprafața corpului;
- regională sau localizată – periorală, cianoza triunghiului nasolabial, acrocianoza.

Cianoza apare și în dereglări de respirație la nou-născuți, mai ales la prematuri, în caz de pneumonie, atelectazii, pneumotorax, edem laringean, corpi străini în căile respiratorii, vicii cardiace congenitale. Pielea capătă o nuanță cianotică și în methemoglobinemie, rezultată din intoxicația cu nitrați. Mai rar, pielea copilului poate căpăta nuanța bronzului. Aceasta apare la insuficiența cronică a suprarenalelor.

Modificările culorii pielii pot avea caracter local: petele violacee din regiunile lombară, sacrală, pe abdomen, care pot atinge dimensiuni de câțiva centimetri, cu forme rotunjite sau neregulate și care, de regulă, dispar către vârsta de 5-6 ani. Aceste manifestări sunt cauzate de acumulările de pigment din straturile profunde ale pielii.

Este important să se acorde atenție *gradului de pronunțare a rețelei venoase*. Prezența așa-numitului „cap de meduză”, format de rețeaua venoasă periombilicală, poate sugera o hipertensiune portală. În hidrocefalie și rahitism, de asemenea, se poate constata o evidențiere a rețelei venoase de pe pielea corpului copilului. Uneori se pot observa steluțe vasculare puțin proeminente și cu multe ramificații, care apar în special în cazul patologiilor cronice ale ficatului și sunt asociate cu o colorație roșie a palmelor și tălpilor.

Regiunea plăgii ombilicale la nou-născut se inspectează cu o deosebită atenție.

Se inspectează, de asemenea, posibilele elemente morfologice care reprezintă manifestările superficiale ale proceselor patologice din adâncul pielii. Elementele morfologice se împart convențional în primare și secundare.

La *manifestările primare* se referă formațiunile apărute pe pielea intactă: macule, papule, tubercule, noduli, vezicule, excoriații, bule.

La *manifestările secundare* se referă formațiunile apărute în urma evoluției manifestărilor primare: scuame, hiperpigmentații, depigmentații, cruste, ulcerații, eroziuni, cicatrici, atrofie.

**Palparea** se face cu atenție, trebuie să fie superficială, pentru a nu provoca disconfort copilului, mai ales în locurile afectate. Măinile examinatorului trebuie să fie curate, calde, uscate. Se sustrage atenția copilului și se urmăresc modificările din mimica lui.

Prin palpate se apreciază *grosimea, elasticitatea, umiditatea, temperatura pielii*.

Pentru determinarea *elasticității pielii* aceasta se apucă între primul și al doilea deget, formând o plică. Elasticitatea pielii este considerată normală atunci când, după eliberarea pielii, plica se îndreaptă imediat. Dacă plica cutanată își revine treptat, elasticitatea pielii este redusă. Formarea plicii cutanate se recomandă în locurile cu puțin țesut adipos: pe suprafața dorsală a mâinii, pe suprafața anterioară a cutiei toracice deasupra coastelor în fosa cubitală, uneori și în regiunea abdominală (în cazul suspiciunii de deshidratare). O importanță deosebit de mare o are determinarea elasticității cutanate la copii de vârstă fragedă, deoarece ei se dehidratează foarte ușor nu doar în cazurile de diaree, dar și de alte afecțiuni însoțite de febră, maladii respiratorii etc.

*Umiditatea pielii* se apreciază în regiuni simetrice ale corpului: pe torace, abdomen, în fosele axilare, regiunile inghinale, pe membre, inclusiv pe palme și tălpi. Este oportună determinarea umidității palmelor și tălpilor la copii de vârstă prepubertară, când se pot produce importante influențe vegetative cu hiperhidroza acestor regiuni ale corpului. Determinarea umidității în regiunea cefei are o importanță deosebită în cazul sugarilor. În mod normal pielea copilului are o umiditate moderată. Diverse stări patologice pot provoca uscăciunea pielii copilului sau o umiditate sporită, însoțită de creșterea sudorației.

*Determinarea temperaturii* se face pentru depistarea stării de hiper- sau hipotermie a pielii, care poate fi generală sau

locală (în artrite, hipertermie, în spasm vascular – hipotermia membrelor).

*Aprecierea stării peretelui vascular al vaselor pielii*

*Semnul garoului* – pe treimea medie a humerusului se aplică garoul cu forța necesară pentru a opri circuitul venos, evitând afectarea pasajului arterial, astfel încât pulsul pe artera radială să fie prezent. După 3-5 min. se scoate garoul și se examinează atent pielea din regiunea unde a fost aplicat, din zona plicii cubitale și cea a antebrațului. În mod normal, pielea rămâne curată, însă prezența unor stări patologice cu fragilitatea crescută a capilarelor provoacă apariția erupțiilor peteșiale. Se consideră stare patologică atunci când apar 4-5 sau mai multe peteșii pe suprafața plicii cubitale.

*Examinarea demiografismului* se face prin excitarea mecanică a pielii, proces care caracterizează indirect influența sistemului vegetativ. Dacă în locul excitat apare hiperemie, se consideră prezența demiografismului roșu, iar atunci când pielea devine palidă, se constată demiografism alb.

**Metode de investigație a stratului adipos subcutanat**

Pentru determinarea grosimii stratului de țesut adipos subcutanat este necesară efectuarea unei palpări mai profunde decât la investigarea pielii: cu primele două degete se formează o plică, care va include nu doar pielea, ci și țesutul adipos subcutanat.

Determinarea stratului de țesut adipos se face pe diferite regiuni ale corpului în următoarea succesiune:

- pe abdomen, lateral de ombilic;
- pe torace, la marginea sternului;
- pe spate, sub scapule;
- pe membre, pe suprafețele postero-mediale ale coapselor și brațelor;
- pe față, în regiunea obrazilor.

Mult mai obiectiv se poate judeca despre grosimea stratului adipos subcutanat luându-se în considerare suma grosimilor a patru pliuri cutanate în regiunile: bicepsului, tricepsului, subscapular, deasupra cristei iliace.

În procesul palpării se concentrează atenția asupra *consistenței* țesutului adipos subcutanat. În unele situații, țesutul adipos subcutanat poate deveni dur în anumite regiuni sau pe toată suprafața corpului. De asemenea, se poate depista edemul țesutului adipos subcutanat. Edemul se deosebește de indurație prin faptul că după o presiune aplicată cu degetul asupra regiunii respective, se formează depresiune, care treptat dispare.

*Determinarea turgorului* se face comprimând mici porțiuni de piele între primele 2 degete – pielea și țesutul subcutanat opun rezistență, pe care o reprezintă așa-numitul turgor.

Tabelul 19. Suma grosimii a 4 pliuri cutanate la copii de 3-6 ani (mm).

Centile	Vârsta în ani							
	3 ani		4 ani		5 ani		6 ani	
	Băieți	Fete	Băieți	Fete	Băieți	Fete	Băieți	Fete
5	20,5	21,3	17,9	20,0	17,9	18,4	16,2	18,5
10	21,9	22,8	18,7	21,4	18,8	19,3	17,1	19,5
25	23,9	24,6	21,4	24,4	20,6	21,9	19,3	22,7
50	26,7	28,1	24,4	27,9	23,4	25,5	21,9	26,2
75	29,1	32,1	27,6	30,9	25,8	30,9	25,8	31,6
90	33,0	36,6	30,7	35,5	28,9	35,4	32,7	40,8
95	34,8	41,8	31,6	38,3	32,7	42,3	37,3	65,5

## SISTEMUL MUSCULAR

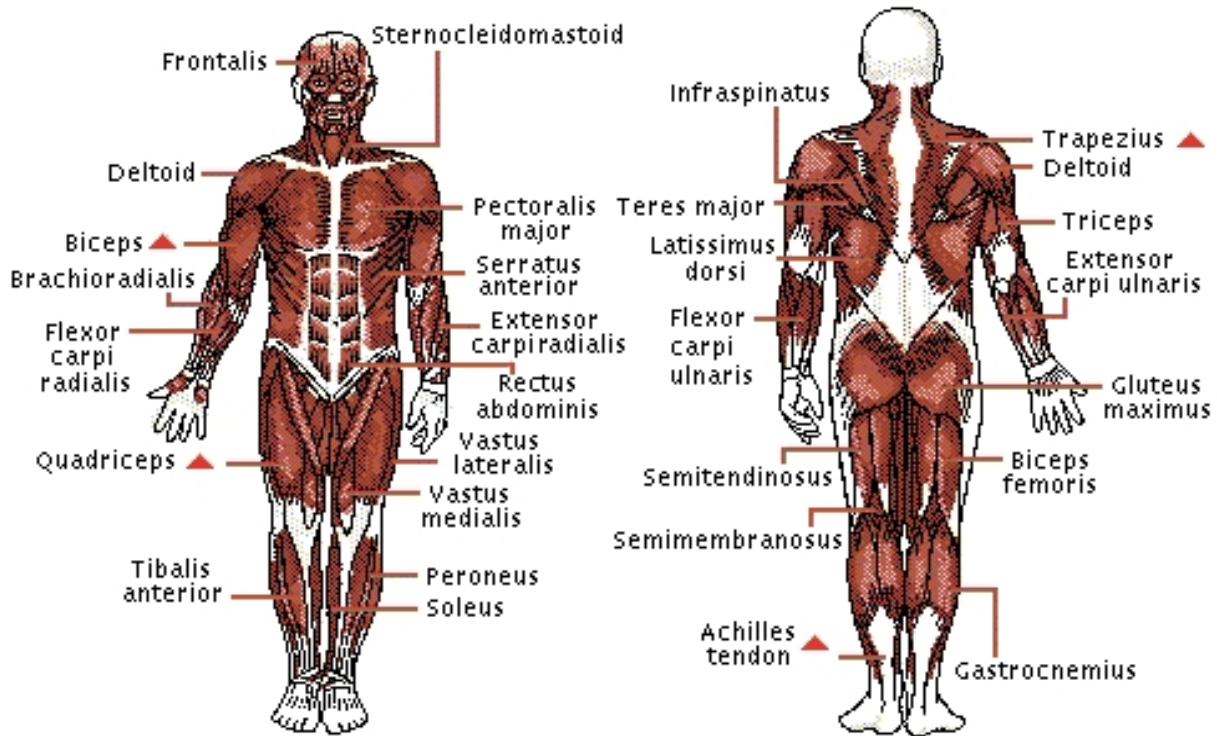


Fig. 15. Sistemul muscular

### Embriogeneza

Primordiul țesutului muscular începe să se formeze în săptămâna 3-4 de dezvoltare intrauterină – din mezoderm. Inițial se diferențiază mușchii limbii, ai buzelor, diafragmei, cei intercostali și cei spinali. Diferențierea musculară a membrilor începe să se producă în săptămâna 5-6 de gestație (a membrilor superioare anterior celor posterioare).

Inervarea mușchilor fătului se constată deja în săptămâna a 8-a, când se formează *fusul neuromuscular* – unitatea fundamentală a aparatului de inervație musculară. La momentul nașterii, ea prezintă o capsulă definitivă, cu ramificarea fibrelor nervoase spre centru și poli. La naștere, interstițiul și carcasa fasciculară sunt constituite, dar nu sunt diferențiate.

### Particularitățile anatomo-fiziologicele sistemului muscular la copii

La nou-născuți sistemul muscular este dezvoltat superficial.

Masa musculară în raport cu masa corporală la nou-născuți e de circa 2 ori mai mică și constituie 25%, comparativ cu 45% la maturi.

Numărul miofibrilelor e același, dar ele sunt mai subțiri, conțin mai multe nuclee care au aspect fuziform.

Pe parcursul vieții masa musculară sporește de 37 de ori, dar nu din contul măririi numărului de miofibrile, ci din contul creșterii și îngroșării lor. Niciun alt tip de țesut nu înregistrează o astfel de creștere. Masa musculară de bază a nou-născutului este repartizată pe trunchi, iar la copiii din alte categorii de vârstă – pe membre.

Relieful muscular la vârstă fragedă e slab exprimat – din cauza dezvoltării pronunțate a stratului adipos subcutanat.

Nou-născutului îi sunt specifice hipertrofia musculară fiziologică, menținerea poziției de flexie, prevalarea tonusului flexorilor asupra celui al extensorilor – din cauza căilor piramidale și extrapiramidale nedesăvârșite. La copii născuți prematur și la cei imaturi fiziologic în primele 2 luni de viață se menține hipotonia musculară. Hipertonia musculară fiziologică a brațelor la copiii sănătoși născuți la termen dispare în 2 luni.

La nou-născuți excitabilitatea musculară mecanică este mărită. Ea se manifestă prin reacții de mișcări reflectorii ca răspuns la excitări mecanice. Excitabilitatea mecanică o depășește pe cea electrică, dar aceasta din urmă la copii e mai mare comparativ cu cea înregistrată la adulți.

Mușchii nou-născuților conțin de 2 ori mai puține proteine decât la maturi. Se atestă forma fetală a miozinei. Activitatea ATF-lui e redusă, prin aceasta explicându-se capacitatea contractilă a mușchilor mai mică la copii decât la maturi.

La nou-născuți coordonarea mișcărilor lipsește din cauza:

- dezvoltării superficiale a mușchilor scheletici;
- diferențierii insuficiente a țesuturilor muscular și conjunctiv;
- mielinizării insuficiente a fibrelor nervoase, nedesăvârșirii sistemului striopalidal, a nucleului roșu și a corpului striat, a sistemelor piramidal și extrapiramidal, a cerebelului și a hipotalamusului. Mielinizarea fibrelor nervoase în luna a 2-a - a 3-a de viață decurge intensiv până la 8 luni, finalizându-se la 40 de ani. Coordonarea mișcărilor se perfecționează spre atingerea vârstei de 12 ani, dar copiii încă nu sunt apti de a efectua efort fizic îndelungat. Din aceste considerente munca grea este interzisă copiilor.

Activitatea fizică a adolescenților trebuie limitată până la 4 ore pe zi. Totodată lor li se recomandă o zi de odihnă suplimentară.

Coordonarea motricității fine este încheiată abia pe la 15 ani.

Capacitatea de a executa mișcări rapide și abilitatea sunt reduse la copii. Ele se încheie pe la 14 ani.

Dezvoltarea musculară decurge neuniform. Inițial se dezvoltă mușchii mari brahiali, iar cei ai mâinii – abia pe la 4 ani. Doar atunci copilul începe să modeleze, să împletească, să scrie. Și scrisul trebuie să ocupe relativ puțin timp, deoarece mușchii mâinii, nefiind suficient fortificați, obosesc ușor.

La 8-9 ani și în perioada de pubertate crește considerabil masa musculară a spatelui, umerilor și a picioarelor.

Mușchii spinali și cei brahiali la băieți sunt mai bine dezvoltați, la ei și dinamometria mâinii e mai mare decât la fete. La fete sunt mai bine dezvoltați mușchii membrelor inferioare, la 10-12 ani și forța lombară e mai mare decât la băieți de aceeași vârstă.

În perioada pubertății e afectată armonia mișcărilor, apare neîndemânarea, generată de creșterea accelerată a mușchilor și de neuroreglarea lor insuficientă. Aceasta determină dezvoltarea motorie în salturi. În perioada pubertății e importantă stimularea mișcărilor active în timpul orelor de gimnastică și practicarea diverselor genuri de sport.

## METODE DE CERCETARE A SISTEMULUI MUSCULAR LA COPII

Investigarea sistemului muscular prevede anamneza, examinarea, palparea și metode instrumentale.

**Anamneza.** Sunt chestionați părinții și copiii de vârstă preșcolară/școlară, examinându-se dinamic pacientul. Se constată acuzele, timpul de manifestare a simptomelor, localizarea lor, conexiunea cu traumele suportate anterior, cu infecțiile, intoxicările etc.

**Examinarea.** Se produce în pozițiile: „în picioare”, „culcat”, „șezând”, „în mișcare”, pacientul fiind chestionat, iar uneori și palpat. Se relevă nivelul de dezvoltare a mușchilor, posibila prezență a atrofiei, parezei, paraliziei.

Inițial, medicul trebuie să-și creeze o impresie despre masa musculară, adică despre nivelul de dezvoltare a mușchilor. Mușchii sănătoși sunt dezvoltați uniform, dispuși simetric și sunt elastici. Informații vizând dezvoltarea lor furnizează forma abdomenului, poziția omoplaților, starea în care se află coloana vertebrală. Mușchii bine dezvoltați conferă abdomenului suplețe sau o ușoară bombare înainte, omoplații fiind strânși spre spate.



Se remarcă dezvoltarea *superficială, medie și satisfăcătoare a mușchilor*.

*Dezvoltarea superficială.* Masa musculară a trunchiului și a membrilor în stare de repaus și de încordare e mică, abdomenul atârână, omoplații nu-s bine fixați.

*Dezvoltarea medie.* În stare de repaus mușchii trunchiului se reliefează moderat, iar cei ai membrilor sunt bine conturați. Fiind încordați, își modifică vizibil volumul și forma.

*Dezvoltarea satisfăcătoare.* În stare de repaus mușchii trunchiului și cei ai membrilor sunt bine reliefați, iar la încordare se conturează vizibil forma lor.

Asimetria e depistată printr-un control consecutiv al feței, trunchiului și membrilor, pe dreapta și pe stânga.

Se stabilește tonusul, activitatea motorie musculară și forța mușchilor.

Tonusul muscular reprezintă o încordare permanentă a mușchilor scheletici, susținută de impulsul din creier, din nucleul roșu, din corpul alb și cel striat și din cortex. Tonusul este evaluat vizual în pozițiile „culcat”, „șezând”, „în picioare”, „în mișcare”.

La nou-născuți o examinare vizuală permite și presupunerea termenului aproximativ de gestație, deoarece până la 30 de săptămâni copilul născut prematur va sta culcat cu membrele întinse. De la a 30-a până la a 34-a săptămână aduce puțin picioarele semiflectate în articulațiile coxofemorale și ale genunchiului. De la a 34-a până la a 38-a săptămână începe să îndoie brațele și picioarele, dar, după dezdoirea lor pasivă, ele rămân întinse. În săptămânile 39-40, brațele nou-născutului după extensiune revin imediat în poziția inițială. Copilul încearcă să adopte poziția intrauterină. Degetele copilului sănătos sunt strânse în pumn.

În mod normal, mușchii își sporesc tonusul în mișcare. Forța musculară este evaluată din punct de vedere calitativ și cantitativ.

Estimarea calitativă, la preșcolari și copiii de vârstă școlară, se face prin determinarea strângerii de mână sau prin ridicarea unei greutăți (în măsura puterilor), prin rezistența, flexiunea și extensiunea membrilor. Medicul apreciază în mod subiectiv tonusul muscular prin sesizarea consistenței (densității) musculare și a rezistenței musculare în momentul flexiunii și extensiunii pasive a membrilor.

Tonusul muscular al copiilor din primele luni de viață se stabilește prin ridicarea atentă a bebelușului, apucându-l de picioare (fără a-l smuci), cu capul în jos. Între timp urmărim starea capului și a membrilor. În limitele normale, membrele își mențin o poziție semiflectată în genunchi și în articulația coxofemurală, trunchiul este puțin curbat și capul este ușor orientat în urmă.

Pentru determinarea tonusului se face uz și de următoarele probe speciale:

– O *flexiune excesivă* a brațului și a piciorului, atunci când brațul flectat aderă strâns la umăr pe toată lungimea lui, iar piciorul aderă la coapsă și trunchi, indică o hipotonie musculară.

– *Brațul căzând.* Micul pacient își sprijină palma în palma medicului. Când medicul își retrace palma, mâna unui copil sănătos nu cade reflex, deoarece acesta îi menține poziția, iar în caz de hipotonie ea cade.

– *Simptomul brațului flasc.* Dacă fără o avertizare prealabilă se ia brațul atârânănd al pacientului și se scutură, el încă mult timp după aceea va continua să se clatine, deoarece orice mișcare sporește în mod reflex tonusul muscular.

– *Simptomul revenirii.* Dacă unui nou-născut cu hipertonie fiziologică a flexorilor i se extind picioarele, atingându-le de masă pentru 5 sec., în momentul eliberării, ele vor reveni imediat în poziția inițială.

– *Proba tracțiunii* este utilizată pentru determinarea tonusului muscular al membrilor superioare. Copilul culcat pe spate este ridicat de mâini în poziție șezândă. La un copil sănătos brațele inițial se întind, apoi el le trage spre sine, parcă ajutând medicul. În caz de hipertonie, va lipsi etapa I – de întindere. În caz de hipotonie, nu se va atesta etapa II – de tragere spre sine.

– *Poziția cu capul în jos.* Când copilul este lăsat cu capul în jos (susținându-l de cutia toracică), membrele în limitele normale sunt îndoite, capul este puțin căzut pe spate sub unghi. În caz de hipotonie, membrele sunt dezdoite, capul și trunchiul atârână sub același unghi de înclinare.

**Palparea.** Prin pipăire consecutivă, în mod separat, se va stabili consistența grupărilor de mușchi, caracterul flasc, încordarea sau atonia musculară, precum și sensibilitatea la durere.

Tonusul muscular este determinat în baza mișcărilor active și pasive. Mișcările pasive sunt executate de către medic prin flexiunea și extensiunea membrilor. În acest timp se va stabili amplitudinea mișcării. Astfel, s-au stabilit următoarele normative:

– Extensiunea din cot și din genunchi la 180°. În momentul extensiunii din genunchi, piciorul trebuie să fie flectat în articulația coxofemurală sub un unghi de 90°. O mână a medicului se află pe genunchiul pacientului, iar cu cealaltă el ridică puțin gamba, extinzând-o. Acesta e simptomul *Kernig*. La nou-născuți el e în limitele normale, pozitiv, remarcându-se o extensiune din cot și din genunchi limitată la 150° din cauza hipertoniilor musculare fiziologice.

– Flexiunea articulațiilor radiocarpiene – 150°.

– Desfacerea laterală a coapselor – 75.

- Flexiunea posterioară a labei piciorului – 120°.
- Capul întors într-o parte trebuie să se atingă, conform normei, de extremitatea acromială a claviculei.
- Degetele mâinii trebuie să ajungă până la apofiza acromială a claviculei.

Copiii mici pot executa mișcări active fiind antrenați în joacă, trezindu-le interesul față de o jucărie. Astfel copilul va ridica, lăsa în jos, va îndoi și va dezdoi brațele și picioarele, va executa genuflexiuni, se va ridica în picioare, va merge, va alerga (ținându-se cont de posibilitățile motorii ale copilului).

Tonusul mușchilor occipitali sau rigiditatea lor se determină în modul următor: capul micului pacient este culcat de către medic în palma sa dreaptă, în timp ce cu stânga îi susține cutia toracică în poziție orizontală, apoi cu mâna sa dreaptă medicul ridică capul copilului, astfel ca el să se atingă cu bărbia de piept. În caz de patologie, se resimte rezistența mușchilor occipitali. Acest fenomen corespunde normei doar în cazul nou-născuților, cărora le este proprie hipertonia fiziologică. În celelalte situații acesta e un indiciu al meningitei.

#### Metode de cercetare suplimentară a sistemului muscular la copii

Metodele instrumentale de investigare a sistemului muscular sunt: *dinamometria, miografia, electromiografia, cronaximetria, ergometria, investigațiile biochimice ale sângelui și ale urinei, examinarea biopotatului muscular și a genomului.*

**Dinamometria.** Permite formarea opiniei despre forța musculară. Se studiază indicii forței manuale și ai celei lombare. Cu dinamometrul manual se măsoară forța mușchilor mâinii, în 3 reprize, cu intervale de 5-10 sec. Se va lua în calcul rezultatul maxim.

**Tabelul 20. Normative pentru forța mușchilor mâinii la copii.**

Vârsta, ani	Băieți	Fete
7-9	11-3,5 kg	9-13 kg
10-11	16 kg	14-14,5 kg
12-14	21,5-31 kg	18,5-27 kg

Forța lombară se stabilește cu ajutorul dinamometrului lombar. La fetele de 12 ani ea e mai mare decât la băieți.

**Miografia.** Stabilește excitabilitatea mecanică a mușchilor.

**Electromiografia.** Înregistrează activitatea bioelectrică a mușchilor, ceea ce permite relevarea nivelului lor de excitabilitate electrică și servește la determinarea activității musculare spontane. Ea va fi sporită (potențial mare) în cazul disfuncțiilor neurologice. În centrul afecțiunilor miogene,

amplitudinea și durata potențialului activității musculare nu se modifică. În situația istovirilor musculare rapide, atestate în caz de miostenie, amplitudinea se reduce până la dispariția completă a activității bioelectrice.

**Cronaximetria.** Reprezintă o metodă de cercetare a excitabilității electrice a mușchilor în intervalul cuprins din momentul declanșării excitantului electric până în momentul contractării musculare. Prin intermediul metodei date se stabilește excitabilitatea musculară sporită. Conform normei, la copii e mai mare decât la adulți.

**Ergometria.** Servește la determinarea capacității de lucru a mușchilor.

**Investigațiile biochimice.** Se recomandă în cazul unor patologii congenitale ale sistemului muscular. Ele presupun stabilirea nivelului de aminoacizi, de fermenți în sânge și urină (în particular, a miozinei).

**Examinarea biopotatului muscular.** Se realizează în cazul patologiilor oncologice ale sistemului muscular sau în cel al disfuncțiilor genetice.

#### Dezvoltarea motorie a copiilor și evaluarea ei

Mișcarea contribuie la dezvoltarea copiilor. Veriga centrală a analizatorului motor este localizată lângă centrul vorbirii și lângă centrul scrisului. Semnalele emise de centrul motor stimulează dezvoltarea vorbirii și scrisului.

În primul an de viață al copilului putem aprecia dezvoltarea motorie în funcție de anumite mișcări generale și de mișcări ale brațului.

La 1,5-2 luni, aflându-se în poziție verticală și culcat pe abdomen, bebelușul începe să-și mențină capul timp de câteva secunde. Se atestă mișcări necoordonate ale brațelor.

La 3 luni, deja ține bine capul, se împinge cu picioarele de pe o suprafață orizontală, în timp ce este ținut de subsuoară.

La 3-4 luni, se sprijină pe antebrațe îndoind spatele, se întoarce de pe spate pe o parte, întinde mâna după jucărie.

La 4-4,5 luni, apucă cu mâna jucăria suspendată deasupra lui.

La 5-6 luni, se așază, ține bine în mână jucăria, o schimbă dintr-o mână în alta.

La 7-8 luni, șade în pătuc, stă pe oală, susține cu mâinile biberonul.

La 8-9 luni, merge în țarc în sens lateral.

La 9-10 luni, merge fiind ținut de ambele mâini, se așază ținându-se cu o mână de un suport, se scoală aflându-se pe un plan orientat puțin în sens oblic (perna în pătuc).

La 10-11 luni, merge fiind ținut de o mână, assemblează jucării simple din câteva piese (turnulețe, piramidă etc.).

La 1 an, merge, încearcă să mănânce singur cu lingura, bea din cană, pe care o ține fără a fi ajutat.

La 2 ani, activitatea motorie e mai intensă. Copilul merge bine, coboară și urcă treptele ținându-se de mâna adultului, depășește diverse obstacole pe măsura puterilor. Mișcările comportă un caracter imitativ (leagănă păpușa, o piaptână etc.). Se constată mișcări mai coordonate ale brațului: mânăncă singur, bea din cană ținând-o în mână.

La 3 ani, urcă și coboară treptele singur, încheie și descheie nasturii, sare într-un picior, fuge, depășește obstacolele, își leagă șireturile. La această vârstă apar și anumite deprinderi, de exemplu, forme de mișcare automatizată condițional-reflexă.

Evaluarea dezvoltării motorii a copiilor de până la 3 ani se realizează în funcție de 3 criterii:

1. mișcarea brațelor și activitatea cu utilizarea diverselor obiecte;
2. mișcări generale în joc;
3. deprinderi motorii.

Pentru estimarea dezvoltării motorii în baza criteriului 1 se atrage atenție asupra mâinii. Copilului i se propune o jucărie, urmărindu-se orice acțiune a lui, inclusiv a fiecărui deget.

În procesul evaluării criteriului 2 se urmăresc mișcările trunchiului, brațelor și ale picioarelor în timpul jocului.

Criteriul 3 relevă următoarele deprinderi: mâncatul cu lingura, descheierea nasturilor, legarea șireturilor, mânăuirea foarfecii, desenarea cu creioane.

*Dezvoltarea motorie poate fi:*

- în corespundere cu vârsta;
- întârziată;
- avansată (depășește vârsta).

*În procesul evaluării se identifică 3 grupe:*

- corespunde sau depășește;
- rămâne în urmă cu 1-2 criterii pentru un termen de examinare;
- rămâne în urmă cu 2-3 criterii pentru 2 și mai multe termene de examinare.

*Evaluarea activității motorii a copiilor de 4-6 ani se face în funcție de calitățile motorii:*

- rapiditate;
- forță;
- rezistență;
- abilitate;
- flexibilitate.

*Rapiditatea* constă în capacitatea de a realiza mișcarea într-un interval minim de timp (în condițiile stabilite). Capacitatea respectivă se află în raport cu nivelul de dezvoltare a mușchilor, cu forța lor, cu moderarea și inhibarea excitației în sistemul nervos central. Aprecierea rapidității se face prin intermediul probei de fugă la 10-30 de metri.

*Rezistența* constă în capacitatea de împotrivire în fața oboselii generate de anumite activități care solicită mușchii. Se evaluează prin capacitatea de a menține, pentru un timp îndelungat, o ținută corectă în pozițiile „culcat”, „în picioare”, „în mers”, „rezemat”, „în fugă”.

*Abilitatea* constă în capacitatea de a însuși mișcări noi sau de a soluționa probleme motorii, în funcție de circumstanțele noi.

Evaluarea abilității cuprinde sărituri în lungime, executate cu multă precizie, astfel încât vârful degetelor să atingă linia de demarcare la jumătatea distanței unei sărituri maxim posibil de mari. La 4-6 ani, abilitatea sporește, comparativ cu anul precedent, de 5-6 ori.

*Flexibilitatea* constă în capacitatea executării exercițiilor cu o amplitudine cât mai mare. Ea caracterizează nivelul de mobilitate al diferitor verigi ale aparatului locomotor. Se evaluează în funcție de unghiul de înclinare pe bara de gimnastică în poziția „în picioare”, neîndoind genunchii. Se va încerca atingerea podelei cu rigla.

La vârsta de 5-6 ani, funcțiile motorii se dezvoltă deosebit de intensiv. Deprinderi: mersul corect, fugă, sărituri, aruncat, cățărare. Se perfecționează echilibrul static. Se formează în mod intensiv rezistența. Mișcările sunt executate într-un tempou mult mai rapid, sporește forța lor. Copilul poate fugi fără a se opri 300-500 de metri, săriturile în înălțime înregistrează indici mai mari față de anul precedent.

*Dezvoltarea motorie a copiilor de 4,5,6 ani este evaluată în conformitate cu 3 criterii:*

- mișcarea brațelor și activitatea cu utilizarea diverselor obiecte;
- mișcări generale în timpul jocului;
- deprinderi motorii.

*Dezvoltarea funcției motorii la 6-10 ani are particularitățile sale. Se dezvoltă intens centrele motorii ale sistemului nervos. Crește viteza mișcării singulare executate de toate verigile membrilor și ale trunchiului. Sporește forța musculară, dar mai rămân a fi dezvoltați superficial mușchii mâinii, mușchii respiratori. Totodată, se atestă o rezistență considerabilă la realizarea unui efort static sau dinamic. Pentru dezvoltarea normală se recomandă mersul și alergatul, ele stimulând hemodinamica și nivelul funcțiilor fiziologice.*

*Evaluarea dezvoltării motorii se face după 2 criterii:*

- teste de mișcare pentru stabilirea maturității psihomotorii (în total 5);
- deprinderi motorii (în total 7).

*În funcție de dezvoltarea motorie copiii sunt divizați în 3 grupe:*

- copiii ce execută satisfăcător 4 din 5 teste de mișcări și posedă 5 din 7 deprinderi;

– copiii cu o reținere incipientă a dezvoltării motorii ce execută 3 teste și posedă 4 deprinderi;

– copiii cu o reținere considerabilă în dezvoltarea motorie: execută mai puțin de 2 teste și posedă mai puțin de 2 deprinderi; pentru a-și ameliora indicii motori copiii din această grupă necesită recomandările unui fizioterapeut dintr-un dispensar specializat.

*Dezvoltarea motorie a copiilor de 11-14 ani* decurge intens. Se finalizează maturizarea analizatorului motor. Sistemul osteo-muscular și aparatul inervațional sunt bine dezvoltate. La 12-14 ani restructurarea hormonală complică coordonarea activității sistemelor fiziologice, astfel fiind posibile reacții neadekvate la diverși excitanți.

Forța musculară, rapiditatea, rezistența, flexibilitatea, abilitatea depind de starea funcțională a organismului.

*Dezvoltarea motorie este evaluată ca și în cazul vârstei școlare mic, identificându-se 3 grupe:*

- dezvoltarea motorie corespunde sau anticipează vârsta;
- reținere incipientă;
- reținere semnificativă.

Mișcarea înseamnă viață. Hipochinezia afectează sănătatea, produce distonii vegetative vasculare, obezitate.

*Normativele vizând efortul depus de copii în executarea zilnică a pașilor:*

3-4 ani: 9-10,5 mii pași;

5-7 ani: 11-15 mii pași;

8-10 ani: 16-19 mii pași;

11-15 ani: până la 20 mii pași.

## SEMILOGIA AFECȚIUNILOR SISTEMULUI MUSCULAR

Mușchii flasci, având o masă redusă, se depistează la bolnavii extenuați, care duc un mod de viață sedentar, având miopatii și miostenii congenitale.

*Atrofia musculară* se atestă pe fundalul distrofiei musculare progresive, al poliomielitei, artritei reumatoide, al afectării neuronilor periferici, înregistrându-se o dezvoltare superficială a mușchilor, ei fiind complet nereliefați.

Atrofia musculară poate fi *reversibilă și ireversibilă*, fiind condiționată de dereglarea troficității musculare, subțierea și degenerarea fibrelor, ceea ce conduce la distrugerea masei musculare și la pierderea capacității contractile a mușchilor. Ea poate fi un simptom atribuit mai multor maladii congenitale ale sistemului neuromuscular: *amiotrofia Verdnig-Hoffman, Aran-Doushen, Șarko-Marituta* etc.

Atrofia musculară în primul an de viață se înregistrează pe fundalul hipotrofiei. Atrofia de gradele I-III survine în urma hipochineziei și a tulburărilor de metabolism.

Atrofia musculară evoluează în patologie asociată ca urmare a aflării îndelungate a copilului în stare imobilizată, impusă de suportarea altor maladii: traume, infecții cronice grave (osteomielite, tuberculoză).

Atrofii localizate se atestă în cazul colagenozei, helmintiazei, tricocefalozei, echinococozei, cisticircozei.

*Hiperplazia țesutului muscular* se atestă la halterofili, la adolescenți care practică bodybuildingul și își administrează anabolice steroide.

Tonusul muscular se modifică patologic în caz de: atonie, hipotonie, hipertensiune.

În caz de *atonie*, copilul își pierde funcțiile motorii, nu poate să-și susțină brațul fără suport.

Nou-născutul cu *hipotonie* nu-și îndoaie membrele, nu-și curbează coloana vertebrală și nu-și orientează capul în urmă atunci când se află în poziția cu capul în jos. Pe masă e inert. Măinile, picioarele sunt întinse. Se intensifică „*simptomul brațului flasc*”, „*simptomul umerilor lăsați*”, iar atunci când bolnavul este ridicat, susținut fiind de subsuoară, umărul lui atinge lobul urechii.

Hipotonia musculară a nou-născutului se atestă în cazul paraliziei traumatice a plexului brahial.

*Hipotonia generală* la copii se înregistrează în rahitism. În această situație, apare „*abdomenul de broască*”, care atârână lateral, când pacientul este în poziția „culcat pe spate”. Nu rareori, acest simptom e însoțit de disfuncția mușchilor dreپتي abdominali, depistată în poziția „culcat pe spate”, atunci când capul pacientului este puțin ridicat.

La bolnavii cu rahitism e pozitiv *simptomul Cerni* – bombarea peretelui anterior al abdomenului la inspirare.

Hipotonia la copii de 5-6 ani se manifestă în cazul tumorii cerebelului și a coreei mici. Dar ea poate apărea la orice vârstă în caz de exicoză, la administrarea diureticelor, glicozidelor cardiace, precum și atunci când sunt afectate suprarenalele, glanda tiroidă, în caz de distrofie musculară congenitală. Copiii cu hipotonie au omoplații pterigoidieni, abdomenul ptotat.

La nou-născuții la termen tonusul muscular se poate modifica în sens patologic în cazul unei afecțiuni intrauterine, al asfexiei, al traumelor encefalului și ale măduvei spinării, al operațiilor cezariene, al hiperbilirubinemiei.

La vârste mai mari, acest fenomen se remarcă la copiii care suferă de neuroinfecții (encefalite, meningite), paralizie infantilă cerebrală, traume craniene, distrofii. E posibilă diminuarea izolată a tonusului mușchilor, precum și paralizia lor completă – membrul atârână, e inert (poliomielite). „*Articulațiile balante*”, adică mărirea volumului de mișcări pasive, sunt și ele un element caracteristic hipotoniei.

Încordarea, consistența sporită a mușchilor relevă existența *hipertonusului*. O varietate a lui reprezintă *opistotonusul* – membrele sunt extinse, copilul e încordat, poziția corpului e arciformă, se proptește în ceafă și tălpi (tetanos, stare convulsivă).

Hipertonia se atestă deseori la sugarii ce prezintă afecțiuni ale SNC. Se înregistrează clinic tetrapareză spastică – „poziția balerinei”, când copilul în poziție verticală se sprijină într-un picior, pe celălalt ridicându-l spre genunchiul piciorului în care stă.

„Poziția scrimerului” – copilul se sprijină pe ambele picioare, dar pe unul îl îndoaie în articulația coxofemurală și a genunchiului, întinzând o mână înainte. Copilul își poziționează incorect labele piciorului – nu pe suprafața tălpii, dar lateral pe o parte și pășește în degete.

De multe ori, la nou-născuții cu afecțiuni ale SNC se atestă modificări ale formei mâinii: „labe de focă” – poziția mâinilor are forma aripilor înotătoare întoarse lateral cu degetele încordate și desfăcute; „lăbuțe gheare” – extensiunea articulațiilor metatarsofalangiene și flexiunea articulațiilor interfalangiene. Se poate remarca *poziția atetoidă* – degetele întinse, încordate și dispuse în planuri diferite.

Rigiditatea mușchilor occipitali denotă un tonus sporit. Iminența convulsiilor este indicată de încordarea și tremorul mâinilor.

*Hipertonia musculară* poate conduce la limitarea mișcărilor (de exemplu, la *simptomul Kernig* pozitiv – extensiunea articulației genunchiului e limitată).

Limitarea sau absența mișcărilor pot fi cauzate de pareză sau de paralizia musculară de diversă etiologie.

Printre anomalii de dezvoltare musculară cele mai frecvente sunt:

- hipoplazia mușchiului sternocleidomastoidian – cauzează apariția torticolisului;
- anomalia de dezvoltare a diafragmei – provoacă hernie diafragmală;
- hipoplazia și aplazia mușchiului mare pectoral (deltoid) – conduce la deformarea umărului și la disfuncția lui;
- leziunile musculare deschise și închise (contuzii, hemoragii, rupturi).

*Miotonia* – relaxare musculară dificilă după contracție, cauzată de dereglarea permeabilității membranei celulare. Bolnavii manifestă contracturi musculare. Miotonie congenitală – *maladia Thomsen*.

*Miatonia* – hipotonie generală cu atonia deplină a mușchilor scheletici (*maladia Oppenheim*), însoțite de „articulații balante” (hiperextensiune). Bolnavilor le este specifică „poziția broaștei” – coapsele sunt dispuse lateral, labele picioarelor sunt întoarse cu tălpile spre exterior.

*Miastenia* – maladie a blocului neuromuscular de transmisiune. Bolnavii acuză stări de slăbiciune și de aboseală pronunțată. La 70% dintre bolnavii cu sindrom miastenic se înregistrează hiperplazia sau tumoarea timusului. Boala apare în copilărie sau la vârsta de 20-30 de ani.

Se disting 2 forme de evoluție a bolii:

- episoade miastenice recidivante, accese de slăbiciune musculară;
- stare miastenică – oboseală care se intensifică progresiv spre seară sau după un efort fizic.

*Paralizii și parezele musculare* pot fi periferice și centrale. Ele evoluează în caz de afectare a arcurilor piramidale, extra-piramidale și a reflexului medular.

## SISTEMUL OSOS

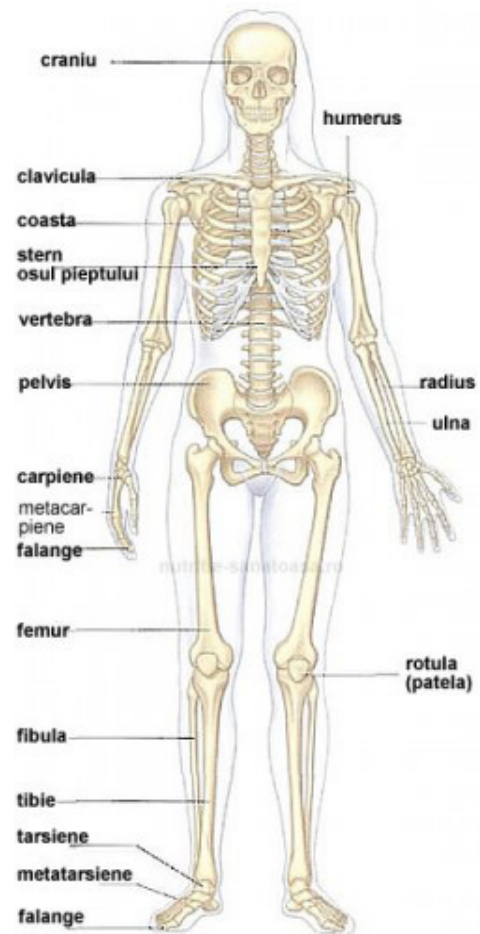


Fig. 16. Sistemul osos

*Aplatisarea curburilor fiziologice* se constată în cazurile mucoviscidozei, pneumoniei cronice și astmului bronșic, la copiii isterici.

*Spatele încordat*, dificultatea flexiei sunt stabilite în spondilita tuberculoasă, artrita reumatoidă, *maladia Willebrand*, tetanos și în poliomielită.

### **Embriogeneza**

Osteogeneza umană este un fenomen unic, neavând echivalent în lumea animală. Osteogeneza se produce din mezodermă, mai târziu decât constituirea celorlalte sisteme - în săptămânile 5-8 de dezvoltare intrauterină.

### **Relevăm 2 modalități de osteogeneză a țesutului osos:**

- *osteogeneză dermică* – se formează membranele conjunctiv-tisulare din osteoblaste (această etapă decurge fără constituirea prealabilă a cartilajului);
- *osteogeneză condrală* – celulele mezenchimale aglomerate se transformă în cartilaj.

Calota și partea facială a craniului, diafiza claviculelor se constituie prin intermediul osteogenezei dermice. Oasele spongioase și cele tubulare ale labei piciorului și ale mâinii se formează din cartilaj. Structura oaselor fătului este lamelar-trabeculară, traversată de canale Havers.

În momentul nașterii, cartilajul reprezintă baza esențială a scheletului, însă diafiza oaselor tubulare conține deja țesut osos. După naștere, cartilajul în mod endocondral (în interior) și pericondral (la suprafață) este substituit de țesut osos.

### **Identificăm 3 etape de formare a oaselor:**

1. *Constituirea bazei proteice a matricei osoase.* Acest proces este reglat de tiroxină, de somatomedine, de hormonii hipofizari somatotropi activați, de insulină și de hormonii paratiroidieni. În această perioadă organismul copilului are nevoie de proteine, de vitamine A, C și B.

2. *Formarea centrelor de osificare.* La această etapă organismul necesită calciu, fosfor, mangan, magneziu, zinc, cupru, vitamina D. Acest proces poate fi dereglat prin creșterea acidității în PH sangvin, condiționată de o alimentare neechilibrată, de anumite maladii cronice și acute. Calcifierea osoasă are loc sub acțiunea fosfatazei, a osteoclaștilor, care extrag acidul fosforic din compușii calci fosforici. Ambele etape prezentate mai sus sunt reglate de tonusul muscular și de mișcări. Pentru a stimula procesul de osteogeneză sunt oportune masajul și gimnastica.

3. *Remodelarea structurii osoase din macrofibrilară în lamelară cu conformații secundare Havers.* Autoregenerarea permanentă a oaselor, coordonată de hormonii paratiroidieni, necesită calciu (2,44 mmol/l).

Procesele osteoblaste și osteoclastice intensive contribuie la substituirea structurii osoase macrofibrilare cu cea lamelară. Cartilajul se transformă în oase. Până la apariția punctelor de osificare, creșterea oaselor tubulare se produce din contul creșterii zonelor cartilaginoase situate pe extremitățile

oaselor. Cartilajul metaepifizal (placă cartilaginoasă care asigură creșterea oaselor în lungime după apariția punctelor de osificare în diafize) se menține o perioadă îndelungată în spațiul dintre diafiză și epifiză. În timp, subțindu-se și fiind perforat de capilare, el dispare. Epifiza concrește cu diafiza. Îngroșarea oaselor se produce din contul formării unei substanțe osoase noi de către periost.

Primordiul dentar se produce în săptămânile 6-9 de dezvoltare intrauterină. Inițial se formează placa dentară, constituită din 2 muguri: mezenchimul și epiteliul. Din mezenchim se constituie dentina, iar din epiteliu – smalțul dentar. Pe placa dentară apar, mai întâi, niște proeminente, din care, în săptămâna a 11-a de dezvoltare intrauterină, se formează coroanele de smalț. Astfel se constituie dentiția de lapte. Primordiul dentiției permanente apare mai târziu.

### **Particularitățile anatomo-fiziologice ale sistemului osos la copii**

Țesutul osos la nou-născut are o structură macrofibrilară, reticulară. Plăcile osoase, canalele Havers, dispuse în dezordine, sunt reprezentate de cartilaj.

În oasele nou-născutului se conține multă apă și o cantitate mică de substanță dură.

Oasele nou-născutului sunt moi, mai puțin friabile, se îndoaie și se deformează ușor, pot fi tăiate fără dificultate.

Oasele sunt bine vascularizate grație canalelor vasculare largi. Sunt bine vascularizate metafizele și epifizele, fapt ce condiționează dezvoltarea în zonele respective a osteomielitei hematogene la copiii de până la 2 ani.

Periostul este gros, el asigură îngroșarea oaselor. Dacă se produce traumă, fragmentele osoase nu se îndepărtează – tipul „creangă verde”.

Creșterea intensivă a oaselor se atestă în primii 2 ani de viață; la vârsta școlară mică și în perioada pubertății.

Există anumite legități legate de vârstă, care determină apariția punctelor de osificare (vârsta oaselor). Vârsta oaselor se depășește în timpul examenului roentgenologic al mâinilor, al labei piciorului, al oaselor tubulare. În primul an de viață, apar puncte de osificare în oasele capital și coracoid ale carpalului, precum și în capul oaselor metacarpiene, în falangele proximale ale mâinii, în epifiza distală a radiusului. În anul doi de viață, punctele de osificare se constituie în falangele distale și medii ale mâinii. La 3 ani, aceste puncte apar în primul os metacarpian, în osul piramidal al articulației carpiene. La vârsta de 4 ani – în osul semilunar al carpalului. La 5 ani – în epifiza distală a cubitusului. La 6 ani – în osul scafoid al carpalului. La 7 ani – în trapezoid. La 8-10 ani – în osul pisiform al articulației carpiene. Osificarea se produce la fete mai rapid decât la băieți.

### Particularitățile anatomo-fiziologice ale scheletului la copii

Dezvoltarea scheletului se caracterizează printr-o modificare treptată a formei și proporțiilor corporale.

**Capul nou-născutului** reprezintă în raport cu talia: 1/4 – pentru copiii născuți la termen și 1/3 – pentru copiii născuți prematur. Ulterior acest raport se exprimă astfel: 1/5 – la 2 ani, 1/6 – la 6 ani, 1/7 – la 12 ani, 1/8 – la maturi.

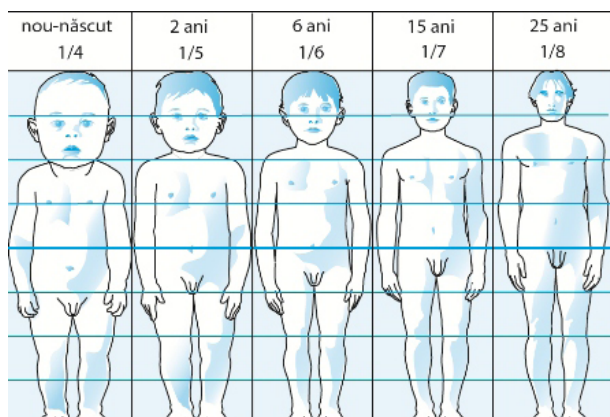


Fig. 17. Raport craniu/corp la copii de diferite vârste.

Craniul copilului conține mai multe oase. Este mai bine dezvoltată porțiunea cerebrală a craniului decât cea facială. Nu sunt bine dezvoltate părțile proeminente ale feței: zigomele și arcadele supraorbitale, nasul este scurt.

Suturile (coronară, sagitală, temporală lamboidă) sunt late, neconcescute. Concreșterea lor definitivă se produce la vârsta de 3-4 ani.

De-a lungul suturilor se află fontanelele acoperite cu o membrană conjunctiv-tisulară. Fontanela frontală, având o formă romboidă, este localizată între oasele frontal anterior și parietal posterior – de-a lungul suturii sagitale. Are dimensiunea de 2-3 x 2-3 cm. Se închide la vârsta de 1 an și jumătate.

Fontanela occipitală, în formă triunghiulară, e situată între oasele parietale – în unghiul de vârf și osul occipital la baza triunghiului. Ea se constată la copiii născuți prematur și la 25% dintre copiii născuți la termen; se închide la 2 luni.

Două fontanele laterale, aflate între oasele occipital, parietal și frontal (din fiecare parte) la momentul nașterii sunt închise.

Osul frontal e constituit din 2 părți care concresec la vârsta de 2 ani.

Osul occipital e format din 5 părți care concresec în totalitate pe la 3-4 ani.

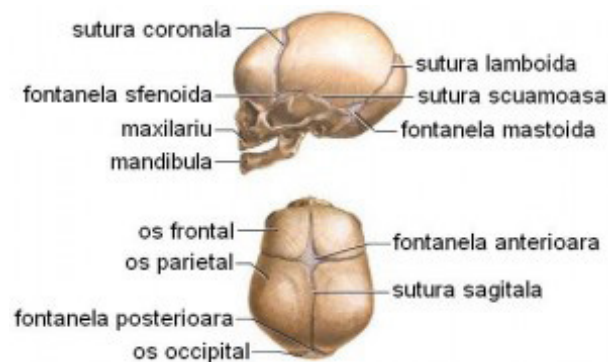


Fig. 18. Localizarea suturilor osoase și fontanelor la nou-născut.

În primul an de viață, vârsta copilului poate fi stabilită și prin observarea momentelor erupției dinților de lapte – „vârsta dentară” – în număr de 20, apăruți în totalitate către al 2-lea an de viață. Primii dinți erup la 6-7 luni, iar la copiii accelerați mai devreme: la 4-5 luni de viață.

Ordinea erupției e următoarea:

- incisivii inferiori mediali (la 6-7 luni);
- incisivii superiori mediali (la 8 luni);
- incisivii laterali superiori (la 10 luni);
- incisivii laterali inferiori (la 12 luni).  
(În total la un an erup 8 dinți de lapte.)
- patru premolari (la 1 an și 3 luni);
- patru incisivi (la 1 an și 5 luni);
- patru molari (la 2 ani).

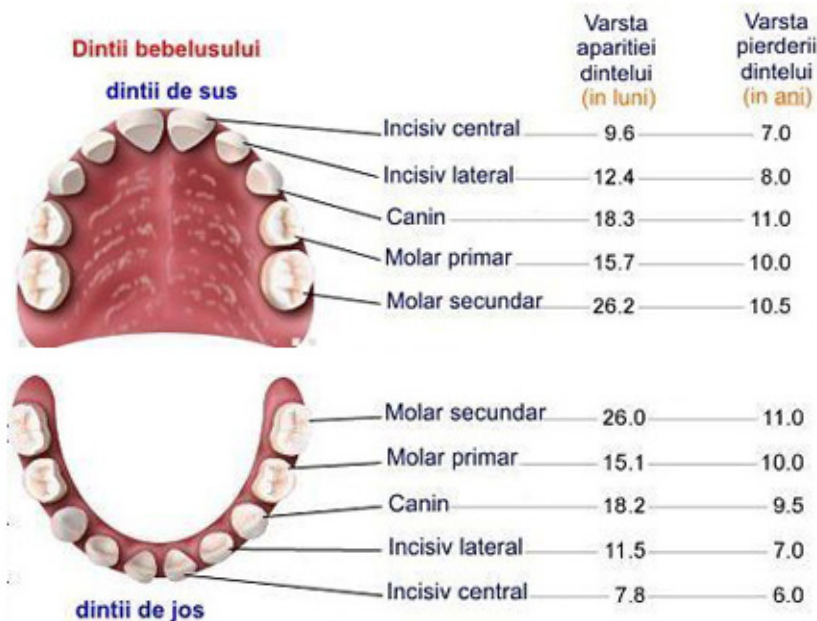


Fig. 19. Termenii erupției dentare la copil.

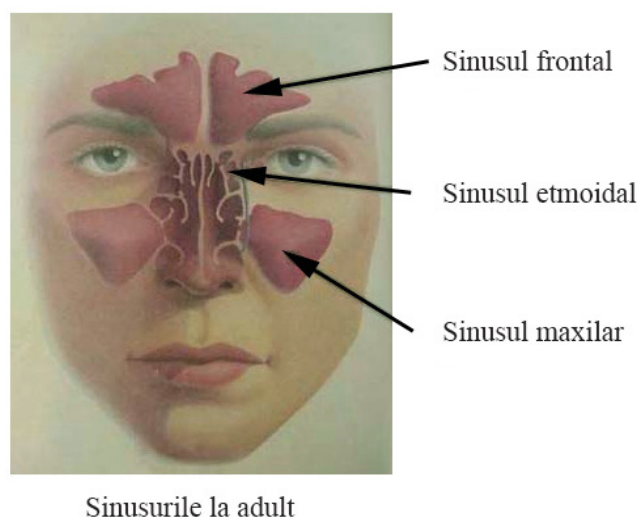
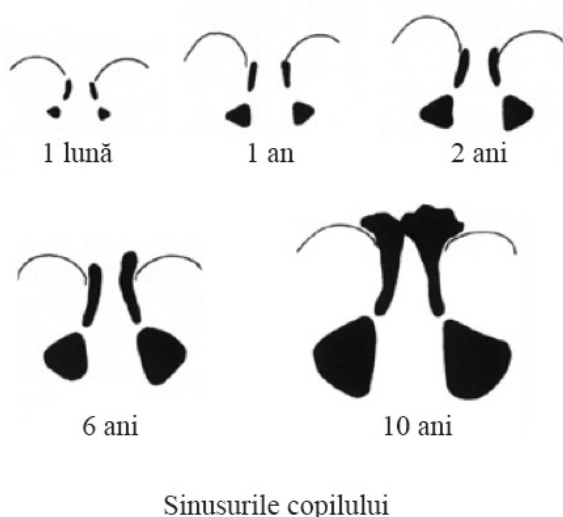
Ocluzia dentară lactică se formează până la 3,5 ani, ea fiind prima *ocluzie ortognatică*, iar de la 3,5 până la 6 ani – *mușcătura ortogenică*. Schimbarea dentiției de lapte cu cea permanentă începe la 5 ani. Schimbarea se produce în altă consecutivitate: mai întâi se schimbă premolarii cu primii molari, apoi la 6-7 ani se schimbă incisivii anteriori. „Gura fără dinți” este indicele clasei întâi de școală. Perechea a doua de molari apare la 11 ani. Pe locul trei ca ordine de apariție sunt „măselele de minte” – la vârsta de 17-18 ani.

La băieți dinții erup mai târziu decât la fete. Formula de calcul în cazul dinților de lapte e următoarea:  $x=n-4$ , unde „n” reprezintă vârsta în luni. Formula de calcul pentru dinții permanenți:  $x=4n-20$ , unde „n” înseamnă numărul de ani. Din

momentul căderii dintelui de lapte și până la apariția celui permanent trec, de regulă, 3-4 luni. Vârsta dentară servește ca mijloc de evaluare a maturității biologice.

La 5 ani băieții trebuie să aibă 3 dinți permanenți, iar fetele – 5; la 6 ani – 8 și respectiv 9 dinți permanenți, la 7 ani – 10 și respectiv 11 dinți permanenți.

La nou-născuți sinusul maxilar este în stare rudimentară, în forma unei fisuri înguste. Sinusurile frontale lipsesc, ele încep să se dezvolte în al doilea an de viață. Sinusurile maxilare se află într-o stare rudimentară, de aceea, în primul an de viață, nu se înregistrează sinuzită (maxilară). Sinusurile etmoidale nazale lipsesc. O dezvoltare intensă a sinusurilor nazale se relevă la 5-6 ani, acest proces definitivându-se la 15-16 ani.



**Fig. 20.** Sinusurile la copil și adult.

Coloana vertebrală a nou-născutului e rectilinie, fără curburi fiziologice, cu segmentul sacral orientat înainte. Deja în primul an de viață, în funcție de sporirea efortului static, se formează 3 curburi:

– *lordoza cervicală* (curbură orientată înainte) – la 1,5-2 luni, atunci când micuțul începe să-și susțină capul;

– *cifoza toracică* (curbură orientată înapoi) – începe să se formeze în zona pectorală la 6-7 luni, atunci când bebelușul începe să stea pe posterior. Constituirea ei ia sfârșit la vârsta de 6-7 ani;

– *lordoza lombară* – la 11-12 luni, când micuțul începe să meargă.

Coloana vertebrală se formează definitiv la vârsta școlară.



**Fig. 21.** Coloana vertebrală la copii.



Cutia toracică a nou-născuților are formă de butoi, de parcă s-ar afla în poziția unei inspirații maximal profunde. Este scurtă, cu baza lărgită, dimensiunea anteroposterioară o depășește pe cea laterală. Coastele sunt dispuse paralel una față de alta și sunt fixate de stern și de coloana vertebrală sub unghi drept, fapt ce asigură respirația superficială. Unghiul epigastral este obtuz. Din cauza osificării nefinalizate coastele, sternul, claviculele copiilor sunt moi și maleabile. Cutia toracică își modifică cu ușurință forma sub acțiunea mecanică. La 1,5-2 luni, când începe să-și țină capul și este pus pe abdomen, micuțul se sprijină pe antebrațe, schimbând forma de butoi a cutiei toracice în forma „con trunchiat”. Când copilul începe să stea pe posterior (la 6-7 luni), coastele ortostatice își modifică, din drept în ascuțit, unghiul de fixare de stern și de coloana vertebrală, fapt ce contribuie la sporirea nivelului de profunzime a respirației și micșorarea frecvenței ei.

Oasele bazinului sunt relativ mici. Creșterea lor esențială se produce până la 6 ani, apoi, până la 12 ani, se menține o stabilitate a dimensiunilor bazinului. De la 12 ani, se constată o diferențiere a bazinului în funcție de sex, la această vârstă, la fete el începând să crească mult mai intens decât la băieți.

Copiilor de vârstă antepreșcolară le este specifică disproporția lungimii corpului și a membrelor. Membrele nou-născutului sunt scurte, în special cele inferioare. Ulterior, creșterea membrelor o depășește pe cea a trunchiului și a capului. Astfel, în timp ce capul copilului se mărește de 1,5 ori, trunchiul se mărește de 3 ori, iar membrele – de tocmai 5 ori.

Articulațiile se caracterizează printr-o flexibilitate excesivă, din cauza slabei dezvoltări a aparatului musculo-ligamentar.

Degetele în primele luni de viață sunt strânse în pumn. Reflexul de prehensiune (reflexul Robenson) este bine dezvoltat.

La 3-5 luni este bine dezvoltată coordonarea mișcărilor mâinii și e posibilă apucarea jucăriei cu palma. La 6-7 luni copilul trece jucăria dintr-o mână în alta, apucă jucăriile dispuse lateral. La 9 luni copilul folosește în mod diferențiat degetul mare și degetul arătător. La 3 ani copilul desenează cercul, încheie și discheie nasturii, își leagă șireturile, mănuieste foarfeca.

Până la vârsta de 3 ani se înregistrează platipodia fiziologică, deoarece flexura labei piciorului copilului e umplută cu țesut adipos subcutanat. Nu este formată bolta labei piciorului. Pentru formarea ei corectă copilul trebuie să poarte încălțăminte cu talpa tare și cu toc mic (0,5-1 cm).

## METODE DE CERCETARE A SISTEMULUI OSOS LA COPII

Studierea sistemului osos cuprinde următoarele metode: anamneza, examinarea, palparea, percuția și metode instrumentale de cercetare suplimentară.

**Anamneza.** Pacienții acuză modificări ale configurației și mobilitate limitată a oaselor și a articulațiilor. În timpul chestionării se concretizează locul durerilor – în care dintre oase (plate, tubulare, ale craniului) sau articulații și țesuturi adiacente le simte pacientul. Apoi se concretizează caracterul și intensitatea durerilor (durere acută, surdă, săcâitoare, în crize, persistentă), precum și în ce condiții survine durerea (în stare de repaus; în mișcare: fugă, mers, urcare a treptelor; la aplicarea efortului fizic, precum ar fi ridicarea greutăților etc.). Este importantă și stabilirea factorilor ce contribuie la apariția durerilor (frigul, căldura, administrarea medicamentelor), concretizându-se, totodată, timpul apariției durerilor, a mișcărilor încâtușate (dimineața, pe parcursul zilei, spre seară, noaptea). Urmează constatarea factorilor care anihilează sau reduc din intensitatea durerilor (căldura, starea de repaus, medicamente - se va arăta care anume). Aici e important a afla dacă există vreo conexiune între apariția schimbărilor deranjante depistate și afecțiunile suportate anterior, care ar putea influența procesul patologic: infecții (angină, gripă, acutizarea focarelor cronice), traume, afecțiuni somatice, endocrine și congenitale. Este oportună anamneza vieții, ea conținând toate datele ce vizează dezvoltarea sistemului osos, tempourile de creștere, timpul de închidere a fontanelor și de erupție a dinților. La chestionarea copiilor de vârstă preșcolară trebuie să se țină cont de faptul că ei nu întodeauna pot localiza cu precizie durerea. De exemplu, indică o durere articulară având origine extraarticulară.

**Examinarea.** Se face în pozițiile „culcat”, „în picioare”, „în mișcare” și „de sus în jos” (capul, cutia toracică și coloana vertebrală, membrele superioare și membrele inferioare). Se determină forma capului. Conform normei, există trei tipuri de craniu – în funcție de raportul dintre lungimea și lățimea bazei: îngust – *dolichocefalic*, mediu – *mezocranial*, lat – *brahiocranial* (brahiocefalic). La examinarea craniului, se atrage atenția asupra bombării sau depresiunii fontanelei frontale. Totodată, medicul va concretiza dacă înălțimea corespunde vârstei, netrecând cu vederea proporțiile corpului, corapurile cap-corp, cap-membre, trunchi-membre, porțiunea cerebrală-porțiunea facială a craniului. La cercetarea feței se compară partea ei de sus cu cea de jos. Raportul lor relevă maturitatea biologică. Urmează examinarea poziției mandibulei și a ocluziei dentare, numărul dinților și studierea stării, forme, orientării, lungimii, luciului și culorii smalțului acestora.

La examinarea cutiei toracice se va determina forma ei, fixându-se eventualele deformări, medicul concentrându-și atenția și asupra unghiului epigastral. Examinarea se face în profil și din față, ținându-se cont de orientarea coastelor și de unghiul epigastral, precum și de linia anterioară convențională a cutiei toracice, care traversează sternul.

Distingem 3 forme de cutie toracică: *plată, cilindrică, conică*.

*Cutie toracică plată* are un unghi epigastral ascuțit, coastele ei sunt orientate oblic, iar linia anterioară convențională este rectilinie. Cu asemenea cutie toracică tipul constituțional al copilului este *astenic*. *Cutie toracică cilindrică* are unghiul epigastral drept, coastele ei sunt mediu înclinate, iar linia anterioară convențională este ovală. Tipul constituțional – *normostenic*. În cazul *cutiei toracice conice*, linia anterioară convențională este bombată în partea de jos. Unghiul epigastral este obtuz, coastele sunt dispuse paralel una față de alta. Tipul constituțional – *hiperstenic*.

La examinarea coloanei vertebrale atenția se va focaliza asupra ținutei, simetriei umerilor, formei spatelui, prezenței curburilor și a deformărilor patologice ale coloanei.

Totodată se cercetează modul de aderare la corp a mâinilor lăsate liber în jos, simetria triunghiului taliei (aflat între linia taliei și linia inferioară a brațului), aranjarea omoplaților.

În funcție de curburile coloanei vertebrale, se identifică 5 tipuri ale spatelui:

- *normal* – curburile fiziologice sunt exprimate moderat;
- *paralitic* – incomplet fiziologic, din cauza reducerii extreme a funcției de resort, curburile fiziologice fiind abia exprimate sau chiar lipsă („simptomul scândurii”); este dereglată funcția de rotație a coloanei vertebrale;
- *paralitic-concav* – lordozele sunt bine exprimate, iar cifozele sunt slab exprimate sau lipsesc;
- *rotund* – cifoza de la gât până la regiunea lombară, lordozele sunt slab exprimate;
- *rotund-concav* – în formă de șa, lordozele și cifoza fiind bine exprimate.

Membrele sunt examinate în pozițiile „culcat” și „în picioare”. Se estimează forma lor, corelarea lungimilor între ele și față de cea generală a corpului, lungimea fiecărui antebraț și umăr, cea a gambei.

În timpul examinării, se urmărește comportamentul copilului, reacțiile lui la acțiunile medicului, mișcările active și poziția corpului. Se atrage atenție asupra formei picioarelor și a labelor acestora, a mâinilor, piciorului. La membrele inferioare se estimează simetria pliurilor fesiere și poplitee, precizându-se numărul lor.

În procesul controlului mâinilor, al labelor picioarelor se fixează atenția asupra formei degetelor, lungimii, lățimii și

numărului lor. Cercetând laba piciorului, determinăm poziția bolții în plan transversal și longitudinal (există 3 tipuri de boltă: *normală, longitudinală și înaltă*). Se apreciază și poziția călcâiului, a istmului labei piciorului (intervalul dintre călcâi și partea anterioară a labei piciorului), care în limitele normale echivalează cu 1/2-1/3 din lățimea ei. Pentru depistarea platipoidiei se apelează la plantografie: copilului i se propune să calce în talc, după care să pășească pe linoleum de culoare închisă sau să calce pe o bucată de țesătură umezită, apoi să pășească pe podea, astfel obținându-se amprente labei piciorului.

Articulațiile se examinează în pozițiile „culcat”, „șezând”, „în picioare”, în timpul schimbării poziției corpului, în mers.

În poziție „culcat” articulațiile sunt în stare extinsă. Se apreciază forma lor, cât de mari sunt abaterile de la normă, conturul, culoarea pielii deasupra lor, modificările (cicatrice, atrofie). Se compară articulațiile simetrice. Poziția „în picioare” (verticală) permite evaluarea ținutei, depistarea prezenței curburilor patologice la efort static. „În mers” se studiază capacitatea de sprijin, coordonarea mișcărilor, volumul lor, existența mobilității patologice a articulațiilor balante.

**Palparea.** Pipăirea craniului permite aprecierea durtății oaselor craniene, stării fontanelor, suturilor, determinarea prezenței defectelor în oasele craniene, a tuberozităților, lipsei țesutului osos, „*craniotabes*” – înmuierii oaselor, bombării sau depresiunii fontanelei frontale (la copiii din primul an de viață), a pulsării ei și stabilirea termenului de închidere a acesteia. Este importantă măsurarea circumferinței capului. Ea se face cu ajutorul centimetrului, poziționându-l la spate pe protuberanța occipitală, iar în față – pe arcadele sprâncenelor. Prin palpare se stabilește rigiditatea cutiei toracice, apăsând-o între palme din față spre spate și lateral. Se determină și sensibilitatea cutiei toracice la durere – prin palparea claviculelor, coastelor, pentru a depista calusurile osoase în zona trecerii porțiunii cartilajinoase în cea osoasă (la rahitici deseori se palpează mătâni costale). Oasele membrelor se palpează pentru a depista caracterul lor dur, tuberozitatea, „articulațiile false” (când în locul fracturării se formează o capsulă fibroasă, iar oasele fracturate nu au concreșcut), calusurile osoase și crepitația oaselor în urma fracturii.

La examinarea articulațiilor se stabilesc prin palpare temperatura, grosimea pielii deasupra articulației, punctele nevralgice, edemațierea, fluctuația. Fluctuația se depistează în modul următor: se cuprinde în palme articulația genunchiului și, prin palpare, se identifică rotula fluctuantă; prin lovitură ușoară dintr-o parte transmitem unde ondulatorii spre cealaltă mână. Articulațiile se examinează prin intermediul mișcărilor pasive executate de către medic, apelând la următoarele metode: flexie, extensiune, abducție, rotație, aducție.

Comparația se face prin mișcări identice aplicate asupra articulației sănătoase. E oportună și stabilirea volumului mișcărilor în articulații, a nivelului de desfacere a picioarelor. Prin pipăirea coloanei vertebrale se determină lățimea vertebrelor, caracterul, structura și numărul lor.

**Percuția** constă în ciocănirea ușoară cu degetele de-a lungul oaselor în scopul depistării punctelor nevralgice, precum și pentru diagnosticul diferențial al fisurării de cel al fracturii osoase.

#### **Metode de cercetare suplimentară a sistemului osos la copii:**

La metodele instrumentale de investigare a sistemului osos se referă: *roentgenografia, pneumoartografia, electroradiografia, tomografia oaselor și a articulațiilor, examinarea radionucleară a oaselor și a articulațiilor (scanare), artroscopia, puncția articulațiilor, analiza biochimică, bacterioscopia.*

**Roentgenografia** constă în examinarea oaselor și a articulațiilor în diferite planuri (clișeu de față, de profil, oblic etc.). Se apelează la ea: în caz de fracturi, fisuri, tumori, osteomieliță, echinococoză, histiocitoză, osteogeneză incompletă, maladia *Perthes*, afecțiuni metabolice, endocrine, osteocondroză, mucopolizaharidoză, osteoporoză, hipoparatiroidoză; pentru stabilirea vârstei biologice; în tratamentul cu corticosteroidi; la diagnosticarea luxației congenitale a șoldului.

**Tomografia oaselor și a articulațiilor** reflectă mai clar distrucția osoasă (scleroza, uzura, osteoporoză), fiind mai vizibile modificările patologice în fazele incipiente ale bolii, care sunt imposibil de remarcat pe un clișeu radiografic. Această investigație redă bine dinamica procesului de distrucție osoasă.

**Examinarea radionucleară a oaselor și a articulațiilor (scanare)** determină viteza de extragere a nucleidelor (calciu radioactiv și stronțiu – din organele respective; tehniciu marcat, indiu – din articulații). Scintigrama furnizează informații despre localizarea și dinamica procesului patologic în oase și articulații.

**Artroscopia** permite cercetarea vizuală a cavității articulare. În condiții aseptice, sub anestezie generală, cu ajutorul artroscopului se examinează articulația, se ia biopsat și se obține imagine foto.

**Puncția articulațiilor** permite colectarea lichidului sinovial necesar pentru analize. În limitele normale el este galben-deschis, transparent, având o citoză de 13-180 de celule: limfocite, monocite, celule cu nucleu segmentat ale leucocitelor neutrofile, celule tisulare (tegmentare, sinoviale și histiocite). În mod normal, neutrofilele nu trebuie să depășească 8-10%.

**Analiza biochimică** a sângelui: calciu sangvin, fosfor, fosfataza alcalină, oxiprolina; analiza urinei (oxiprolină); a

lichidului sinovial, având în limitele normale: proteină generală – 1-2 grame la 100 ml, dintre care 70% le constituie albuminele, 5% –  $\gamma$  1 globulinele, 4% –  $\gamma$  2 globulinele, 11% –  $\beta$  globulinele, 10% –  $\gamma$  globulinele, 0,8-0,9% – mucina și 65-95 mm/100 ml – glucoza; bacterii nu se atestă.

**Bacterioscopia** are drept obiect de studiu cultura bacteriană a lichidului sinovial, care relevă flora specifică artritei infecțioase. În caz de inflamație a articulațiilor, sporește cantitatea de proteină, citoză și neutrofile, se intensifică activitatea fermenților glicolizei anaerobe, fenomen ce indică o afecțiune distrofică a articulației.

## **SEMILOGIA AFECȚIUNILOR SISTEMULUI OSOS LA COPII**

Afecțiunile țesutului osos pot fi *congenitale și dobândite, primare și secundare, „sateliți”* ai unei patologii somatice. Osteogeneza este dereglată facil pe fundalul tulburărilor de metabolism, digestie, absorbție, care sunt responsabile de:

- încetarea dezvoltării sau creșterea lentă a oaselor și nerespectarea termenelor de osificare;
- osteomalacie – ramolirea oaselor, fenomen specific rahitismului și afecțiunilor rahitice;
- hiperplazie osteoidă, displazie;
- osteoporoză și fracturi;
- modificarea formei și lungimii oaselor.

Afecțiunile primare, de cele mai multe ori, sunt congenitale, generate de embriopatii, de defecte de dezvoltare și de anomalii metabolice congenitale. Deseori, ele sunt de natură familială, congenitală. Uneori, par a fi tumori – din cauza dereglărilor de osificare a cartilajului.

### **Afecțiuni primare congenitale ale scheletului**

*Amelia* – lipsa congenitală a membrului.

*Hemimelia* – absența unui membru sau a unei porțiuni a lui.

*Displazia congenitală a oaselor și a articulațiilor*, depistată vizual și roentgenologic. Mai frecvent se atestă luxația congenitală a șoldului, determinată de displazia cavității cotiloide. Șoldul poate fi uni- și bilateral. Se caracterizează prin asimetria pliurilor fesiere și a picioarelor, simptomul alunecării, simptomul abducției limitate, încordarea mușchilor aductori, sensibilitate la durere și prin plânsul copilului în momentul abducției coapselor. Norma prevede ca la abducție coapsele să atingă suprafața orizontală pe care e culcat copilul. În cazul luxației congenitale, unghiul abducției se limitează la 60°.

*Condrodistrofia*. Condromatoza poate fi internă (*maladia Ollie*) și externă (*sindromul Marfucci*). În cazul maladii Ollie, procesul mai frecvent e unilateral. Se dezvoltă dismorfismul facial. Se produce proliferarea cartilajului în zona

terminațiunilor osoase. Oasele se scurtează. Sunt frecvente fracturile. Sindromul Marfucci se manifestă prin multiple exostoze ale mâinilor și labei piciorului. Deseori, acest proces e asociat cu hemangiomul cavernos al pielii, cu vitiligo și cu mulți nevi pigmentari congenitali. Procesul e bilateral, manifestă caracter familial, preponderent la vârsta preșcolară, copiilor apărându-le exostoze în diafize și în epifize. Creșterea oaselor în lungime nu e dereglată. Pot fi afectați genunchii, omoplații și vertebrele cervicale de la baza craniului.

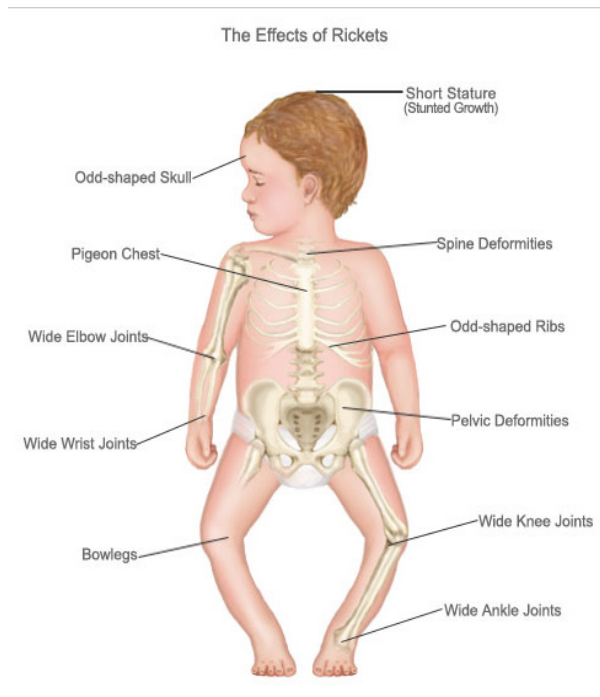


Fig. 22. Efectele rahitismului.

*Osteogeneza incompletă.* Natura afecțiunii e incertă. Se produc spontan multiple fracturi osoase, se formează pseudoartroze și se constată un număr impunător de calusuri fibroase. Aceste fenomene însoțesc sindroamele Vrolik, Salvioni, Huvi etc.

*Afecțiuni rahitiforme: diabetul fosfatic, sindromul Fanconi-Debre-de Toni, tubulopatii aminoacidurice.* Conduc la deformarea membrelor și la distrugerea scheletului.

#### **Anomalii congenitale ale capului**

*Micrognație* – hipoplazia mandibulei.

*Prognație* – depresiunea mandibulei.

*Macrognație* – dezvoltare excesivă a maxilarului inferior.

*Palat gotic.*

*Despicătura maxilarului superior* – „buză de iepure”.

*Fisură labiopalatină* – „gură de lup”.

*Ectazia și aplatizarea rădăcinii nasului.*

*Hipertelorism* – dispunerea îndepărtată a ochilor.

*Scafocefalie* – aplatizarea craniului în părțile laterale.

Se pot înregistra hernii cervicale generate de anumite defecte ale oaselor.

#### **Patologii craniene dobândite**

*Fractura calotei craniene și a bazei craniului,* fiindu-i specific sindromul „ochelarilor” – hemoragii periorbitale în pielea feței.

*Periostite.*

*Osteomielite oaselor craniene.*

*Traumatisme obstetricale.*

*Rahitismul, sifilisul* produc forme patologice ale capului. În cazul rahitismului, capul poate fi tras în sus (*formă dolihocefalică* – „craniu în turn”) sau în jos (*formă brahiocefalică*). Capul „pătrat” e rezultatul măririi tuberculilor frontali și parietali. Când sunt măriți doar tuberculii frontali, fruntea este denumită „olimpică”, iar la proeminența tuberculilor parietali craniul își capătă calificativul de „fesiform”. Apăsarea craniului la nivelul fontanelei frontale îi conferă acestuia forma de șa. La nou-născuți deformarea craniului poate fi uneori generată de o *tumoare congenitală*, de *cefalohematom* sau *hernie cervicală*.

*Macrocefaliae* determinată de proliferarea țesutului osteoid, ca rezultat al rahitismului sau hidrocefaliei, aceasta din urmă fiind cauzată de acumularea lichidului cefalorahidian în sistemul limbic al creierului.

*Microcefalie.* Dimensiunile mici ale capului se atestă în cazul hipoplaziei (nedevelopării) craniene, al craniostenozei – osificarea prematură a epifizelor și închiderea timpurie a fontanelei frontale. Craniostenoză survine atunci când mama a consumat în timpul gravidității o cantitate mare de produse bogate în calciu (brânză) și în cazul hipervitaminozei D. Închiderea întârziată a fontanelei frontale se înregistrează în rahitism, hipotireoză și hidrocefalie.

Deformarea oaselor de la baza craniului are ca rezultat apariția exoftalmiei, depresiunea rădăcinii nasului, dezvoltarea *palatului gotic*, micșorarea dimensiunii transversale a maxilarului superior și prolabarea lui orientată înainte, precum și dezvoltarea prognatismului (depresiunea mandibulei, fapt ce condiționează formarea mușcăturii incorecte).

*Histiocitoza* generează craniul „găurit”. Roentgenografia acestui tip de craniu se aseamănă cu o țesătură „în buline”. În cazul dat defectele oaselor craniene pot fi determinate prin palpare, uneori chiar vizual – când există depresiunea pielii.

## DINȚII

În rahitism se constată întârzierea erupției dentare (erupția timpurie a dinților sau nașterea cu o patologie dentară nu se iau în calcul). Pot fi înregistrate anomalii ale numărului dinților, o direcție eronată a creșterii lor. Exemple: dinții sunt ieșiți din arcada dentară, sunt îndepărtați considerabil unul

de altul, sunt orientați în jurul axelor (*incisivii Hutchinson*), au forma butoiului, partea incisivă a dinților din maxilarul superior are formă de semilună. În cazul dereglării metabolismului proteic și al sărurilor minerale, se constată hipoplazia smalțului dentar, se pierde luciul dinților, iar pe suprafața lor se atestă adâncituri de diverse forme și dimensiuni. Se înregistrează, uneori, culori neobișnuite ale smalțului dentar (ocru, roz, maro, de chihlimbar), fenomenul fiind provocat de anumite agravări survenite în terapia medicamentoasă sau de o patologie congenitală. De exemplu, administrarea preparatelor cu tetraciclină în perioada sarcinii poate provoca dereglarea primordiului dentar al fătului, iar admistrarea lor de către copiii sub 12 ani conduce la apariția culorii ocru a smalțului dentar și menținerea ei pentru întreaga viață.

## CUTIA TORACICĂ

Modificările patologice ale cutiei toracice se atestă în caz de rahitism.

*Torace în carenă* – bombarea sternului, determinată de înfășatul strâns al rahiticilor cu o evoluție acută a maladiei.

*Torace cizmăresc* – depresiune în formă de pâlnie a toracelui, înregistrată, de asemenea, în rahitism și în cazul stridorului congenital al laringelui.

*Șanțul Harrison-Filatov* – rețracția cutiei toracice în partea anterioară, pe parcursul fixării diafragmei. Se formează în caz de rahitism.

*Mătâni costale* – îngroșări tuberoase, depistate prin palpare și vizual, în locul trecerii porțiunii cartilajinoase a coastelor în porțiunea osoasă, la bolnavii de rahitism.



Fig. 23. Mătâni costale.

Se poate atesta asimetria toracelui în perioada acută a rahitismului, când bebelușul stă culcat mai frecvent pe una și aceeași parte sau în cazul hipoplaziei unui pulmon, a atelectaziilor, a pneumoniei cronice. Pe partea afectată se constată depresiunea cutiei toracice. Bombarea toracelui se înregistrează în cazul pleuritei exsudative pe partea afectată, tot aici remarcându-se lărgirea spațiilor intercostale.

## COLOANA VERTEBRALĂ

Ținuta incorectă are ca efect începutul procesului de deformare (din gr. *scolios* - strâmbă) a coloanei vertebrale, numită „*scolioză funcțională*”. La această etapă, ținuta poate fi corectată prin masaj și gimnastică curativă. Ținuta incorectă la copiii de vârstă mai mare se dezvoltă de la șederea îndelungată în bancă sau la masă într-o poziție incorectă.

Din cauza miasteniei mușchilor longitudinali ai spatelui apare scolioza – strâmbarea coloanei în partea laterală. În limitele normale fenomenul dat nu există. Scolioza este proprie, de asemenea, rahitismului, traumelor, tuberculozei și coreii reumatice.

Scolioza asociată cifozei (curbarea coloanei în partea posterioară) se numește *cifoscolioză*.

Tipurile scoliozei: unilaterală, forma literei „S”, superioară, medie, inferioară (ultimele trei – în funcție de nivelul afectat al coloanei).

Scolioza se caracterizează prin asimetria toracelui, distribuția nesimetrică a umerilor și a omoplaților, nivel diferit de dispunere a mameloanelor, triunghiul mărit al taliei în partea ei concavă.

Există 4 etape ale evoluției scoliozei:

- *etapa întâi* – deformarea moderată, nefixată a coloanei vertebrale în partea laterală, vizibilă la un efort fizic și care dispare odată cu stoparea lui;

- *etapa a doua* – deformarea marcată, cu semne nepronunțate de ghebus costal, parțial restabilit la evitarea efortului fizic;

- *etapa a treia* – deformarea imobilă a coloanei vertebrale bilaterală, cu ghebus costal exprimat;

- *etapa a patra* – deformarea severă a coloanei vertebrale.

Deformarea severă a coloanei vertebrale o prezintă *cifoza* zonei toracolombare în formele grave de rahitism la copiii care de timpuriu sunt așezați fiind sprijiniți în perne. Ea survine din cauza ligamentelor nedezvoltate și a mușchilor slabi. Poate fi corectată prin masaj și gimnastică curativă.

Formele grave de cifoza sunt generate de tuberculoza osoasă a coloanei vertebrale, de tumoarea oaselor coloanei și a măduvei spinării, de *boala Hurler*, de *sindromul Morquio*, de hipofosfatemie și de *sindromul Sheerman*.

*Lordoza* patologică în regiunea lombară survine în cazul luxației congenitale a șoldului, al afectării tuberculoase a articulației coxofemorale, al *bolii Perthers*, al maladiilor cronice epuizante. Afectiunea dată e însoțită de bombarea abdomenului.

*Aplatizarea curburilor fiziologice* se constată în cazul mucoviscidozei, al pneumoniei cronice, al astmului bronșic, la copiii isterici.

*Spatele încordat*, dificultatea flexiei se stabilesc în spondilita tuberculoasă, artrita reumatoidală, *maladia Willebrand*, tetanos și în poliomielită.



**Fig. 24.** Afectarea coloanei vertebrale.

*Mobilitatea limitată a gâtului* se înregistrează în *sindromul Klippel-Feil*, fiind cauzată de anomalia congenitală a vertebrelor cervicale. Copiii afectați au gâtul scurt, iar vertebrelor cervicale sunt fie mai puține ca număr, fie scurte, fie late sau anhiste.

## MEMBRELE

Copiii de vârstă antepreșcolară le este caracteristică disproporția lungimii corpului și a membrilor. Acestea de la urmă se scurtează în caz de hipotireoză și se lungesc în cazul sindromului *Marfan*.

Din categoria afecțiunilor primare congenitale fac parte următoarele patologii:

*Amelia* – absența congenitală a membrilor.

*Hemimelia* – lipsa unui membru sau al unui fragment al lui.

*Displazia congenitală a oaselor și a articulațiilor*, subluxații și luxații ale articulațiilor.

*Scurtarea și prelungirea, creșterea în volum a membrilor*, deformarea oaselor, luxarea articulațiilor „*arlekin*” în anomaliile de dezvoltare a oaselor membrilor etc.

Prelungirea unuia sau a ambelor membre deseori comportă un caracter genetic și constituțional.

Creșterea în volum a membrilor (*elefantiazisul*) se atestă în cazul hemangiomului, al fistulelor artriovenoase, al neurofibromatozelor, al limfostazei. Fistulele arteriovenoase nu doar măresc volumul membrului, dar provoacă și creșterea locală a temperaturii lui, provoacă apariția varicelor.

Scurtarea membrilor inferioare poate fi cauzată de hipoplazia congenitală a capului femural, de deplasarea și hipoplazia epifizei femurului ca rezultat al traumelor, infecțiilor, poliomielitei, condrodistrofiei, hemiplegiei.

În cazul multor maladii ereditare și congenitale (*diabet fosfatic, sindroamele Fanconi-Debre-de Toni, Marten-Albright, Bakvin-Aigher* etc.) se înregistrează scurtarea și deformarea membrilor. *Sindromul Panner* produce necroza aseptică a capului humeral, ceea ce conduce la scurtarea brațului. *Sindromul Pertes* provoacă la bolnavii de psoriazis necroza aseptică a capului femural, ceea ce generează scurtarea piciorului.

*Arahnodactilia* – membre lungi, subțiri. În cazul *sindromului Caffey-Silverman* la copiii din primele 6 luni de viață survine brusc edemul difuz dur deasupra oaselor afectate, edem care la apăsare nu formează gropițe. Pielea în acest loc strălucește, e albă, se scuamează, e subțiată. La copii din primele 6 luni de viață edemul poate începe de la mandibulă, antrenând ulterior claviculele, umerii, omoplații, coastele, membrele, cu excepția labei piciorului și a mâinii. La copii mai mari fața și bărbia nu se edemațiază.

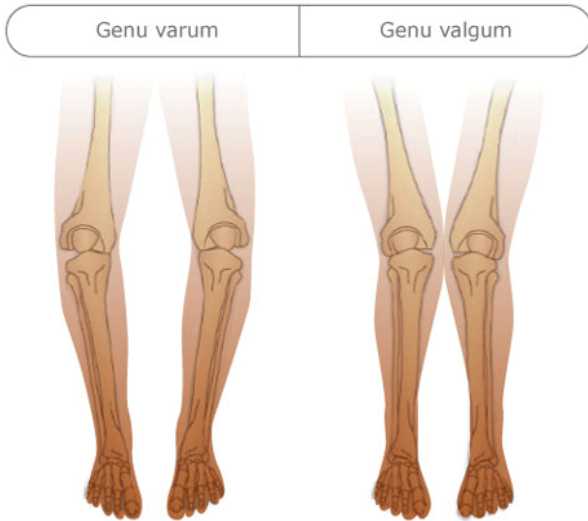
În cazul *sifilisului congenital*, al *maladiei Parrot*, în primele 3 luni se dezvoltă osteocondrita, atestându-se sensibilitate la durere în timpul mișcărilor pasive, traumatismul oaselor. Țesuturile moi în locurile respective se edemațiază, în timpul apăsării provocând durere. Mișcările active se produc cu dificultate. Mai frecvent afectate sunt membrele superioare.

La nou-născuți se înregistrează ruptura traumatică a epifizei, de cele mai multe ori – în partea superioară a humerusului. Local se determină tumefierea, îngroșarea, caracterul dur al țesuturilor moi. Copilul nu-și mișcă membrul, la o mișcare pasivă a lui reacționează prin țipete.

La copiii de 2-4 ani se produce frecvent subluxația capului osului radian la o hiperextensie bruscă a brațului întins. În zona carpului, precum și în articulația cotului se resimte durere. Mișcările sunt limitate. Copilul își lipește brațul, îndoit din cot, de trunchi. Mâna este în pronație. Mișcările

pasive cu antrenarea cotului, în toate sensurile, excluzând supinația, sunt dureroase. Efectul dat servește ca test diagnostic. Subluxația poate dispărea spontan în timpul somnului, însă, de regulă, necesită corecție.

La copiii mici subluxația umărului poate apărea în urma hiperextensiei. În situația dată, stabilim tumefierea articulației umărului, denaturarea ei. Roentgenografia nu relevă patologii. Deformarea tibiei se înregistrează în rahitism și maladii pseudorahitismale, în osteocondroză și condrodistrofie.



**Fig. 25.** Deformarea membrelor în varum și în valgum.

*Pseudoartroza congenitală* – curbarea tibiei în partea anterioară inferioară, cu deformarea claviculelor și a altor oase.

Genunchii întorși în interior se atestă în *rahitism*, în *boala Hurler*, *maladia Marquio*, în *hipofosfatemie*.

Răsucirea genunchilor la 180° se înregistrează la nou-născuții cu anomalii de dezvoltare a tibiei.

*Osteomielita hematogenă* – bolnavul are simptomele generale ale stării septică: febrilitate, intoxicație. Local se determină o tumefacție dură, provocând durere, spasm muscular; ulterior se produce hiperemia și inflamarea țesuturilor deasupra focarului leziunii.





# Boli carențiale

## RAHITISMUL CARENȚIAL LA COPIL

**Definiție.** Rahitismul carențial comun (vitamin D-sensibil) este o boală metabolică generală a organismului în creștere, determinată etiologic de carența cronică de vitamina D și/sau calciu, având drept consecință dereglarea metabolismului fosfo-calcic prin mineralizarea insuficientă scheletală și acumularea excesivă de țesut osteoid, soldată biochimic cu hipofosfatemie și hipocalcemie, histologic – cu perturbarea mineralizării matricei organice a cartilajului și osului, iar clinic – cu deformări osoase.

**Rahitismul carențial (RC)** (din grecescul *rahis* – coloana vertebrală, *deformație*) este cunoscut încă din antichitate, fiind descris de Galen. Primele cercetări științifice datează din secolul al XVII-lea, când anatomistul și ortopedul englez Glissona scris un manual consacrat RC. Rahitismul carențial este o boală răspândită la nivel global. Totodată, o frecvență mai înaltă s-a observat în Anglia (motivată de condițiile meteorologice: umiditate sporită, insuficiența razelor solare), de unde provine și denumirea mai veche de „boală engleză”. La fel, s-a observat că rahitismul este mai frecvent la copiii din mediul urban, din medii poluate (zone industrializate), din regiunile nordice, copiii cu deficiențe alimentare. Tot în această perioadă s-a demonstrat că boala poate fi vindecată prin expunere la soare, administrare de ulei de pește. O etapă nouă în studierea RC a început în anul 1920, când a fost descoperită vitamina D, izolarea ei în formă pură fiind posibilă doar în anul 1932. Din acest moment vitamina D este considerată o substanță antirahitică, un pas important în înțelegerea acestei afecțiuni, modul de profilaxie și tratament. Fortificarea unor produse alimentare și introducerea profilaxiei cu vitamina D

la sugari în secolul XX au dus la diminuarea incidenței rahitismului carențial.

### Informație epidemiologică

Rahitismul este o boală care survine cu precădere la copiii cu vârste între 3 și 24 de luni, la adolescenți. Explicația acestui fapt ar fi că în aceste perioade copilul crește cu rapiditate, corpul lui necesitând un nivel crescut de calciu și fosfor. Boala are frecvență mai crescută la sugar (10%), precum și la băieți, la prematuri și în țări în curs de dezvoltare. În țările dezvoltate, în condițiile unei profilaxii corecte, frecvența este 1%, dar este în continuă creștere, fiind un factor de risc major în morbiditatea și mortalitatea infantilă. Consecințele pe termen scurt sunt probleme de creștere, dureri osoase, deformația scheletului (craniu, torace, membre, coloană), întârzierea dezvoltării motorii, slăbiciune musculară, probleme respiratorii, anomalii dentare. Pe termen lung rahitismul duce la osteomalacie (mineralizare anormală a osului), masă osoasă scăzută la vârsta adultă, îngustarea bazinului, anomalii ale smalțului dentar etc.

### Metabolismul calciului, fosforului în organism

**Osul** este un țesut dinamic, în continuă remodelare pe tot parcursul vieții. Structura particulară a osului îi conferă rezistență și consistență necesare exercitării funcției sale mecanice. Osul este rezervor de Ca, P, Mg. Țesutul osos este bine vascularizat, primind circa 10% din debitul cardiac. **Structura** țesutului osos constă din două elemente aflate în strânsă asocieră: **substanța minerală solidă** (formată preponderant din Ca, P, Mg și alți ioni), **matricea organică** sintetizată și secretată de **celulele mezenchimale – osteoblaste**. Matricea organică la nivel de 90-95% este formată din collagen tip I și 5-10% din proteine derivate din cele serice (au un rol în

inițierea mineralizării osoase și în asocierea dintre faza minerală și matricea organică). Aranjamentul arhitectural al celor 2 faze conferă osului o rezistență excepțională la factori mecanici.

**Unele constante biologice.** Mineralizarea osului în perioada de creștere presupune o absorbție sporită a calciului, fosforului, vitaminei D și altor vitamine și minerale (Zn, Cu, Mg). **Calciul** constituie circa 1-2% din masa corporală. Conținutul de calciu în organism: la nou-născut – 30 g, la vârsta de un an – 70 g, la adult 1-2 kg. Circa 98% de Ca se află în oase și dinți, doar 1-2% – în alte țesuturi. *Necesarul fiziologic de calciu:* se consideră 200 mg/zi pentru nou-născut, 300-400 mg/zi pentru sugar, 500 mg/zi pentru copiii de 1-3 ani, 600 mg/zi pentru copiii de 4-6 ani, 700 mg/zi pentru copiii de 7-9 ani, 1300 mg/zi pentru adolescenți (OMS, 2019). Principalele surse de calciu sunt produsele lactate, ouăle, carnea, broccoli, spanacul, nucile. Calciul alimentar se absoarbe la cotă maximă în duoden, jejun. Factorii intestinali care favorizează absorbția calciului sunt pH-ul scăzut, lactoza, raportul Ca/P de 2:1, aminoacizii, sărurile biliare. Absorbția de calciu este limitată de cantitatea sporită de lipide, fosfați, fitați, oxalați. *Eliminarea calciului* se face prin: excreția urinară (50-300 mg/zi), tractul gastrointestinal (100-200 mg/zi); pierderea prin transpirație (100 mg/zi), încorporare în oase. Remodelarea osului: zilnic, circa 500 mg de Ca se fixează și părăsesc osul. Menținerea balanței calciului depinde de eficiența absorbției intestinale. Deficitul de PTH, vitamina D, afecțiunile intestinale, aportul insuficient – toate acestea provoacă tulburări ale homeostazei calciului. În forme ușoare, echilibrul calciului poate fi remediat prin micșorarea eliminării renale și intestinale. Aportul insuficient de calciu (<300 mg/zi) crește riscul de dezvoltare a rahitismului de aproape 5 ori.

**Fosforul**, un alt component major al mineralizării osului, participă în aproape toate procesele metabolice din organism. Cantitatea totală de fosfor în corpul adultului constituie circa 1 kg, dintre care 85% revin scheletului. *Necesarul zilnic de fosfor pentru nou-născutul matur* este de 40 mg/kg, iar pentru prematur – de 100-150 mg/kg. Absorbția fosforului din alimente (lactate, ouă, carne, cereale) reprezintă circa 70-80%. Procesul poate fi influențat de remedii antacide. Controlul homeostazei fosforului este la nivelul rinichilor (fosforul filtrat glomerular se reabsoarbe în tubii proximali în proporție de 85-90%).

**Vitamina D** reprezintă factorul-cheie în homeostazia calciului și procesul de reglare a mineralizării osoase, cunoașterea metabolismului vitaminei D fiind importantă în patologia RC. Vitamina D este alcătuită dintr-un grup din zece compuși sterolici bine studiați, două forme fiziologice majore

fiind **vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol)** și **vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol)**. Vitamina D<sub>3</sub> este sintetizată în piele din provitamina 7-dehidrocolesterol prin fotoactivare sub acțiunea radiațiilor ultraviolete B (RUV, 280-315 nm). Eficiența acestui proces este scăzută de melanină (persoanele cu pigmentare intensă a pielii), folosirea cremelor de protecție solară, acoperirea pielii cu îmbrăcăminte, la copiii care petrec puțin timp afară, trăiesc în medii poluate, în latitudinea nordică. Soarele de iarnă nu conține RUB și este ineficient la medierea sintezei de vitamina D. Vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolul) se conține în cantități mici în unele alimente vegetale. Alimentele de origine animală cu conținut de vitamina D sunt peștele gras, laptele, untul, uleiul vegetal, ouăle, carnea, nucile. În unele țări, alimentele de bază precum laptele, margarina, uleiurile vegetale sunt îmbogățite artificial cu vitamina D, ea fiind disponibilă și sub formă de pastile ca supliment alimentar. Vitamina D este o vitamină liposolubilă, se absoarbe la nivelul intestinului subțire în prezența acizilor biliari, pătrunzând în patul sangvin prin intermediul chilomicronilor limfei. Sursele de vitamina D la om: sinteza cutanată de vitamina D<sub>3</sub> este sursa principală și asigură circa 80% din necesarul fiziologic de vitamina D, 20% reprezintă vitamina D<sub>2</sub> din alimente.

**Metabolismul vitaminei D.** Vitamina D nu poate acționa asupra metabolismului Ca-P în forma în care este absorbită, din care considerent mai întâi se transformă în compuși metabolici activi. Activarea acestora are loc la nivel hepatic și renal.

**Etapa hepatică.** Odată intrată în circulația sangvină, fie prin absorbție intestinală din alimente, fie prin sinteză cutanată, vitamina D este transportată spre ficat legată de o  $\alpha$ -globulină specifică (proteina de transport, *vitamin D binding protein*). Ficatul este etapa intermediară în activarea vitaminei D, aici ea se concentrează la nivelul microsomilor hepatici. În ficat, enzima mitocondrială 25 DBP-hidroxilaza transformă vitamina D în 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol) [25(OH)D] (se produce o primă hidroxilare în poziția 25). Calcidiolul este forma de transport a vitaminei D, unul din principalii metaboliți circulanți, timpul de înjumătățire fiind 21-30 de zile. Determinarea nivelului seric al 25(OH)D este metoda standard pentru aprecierea statusului vitaminei D a pacientului, deoarece reflectă concentrația vitaminei D care există în organismul uman.

**Etapa renală.** După formarea în ficat, 25(OH)D este preluat de proteina transportoare a vitaminei D, fiind transportat și depozitat la nivelul rinichilor. În rinichi sub acțiunea enzimei 1  $\alpha$ -hidroxilaza are loc a 2-a hidroxilare în poziția 1 cu formarea 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> – dihidroxicolecalciferol (calcitriol), care este metabolitul cel mai activ, cel mai bine studiat, cu rol decisiv în metabolismul Ca-P, fiind considerat un hormon

activ. Acest metabolit, împreună cu parathormonul (PTH) și tireocalcitonina, formează sistemul hormonal de reglare a metabolismului fosfo-calcic în întregul organism uman, promovând mineralizarea osoasă, creșterea și remodelarea osoasă, prevenind tetania hipocalcemică. Enzima 1 $\alpha$ -hidroxilaza este reglată de PTH și hipofosfatemie și inhibată de hiperfosfatemie și 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Producția renală de 1,25(OH)<sub>2</sub>D amplifică efectele PTH de reducere a concentrației de fosfat circulant (probabil și a concentrației intracelulare renale).

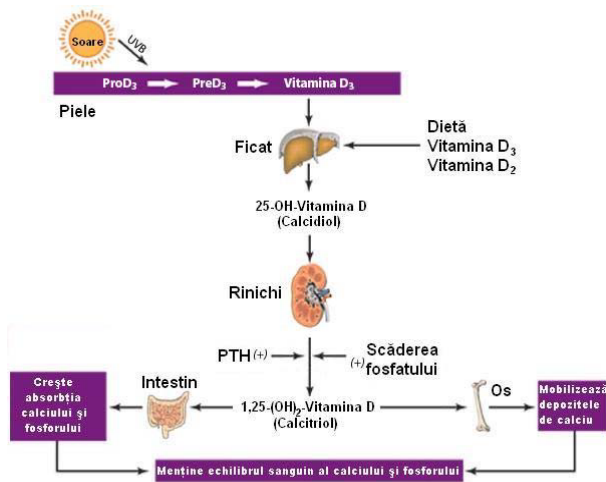


Fig. 1. Metabolismul vitaminei D.

Ațiunea biologică a vitaminei D este mediată de receptorii pentru vitamina D (VDR), care sunt exprimați în intestin, rinichi, os, mușchi. Receptori specifici pentru calcitriol și alți metaboliți activi ai vitaminei D posedă aproape toate țesuturile și celulele corpului, aceasta însemnând că vitamina D este un reglator universal al sistemelor enzimatice intracelulare (receptori în piele, sânge, hipofiză, pancreas, gonade, monocite, limfocitele T și B ș.a.). Atât compoziția minerală a osului (densitatea osoasă), cât și metabolismul vitaminei D depind de relația dintre factorii genetici și cei de mediu.

#### Mecanismul de acțiune a vitaminei D

Rolul fiziologic al metabolitului activ al vitaminei D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D este realizat prin acțiunea sa asupra organelor și proceselor „țintă”: intestin, rinichi, țesutul osos, mușchi, glanda paratiroidă, glanda tiroidă, metabolismul celular și imunitatea celulară.

**Intestin:** determină sinteza unei proteine specifice, numită *calcium binding protein – CaBP*, care leagă, transportă activ Ca în celulele duodenale și jejunale spre sânge; crește absorbția intestinală a fosforului prin intermediul *specific phosphate-carrier*; participă la sinteza fosfatazei alcaline, a ATP-azei sensibile la Ca<sup>++</sup> ionizat. Astfel, carența vitaminei D are drept consecință stoparea absorbției active a Ca, hipocalcemia și

dereglarea mineralizării scheletului, fapt ce tocmai definește rahitismul carential la copil.

**Țesutul osos:** asigură mineralizarea osoasă prin concentrații optime ale Ca, P, Mg, citraților în sânge, prin diferențierea osteoblaștilor. Asigură creșterea scheletului prin modelarea depunerilor de Ca, prin acțiuni directe asupra osteocitelor. Determină mobilizarea Ca din țesutul osos, realizată de către parathormon, dar prin acțiunea „permisivă” a vitaminei D.

**Rinichi:** crește reabsorbția tubulară de Ca, P, aminoacizi, reducând astfel calciuria, fosfaturia și aminoaciduria.

**Mușchii** determină concentrații normale musculare de ATP și fosfați, asigură sinteza de proteine musculare și ATP în miocite, jucând astfel un rol important în menținerea tonusului muscular și asigurarea unei forțe de contracție musculară normală.

**Glanda paratiroidă** are rol de control al sintezei și excreției de PTH. Funcția ei finală este de a menține o calcemie constantă. Deci, la o hipocalcemie crește secreția PTH, este stimulată formarea de 1,25(OH)<sub>2</sub>D care, la rândul său, conduce la sporirea absorbției intestinale de Ca. În lipsa vitaminei D, PTH conduce la creșterea reabsorbției Ca în rinichi, mărește excreția de fosfați; la fel, pentru a menține o calcemie normală, are loc demineralizarea osului.

**Glanda tiroidă.** Rolul tireocalcitoninei este reglarea metabolismului Ca prin inhibarea absorbției intestinale de Ca și depunerea lui în oase.

**Metabolismul celular** acționează asupra ciclului Krebs (acizilor tricarboxilici), micșorând oxidarea acidului citric și mărinnd concentrația de acid citric în sânge și țesuturi, inclusiv în os; participă la formarea complexilor solubili de Ca<sup>++</sup> și a citraților în sânge.

Astfel, reglarea metabolismului fosfocalcic se realizează prin:

- 1,25(OH)<sub>2</sub>D care modulează absorbția Ca și P la nivel intestinal;
- PTH controlează în principal excreția Ca și P la nivelul rinichiului, dar și resorbția Ca din os;
- Calcitonina controlează ritmul lizei osoase și deci rata eliberării și depunerii Ca și P la nivelul rezervorului scheletic.

#### Etiologia rahitismului

Principala cauză a rahitismului este *carența de vitamina D, asociată cu deficitul de calciu și fosfați*. Factorii determinanți ai carenței cronice de vitamină D sunt:

- deficitul de producție endogenă a vitaminei D<sub>3</sub> în piele;
- insuficiența de aport exogen alimentar al vitaminei D;
- deficitul de absorbție intestinală a vitaminei D, calciului și fosforului;
- dereglarea metabolismului endogen al vitaminei D;

• necorelarea temporară dintre aportul minimal și necesitățile sporite ale organismului în creștere.

Alte cauze ale carențidei de vitamina D: deficitul congenital de vitamina D, scăderea 25-hidroxilazei hepatice, boala renală cronică, cauze genetice. Cauze ale deficitului de calciu și fosfor frecvente sunt: aportul alimentar redus, prematuritatea, malabsorbția intestinală, antacidele care conțin aluminiu.

Carența de vitamina D apare mai frecvent la copilul mic din cauza unei combinații de aport alimentar scăzut și

sinteză cutanată insuficientă. Transportul transplacentar de vitamina D către făt are loc în trimestrul 3 de sarcină, rezervele fiind suficiente pentru primele 2 luni de viață. Rahitismul asociat cu deficiență de vitamina D apare de obicei între 6 și 24 de luni, rahitismul asociat cu aport insuficient de calciu apare de obicei la copiii mai mari, când alăptarea se oprește; la adolescenți rahitismul are drept cauze deficitul de vitamina D, aportul scăzut de calciu și/sau de fosfor.

<b>Etiologia rahitismului</b>
<p><b>Deficitul de vitamina D:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deficitul de producție endogenă a vitaminei D în piele;</li> <li>• insuficiența de aport alimentar al vitaminei D;</li> <li>• deficitul de absorbție intestinală a vitaminei D;</li> <li>• dereglarea metabolismului endogen al vitaminei D;</li> <li>• deficitul congenital de vitamina D;</li> <li>• scăderea 25-hidroxilazei hepatice;</li> <li>• boala renală cronică.</li> </ul> <p>Totodată esența carenței de vitamină D trebuie corelată cu multitudinea de factori favorizanți, inclusiv genetici, cu aportul alimentar și raportul Ca/P care influențează absorbția.</p>
<p><b>Deficitul de calciu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aportul alimentar redus;</li> <li>• prematuritatea;</li> <li>• malabsorbția intestinală;</li> <li>• inhibitori alimentari ai calciului.</li> </ul>
<p><b>Deficitul de fosfor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aportul alimentar redus;</li> <li>• prematuritatea;</li> <li>• malabsorbția intestinală;</li> <li>• antacidele care conțin aluminiu.</li> </ul>
<p><b>Afecțiuni renale cu pierdere crescută de calciu, fosfor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rahitismul hipofosfatemice X-lincate</li> <li>• Rahitismul hipofosfatemice autozomal-dominant, autozomal-recesiv</li> <li>• Rahitismul hipofosfatemice ereditare cu hipercalciurie</li> <li>• Supraproducția factorului de creștere a fibroblastelor-23</li> <li>• Sindromul McCune-Albright</li> <li>• Neurofibromatoza</li> <li>• Sindromul Fanconi</li> <li>• Acidoza tubulară renală distală</li> </ul>

Totodată esența carenței de vitamină D trebuie corelată cu multitudinea de factori favorizanți, inclusiv genetici, cu aportul alimentar și raportul Ca/P care influențează absorbția.

**Factori favorizanți (factori de risc) ai rahitismului.** Acest grup include: factorii materni, de mediu, din partea copilului.

**Factori de risc materni** (prin rezerve insuficiente prenatale de vitamina D)

- Predispoziție familială (rahitism familial), vârsta mamei sub 17 ani sau peste 40 de ani.
- Regim alimentar neechilibrat în sarcină și lactație, regim vegetarian (conținut scăzut de vitamina D și calciu).
- Expunere insuficientă la raze ultraviolete (regim de viață în interior, dizabilitatea, poluarea, sezonul, latitudinea).
- Insuficiența fetoplacentară.
- Multiparitate.
- Lipsa (insuficiența) profilaxiei antenatale.
- Afecțiuni ale sistemului cardiovascular, digestiv, endocrin, renal.
- Terapie cu anticonvulsivante, antibacteriene de durată.
- Gravidele care se află în mediu nociv, au deprinderi nocive (fumat, alcoolism, droguri etc.).

#### **Factori de risc din partea copilului**

- Deficitul de vitamina D secundar deficitului matern.
- Lipsa suplimentării cu vitamina D.
- Nou-născuții prematuri, dismaturi, gemelari; făt macrosom; sexul masculin.
- Creșterea rapidă, viguroasă a copilului mic cu remodelarea/renovarea permanentă a oaselor.
- Hipodinamia (înfășarea); hiperpigmentația pielii.
- Copii născuți toamna-iarna; lipsa expunerii la soare; factori sociali, sărăcia, malnutriția.
- Copilul frecvent bolnav, alte maladii ale sugarului.

#### **Factori etiologici exogeni**

##### **Factori de mediu, însorire insuficientă.**

- Zona geografică, zona climaterică, sezonul (lunile octombrie-aprilie, când lipsesc raze ultraviolete tip B), altitudinea, ora zilei de expunere la soare.
- Unele obiceiuri naționale, condițiile de trai (camere întunecate, acoperirea feței copilului, expunerea la soare în primele luni de viață este redusă, de asemenea, în anotimpul rece).
- Poluarea atmosferei (norii de praf blochează razele ultraviolete tip B). În condițiile climaterice ale Moldovei cu perioade reduse ale sezonului cald, propice pentru expunerea copilului la soare, este necesară o suplimentare a aportului de vitamina D.

#### **Factori nutriționali**

Necesarul fiziologic minim recomandat de vitamina D este de 400 UI/zi (10 mcg) pentru copii de 0-12 luni, 600 UI/zi (15 mcg) pentru copii de 1-18 ani. Aportul exogen alimentar de vitamină D asigură doar circa 20% din necesitate. Laptele, alimentul de bază al sugarului, este sărac în vitamină D: laptele matern conține 12-60 UI/litru, laptele de vaci 10-20 UI/litru, iar gălbenușul de ou 20-50 UI. Vitamina D din laptele uman are o biodisponibilitate maximă datorită conținutului crescut de lactoză care permite o mai bună absorbție

a vitaminei D, dar și un raport optim Ca/P. Cauze de aport alimentar insuficient de vitamină D: nutriție prelungită preponderent lactotrofă; lipsa diversificării sau diversificare incorectă; alimentație artificială cu produse neadaptate; exces de făinoase, regim vegetarian; intoleranță la lactoză, alimentație parenterală totală. Actualmente se discută mult despre rahitismul alimentar (*nutritional rickets*), caracteristic copilului după 2 ani, determinat de deficitul de calciu în alimentație, frecvent în țările subdezvoltate.

#### **Factori iatrogeni**

Copiii supuși unui tratament îndelungat cu corticosteroizi, anticonvulsivante, diuretice, antacide, laxative, antituberculoase, antiretrovirale, antifungice induc rahitism prin sinteza redusă sau degradarea crescută a 25(OH)D sau a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, accelerarea metabolismului hepatic al vitaminei D, alterarea matricei proteice osoase, inhibă absorbția intestinală de Ca și P, blochează 1-hidroxilarea hepatică.

#### **Factori etiologici endogeni**

*Dereglarea absorbției intestinale a vitaminei D este condiționată de:* sindroamele de malabsorbție intestinală (fibroza chistică, boala celiacă, afecțiuni ale pancreasului, limfangiectazia intestinală), disfuncții biliare și boli colestatice hepatice (absența sărurilor biliare), boli cronice inflamatorii intestinale, rezecție intestinală, diareea cronică (toate afectează metabolismul și absorbția vitaminei D, Ca, P). Afecțiuni care împiedică hidroxilarea vitaminei D: boli cronice hepatice și renale.

#### **Alți factori care afectează statusul vitaminei D.**

Persoanele obeze au un nivel seric scăzut de 25(OH)D din mai multe motive: hipodinamie, expunere insuficientă la soare, scăderea biodisponibilității vitaminei D din surse cutanate și dietetice, depozitarea vitaminei D în țesutul adipos, modificări în sistemul endocrin. Adolescenții au necesități mai mari de vitamina D, calciu datorită creșterii rapide a scheletului în perioada pubertății și prezintă un risc mare de deficiență de vitamina D. Oamenii în vârstă sunt expuși deficitului de vitamina D datorită sintezei cutanate care scade cu vârsta, dar și capacității rinichilor de a transforma vitamina D în forma activă.

#### **Cauzele posibile ale menținerii prevalenței crescute a rahitismului carential**

- Lipsa profilaxiei specifice cu vitamina D.
- Profilaxia incorectă, incompletă cu vitamina D.
- Renunțarea la profilaxia cu vitamina D după vârsta de 12 luni.
- Variații individuale ale nevoilor de vitamină D și neadaptarea dozei profilactice la acestea.
- Menținerea dozelor profilactice de vitamină D la apariția semnelor clinice de rahitism.

- Însorire insuficientă, grad crescut de poluare a atmosferei.

### Fiziopatologia rahitismului

Sub influența vitaminei D se află procesele de preluare, menținere a concentrațiilor și livrare a Ca<sup>++</sup> și P<sup>++</sup> necesari calcificării. În absența vitaminei D se desfășoară normal doar procesele independente de vitamina D (sinteza matricei osoase organice), cu acumulare în exces de matrice osoasă necalcificată (țesut osteoid) – aspect histologic caracteristic rahitismului. Carența de vitamina D (endogenă sau exogenă) determină scăderea absorbției intestinale a calciului, rezultând hipocalcemie. Întrucât calcemia este o constantă homeostatică strict reglată, intervin mecanismele de menținere a calcemiei la nivel normal. Hipocalcemia stimulează secreția de PTH (hiperparatiroidism secundar) cu următoarele consecințe (îndreptate să corecteze hipocalcemia): stimulează absorbția de Ca în intestin; stimulează activitatea enzimei 1 $\alpha$ -hidroxilază renală și crește sinteza de 1,25(OH)<sub>2</sub>D; la nivel renal crește reabsorbția de Ca, dar și excreția de P (fosfaturie); la nivelul osului determină mobilizarea Ca din oase, stimularea activității osteoclastelor, osteoblastelor (crește FAL), rezultând mineralizarea insuficientă a structurilor cartilajinoase ale oaselor, formarea exuberantă de țesut osteoid insuficient mineralizat, oasele își pierd rigiditatea. În consecință, calcemia se menține normală sau la limita inferioară (în stadii avansate de hipovitaminoză D apare o hipocalcemie severă). Creșterea secreției de PTH, deși parțial eficientă în atenuarea hipocalcemiei, duce la pierderi urinare de fosfat prin scăderea reabsorbției tubulare renale, favorizând hipofosfatemia. Hipofosfatemia generalizată afectează și mai mult zonele de creștere ale oaselor, de asemenea, produce slăbiciune musculară, sensibilitate și durere. La etapa următoare, se dezvoltă și hipocalcemia.

Țesutul osos are 2 componente de bază: o matrice proteică formată din colagen și substanța minerală osoasă, Ca și P fiind cele mai importante componente. Depunerea de calciu și fosfor se face inițial sub formă de fosfați de Ca, aceștia mai apoi transformându-se în hidroxiapatită. Anume formarea și depunerea hidroxiapatitei în matricea proteică a oaselor în creștere este dereglată în rahitism. Ca rezultat al hipocalcemiei și hipofosfatemiei se produce un deficit de osificare (mineralizare) a matricei osoase, însoțit de mărirea cantității de matrice proteică osoasă necalcificată – așa-numitul țesut osteoid necalcificat, care are o rezistență mecanică redusă. Astfel, rahitismul reprezintă o afecțiune a cartilajului de creștere caracterizată prin scăderea osificării encondrale la nivelul cartilajului de creștere și apoptoza condrocitelor, având drept consecințe deformările osoase la solicitări statice și dinamice, extremitățile distale se lățesc, pot apărea fracturi, erupția dentară întârziată, hipoplazia smalțului dentar, evazarea rebordului costal.

Hiperplazia țesutului osteoid are ca efect apariția mătăniilor, îngroșărilor osoase etc.

*Osteomalacia* – lipsa mineralizării sau demineralizarea oaselor deja formate, caracteristică pentru perioada de vârstă în care creșterea osului s-a încheiat; se manifestă prin dureri osoase, dificultăți demers, risc crescut de fracturi.

Implicarea osoasă în rahitism este simetrică (cu excepția craniului) și nedureroasă, predomină la nivelul regiunilor în creștere (metafizele oaselor lungi); determină afectarea craniului și toracelui în primul an de viață și afectarea oaselor lungi, coloanei vertebrale, bazinului după vârsta de un an. Deficitul de vitamină D conduce la micșorarea nivelului acidului citric în sânge, care în limite normale participă activ la procesul de mineralizare osoasă. Inhibiția reabsorbției bicarbonatului la nivelul tubului contort proximal determină o alcalinizare a urinei, reducerea concentrației de bicarbonat seric și de acidoză metabolică. Are loc dereglarea metabolismelor lipidic, proteic și glucidic. Drept consecință a hipofosfatemiei, dereglării metabolismului, acidozei are loc diminuarea bruscă a sintezei ATP-ului, care reprezintă sursa principală de energie celulară, ceea ce conduce la dereglări și mai severe de metabolism proteico-glucidic (astfel se încheie cercul vicios). *Hipocalcemia* este cauza modificării raporturilor ionice în sectorul extracelular, de care depinde excitabilitatea neuromusculară (apariția tetaniei rahitogene). Ca rezultat al acidozei și concentrației scăzute de ATP se dezvoltă hipopotasemia, apar slăbiciunile musculare, dereglările metabolice (anemia, malnutriția etc.).

**Necesarul de vitamina D** se exprimă în unități internaționale (UI) sau micrograme (1 mcg = 40 UI). Necesarul zilnic de vitamina D este situat între 400-800 UI (în regiunile însorite) și 1000-1200 UI (în regiunile reci).

**Recomandările Societății de Endocrinologie SUA, 2011:** copiii până la 1 an necesită cel puțin 400 UI (10 mcg)/zi de vitamina D, copiii mai mari de 1 an – 600 UI/zi, gravidele și mamele care alăptează au nevoie de un minim de 600 UI/zi de vitamina D; maxim – 1500 UI/zi. Copiii obezi, copiii supuși tratamentului cronic cu anticonvulsivante, glucocorticoizi, antifungice, medicamente pentru SIDA au nevoie de 2-3 ori mai multă vitamină D.

### Clasificarea rahitismului

(Se face în corelație cu proveniența insuficienței de vitamină D, cu perioada procesului, gradul severității și răspunsul terapeutic)

**1. Rahitismul vitamino-D-sensibil** (rahitism carențial, nutrițional, deficit de vitamină D):

- răspunde favorabil (clinic, radiologic, biochimic) la doze mici-moderate de vitamină D;

- vindecarea în câteva săptămâni (6-8) după administrarea dozei terapeutice de vitamina D;
- nu apar recăderi dacă postterapeutic se acoperă necesarul de 400-600 UI/zi de vitamina D.

## 2. Rahitismul vitamino-D- dependent tip I, II.

### 3. Rahitismul vitamino-D-rezistent:

- se ameliorează sau se vindecă doar cu doze foarte mari de vitamina D (zeci de mii UI/zi);
- necesită terapie de durată (până la câțiva ani);
- acoperirea dozelor profilactice de vitamina D nu este suficientă pentru a împiedica recidivele.

### 4. Rahitismul secundar.

#### Clasificarea rahitismului carential, vitamino-D-sensibil

Caracterul evoluției	Grade de severitate	Perioada bolii
1. Acută 2. Subacută 3. Recidivantă	I. Ușor II. Mediu III. Grav	1. Debut 2. Stare 3. Reconvenșență 4. Sechelară

#### Manifestări clinice în rahitism

Pornind de la cauzele etiologice ale rahitismului, anamneza urmează să precizeze alimentația în sarcină, administrarea vitaminei D în trimestrul 3 de sarcină, istoricul alimentar al copilului, subliniind atât aportul de vitamina D, cât și de calciu. Majoritatea copiilor din țările industrializate primesc vitamina D din lapte fortificat cu vitamina D, alte produse alimentare fortificate, din suplimente cu vitamine.

Un alt aspect important este sinteza cutanată de vitamina D mediată de expunerea la soare. Se va preciza timpul petrecut afară, utilizarea cremelor de protecție solară, îmbrăcăminte, dacă există motive cultural-religioase pentru acoperirea pielii. Expunerea la soare este mică în primele luni de viață, posibilitatea de sinteză cutanată a vitaminei D este limitată în lunile sezonului rece al anului, poluarea atmosferică diminuează sinteza cutanată a vitaminei D. Copiii cu o pigmentare intensă a pielii prezintă un risc crescut de deficiență de vitamina D, din cauza scăderii sintezei cutanate.

**Factori de risc materni.** La naștere, rezervele în vitamina D sunt dependente de rezervele materne, mai ales în cursul ultimului trimestru de sarcină. În absența prevenției, majoritatea gravidelor au rezerve scăzute în vitamina D. Nou-născuții lor se nasc cu o rezervă de vitamina D foarte scăzută și sunt în situația carentei de vitamina D fie de la naștere, fie foarte rapid în primele luni. Conținutul de vitamina D al laptelui matern este scăzut și nu acoperă nevoile cotidiene ale sugarilor.

Istoricul familial este important, având în vedere numărul mare de cauze genetice ale rahitismului. Se va preciza

orice boală osoasă în familie, deformația picioarelor, dificultățile de mers, statura mică inexplicabilă, istoricul de moarte neexplicată în perioada copil mic, poliuria, atelectaziile pulmonare, alopecia inexplicabilă.

Anamneza va mai preciza hipodinamia, medicamentele, infecțiile frecvente, excesul de făinoase, fibre alimentare care pot interfera cu absorbția calciului, altele.

**Date clinice generale.** Debutul bolii poate fi la orice vârstă, primele semne ale bolii apar la 4-8 săptămâni de viață. De obicei, la prematuri, la sugari alimentați natural debutul survine la 3-4 luni, iar în carente cornice - la 3-6 luni. Debutul este insidios, nespecific, apare treptat, pe fond de stare generală bună, având trei grupe de semne clinice: *dereglări neurovegetative, dereglări metabolice, dereglări osoase*. Leziunile osoase în rahitism sunt simetrice și nedureroase, se instalează tardiv - la 3-6 luni de la debut. Predomină afectarea zonelor de creștere rapidă (metafizele oaselor lungi). Apariția timpurie a semnelor osoase denotă o gravitate mai mare. Localizarea semnelor osoase este succesivă: cutia craniană la sugar sub 3 luni, toracele la sugar de 3-6 luni, oasele lungi la sugar de peste 6-12 luni, coloana vertebrală, bazinul la copilul mai mare, la adolescent.

#### Perioada de debut în rahitism

Primele semne clinice (*semnele de alarmă*) apar între lunile 1 și 2 după naștere. Sunt determinate de hipocalcemie tranzitorie, dereglări metabolice (acidoză), fosfataze alcaline sporite, hipofosfatemie cu reducerea sintezei ATP. Semnele au la bază manifestări generale și neurovegetative (tabelul 1).

**Tabelul 1. Tabloul clinic al perioadei de debut (de la 1 lună până la 3-4 luni) al rahitismului.**

Semne generale	Întârzierea creșterii ponderale, apetit capricios, copil apatic, plângăreț.
----------------	---

<b>SNC și vegetativ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperexcitabilitate neuromusculară: iritabilitate, agitație, tresăriri spontane sau la lumină/zgomote, tremurături ale extremităților, somn redus și modificarea regimului somn-veghe, copilul pare speriat, are reflexul Moro spontan.</li> </ul>
<b>Piele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transpirații profuze (caracter acid) în somn, la alăptare – pe față, frunte, cefalic.</li> <li>• Paloare, piele umedă, turgor scăzut, dermografism roșu stabil, intertrigou persistent. Freacă capul de pernă, alopecie occipitală.</li> </ul>
<b>Mușchi</b>	Hipotonie musculară (în special proximală), întârzie achizițiile motorii și/sau regresul celor prezente, abdomen proeminent (de broscuță). „Constipație” cu scaun moale.
<b>Oase</b>	Fontanela larg deschisă cu borduri moi, occipit aplatizat, poate fi craniotabes (rar).
<b>Altele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiporexie. Sensibilitate crescută la infecții. Hepatosplenomegalie. Dispnee moderată. Stridor, rar laringospasm, hipocalcemie cu convulsii.</li> </ul>
<b>Paraclinic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calciul seric normal sau ușor scăzut (hipocalcemie tranzitorie). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosforul seric normal.</li> <li>• Fosfataza alcalină crescută.</li> <li>• Acidoza metabolică.</li> </ul> </li> <li>• Nivel PTH normal sau ușor crescut. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel scăzut de 25 (OH)D.</li> <li>• Urina cu miros acid, fosfaturie.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Radiologic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect osos normal.</li> </ul>
<b>Atenție: capcane de diagnostic!</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatie perinatală, sindrom mioton, hiperexcitabilitate. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensiune intracraniană.</li> <li>• Sindrom de retard motor.</li> </ul> </li> <li>• Dismicrobism intestinal (constipație).</li> <li>• Calciul seric normal. Atenție - nu exclude rahitismul! (Vezi Fiziopatologie.)</li> </ul>



**Fig. 2.** Cap turtit (plagiocefalie). Cap pătrat, macrocranie. Alopecie occipitală.

### Rahitism florid, perioada de stare

Procesul patologic avansează, semnele clinice de debut se păstrează și se accentuează. La etapa dată au loc diminuări de Ca, P, Mg serice, cresc vădit acidoza, fosfataza alcalină, PTH. Apar semnele caracteristice de osteomalacie (deminerizarea osului), hiperplazia țesutului osteoid, osteoporoza,

semne neuromusculare, ligamentare, anemie. Manifestările clinice sunt în dependență de gravitatea maladiei și de evoluție (tabelul 2).



Tabelul 2. Tabloul clinic al rahitismului florid, perioada de stare.

<b>Semne generale</b>	Întârzierea creșterii ponderale, copil apatic, plângăreț.
<b>SNC și vegetativ</b>	Hiperexcitabilitate neuromusculară, iritabilitate, convulsii, spasm carpopedal, laringospasm. Transpirații profuse. Retard psihosomatic, labilitate emoțională.
<b>Mușchi</b>	Hipotonie musculară difuză și slăbiciune musculară, constipație. Crampe musculare. Întârzierea și/sau regresul achizițiilor motorii (susținerea capului, statul în șezut, mersul). Abdomen mare – hipoton, de „broscuță”, hernie ombilicală. Hiperlaxitate ligamentară (picioare de balerină). Pareza diafragmei, dereglări respiratorii. Cardiomiopatie dilatativă hipocalcemică.
<b>Craniu</b>	<i>Craniotabes occipito-parietal</i> , înmuierea oaselor calotei craniului, care la presiune digitală dă impresiade folie de celuloid sau de „minge de ping-pong” (necesită diferențierea de <i>osteogeneza imperfecta</i> , hidrocefalie, sifilis congenital). Aplatizarea oaselor occipitale, parietale – <i>plagiocefalie</i> (craniu asimetric, turtit occipital sau lateral). Proeminența boselor parietale, frontale (bombări simetrice) cu aspect de „cap pătrat, frunte olimpiană, macrocranie” (atenție la erori de diagnostic - hipertensiune intracraniană, hidrocefalie). Fontanela anterioară larg deschisă, persistă mult, suturile pot fi anormal de largi.
<b>Torace</b>	<i>Mătănii condro-costale</i> : nodozități (îngroșări) palpabile, uneori vizibile la nivelul joncțiunii condrocostale sub formă de linie oblică – la baza toracelui datorită dezvoltării țesutului osteoid. Torace deformat: applatizare anteroposterioară; torace lărgit la baze (formă de clopot) cu șanț submamar Harrison, rezultat din retracția toracică la nivelul de inserție a diafragmei; Stern înfundat „de cizmar”; stern proeminent „de porumbel” („în carenă”). Deformări ale claviculelor; rar – fracturi spontane ale coastelor. Infecții respiratorii frecvente, atelectazii.
<b>Deformări ale membrilor</b>	„Brățări rahitice” – tumefieri vizibile sau palpabile epifizare-metafizare la partea distală a antebrațului, gambelor (aspect de maleolă dublă) prin exces de țesut osteoid demineralizat. Deformări ale diafizelor – apar în primele 6 luni de viață (sub efectul tracțiunilor musculare), se accentuează la începerea mersului: „ <i>genu valgum</i> ” – genunchi apropiați, picioare în X; „ <i>genu varum</i> ” – picioare în paranteză, curbate; membră inferioară arcuite înspre partea posterioară ( <i>genu recurbatum</i> ). Fracturi spontane indolore de tip lemn verde, frecvent fibulă, radius; Dureri osoase (dureri în picioare).
<b>Deformări ale coloanei vertebrale, bazinului</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cifoză dorsală superioară sau inferioară, cifoză dorsolombară; scolioză, cifoscolioză, hiperlordoză.</li> <li>• Bazin îngustat, turtit.</li> <li>• „<i>Coxa vara</i>” cu dereglări de mers (articulație coxofemurală).</li> </ul>
<b>Afecțiuni dentare</b>	Afecțiuni dentare: apariție întârziată (fără incisivi la 10 luni, fără molari la 18 luni), distrofii dentare la copil mare și la adult, fragilitate dentară, carii precoce, anomalii ale smalțului dentar.

<b>Alte semne non-osoase</b>	<p>Dureri osoase (dureri în picioare).  Tetania sau convulsii hipocalcemice.  Cardiomiopatie dilatativă hipocalcemică.  Hipotonie musculară difuză, dezvoltarea motorie întârziată, tulburări de mers prin slăbiciuni musculare proximale („mers de rață”).  Întârzierea în creștere staturo-ponderală, letargie, iritabilitate.  Predispoziție la infecții respiratorii.  Paliditate (anemie), splenomegalie și hepatomegalie.</p>
<b>Paraclinic</b>	<p>Calciul seric normal (datorat mobilizării calciului din oase sub acțiunea PTH) sau hipocalcemie.  Hipofosfatemie evidentă.  Acidoză. FA crescute. PTH crescut.  Nivel vădit scăzut de 25 (OH)D.  Urina: fosfaturie, aminoacidurie, nivelul crescut de bicarbonați.  Anemie.</p>
<b>Radiologic</b>	<p>Articulația pumnului sau a gambei, semne caracteristice.</p>
<b>Atenție: capcane de diagnostic!</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatie perinatală, sindrom mioton, hiperexcitabilitate. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensiune intracraniană.</li> <li>• Sindrom de retard motor.</li> </ul> </li> <li>• Dismicrobism intestinal (constipație).</li> <li>• Calciul seric normal. Atenție - nu exclude rahitismul! (Vezi Fiziopatologie.)</li> </ul>

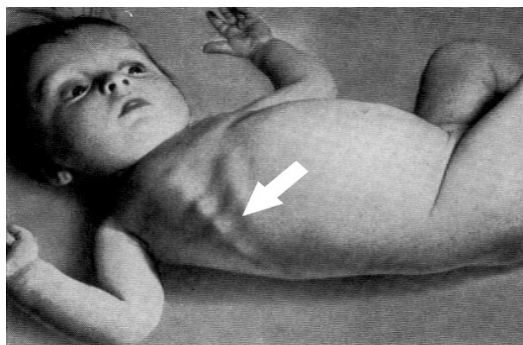


Fig. 3. Mătănii costale.



Brățări rahitice.

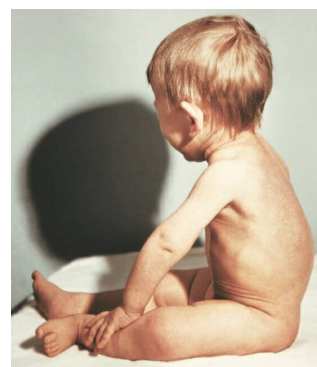


Fig. 4. Deformări ale diafizelor: membre inferioare arcuite, „genu valgum”, „genu varum”.  
Deformări ale coloanei vertebrale.

**Rahitism, perioada de reconvalescență:** ameliorarea semnelor clinice generale, normalizarea somnului, tonusului muscular. Modificări osoase vizibile. Biochimic: hipocalcemie pe baza depozitării intensive în oase; fosfataze alcaline crescute. Radiologic: remineralizarea osului.

**Rahitism, perioada sechelară:** anemie deficitară, deformări osoase – se conturează către vârsta de 2-3 ani, hipoplazia smalțului dentar, schimbarea ordinii de erupție a dinților, retard staturo-ponderal în forme severe, vindecare radiologică.

#### **Rahitism carențial forma ușoară (gradul I)**

• Tabloul clinic corespunde cu manifestările perioadei de debut al rahitismului.

- Predomină semnele de hiperexcitabilitate neuro-musculară.
  - Alopecie occipitală.
  - Flexibilitate crescută a bordurilor fontanei mari.
  - Proeminență ușoară a boselor frontale, parietale.
- Rareori – craniotabes.

- Hipotonie musculară moderată.
- Evoluție, de obicei, acută.

#### **Rahitism carențial forma medie-gravă (gradul II)**

• Semne clinice exprimate de hiperexcitabilitate neuromusculară.

• Semne osoase de osteomalacie, osteoporoză, hiperplazie a țesutului osteoid. Sunt afectate 2-3 regiuni ale scheletului.

- Semne de hipotonie musculară difuză.
- Afectarea organelor interne: anemie, hepatosplenomegalie, dereglări respiratorii și intestinale.
- Retard psihomotor moderat.
- Biochimic: acidoză, hipofosfatemie, hipomagnezemie, hipocalcemie.

- Radiologic: osteoporoză.

#### **Rahitism forma gravă (gradul III)**

• Semne clinice pronunțate de afectare a SNC, SN vegetativ.

- Deformări osoase pronunțate.
- Afectarea organelor interne: pneumonii recidivante, disfuncție intestinală cronică, hepatosplenomegalie marcată, anemie severă.

- Retard ponderal, retard statural.
- Retard psihomotor.

- Semne radiologice accentuate.

#### **Rahitism carențial evoluție acută**

• Caracteristic pentru copii născuți la termen, dar cu masa mare la naștere, paratrofie.

- Apariția semnelor în primele 6 luni de viață.

• Predomină semne clinice de afectare a SNC și vegetativ, a pielii, de afectare musculară. Evoluția rapidă a semnelor clinice, durata perioadei de debut este mică.

• Afectarea osoasă – preponderent tip osteomalacie (craniotabes, flexibilitatea bordurilor fontanei mari, aplatizare occipitală).

#### **Rahitism carențial evoluție subacută**

• Debutul maladiei este mai tardiv – după 6 luni.

• Semne clinice generale au debut și evoluție insidioasă, latentă.

• Caracteristic pentru prematuri, dismaturi, gemelari, copii cu tulburări de nutriție, cu diaree cronică, profilaxie insuficientă cu vitamina D.

• Semne osoase – predomină hiperplazia țesutului osteoid: deformarea craniului, mătăniile costale, brățări rahitice.

**Rahitismul la prematuri.** Rahitismul la sugarii cu greutate mică la naștere a devenit o problemă semnificativă, deoarece rata de supraviețuire a acestui grup de sugari a crescut. Transferul de calciu, fosfor, vitamina D de la mamă la făt are loc maximal în trimestrul trei de sarcină. Nașterea prematură întrerupe acest proces, iar aportul alimentar este insuficient pentru a susține mineralizarea scheletului în creștere rapidă. În plus, sistemele de organe și sistemele enzimatice sunt imature; biodisponibilitatea nutrienților, la fel, este scăzută la acești sugari. Riscul este cu atât mai mare cu cât vârsta gestațională și greutatea la naștere sunt mai mici. Alți factori de risc includ icterul colestatic, alimentația parenterală prelungită, utilizarea formulelor lactate de soia, utilizarea unor medicamente ca diuretice, corticosteroizi, unele antibiotice. Astfel, rahitismul la prematuri atinge o prevalență de 37-44%.

**Manifestări clinice.** Rahitismul la prematuri apare între lunile 1-4 după naștere. Copiii vor prezenta fracturi nontraumatice ale picioarelor, brațelor și coastelor, fără simptome clinice. Frecvent sugarii prezintă tulburări respiratorii din cauza dezvoltării plămânului rahitic. Semnele clinice de afectare osoasă sunt similare cu cele ale copiilor născuți la termen (tabelul 2). Totuși, majoritatea sugarilor prematuri cu rahitism nu au manifestări clinice clasice, iar diagnosticul se bazează pe descoperirile radiologice și de laborator.

**Modificări de laborator.** Nivelul seric de fosfor este scăzut din cauza aportului inadecvat. Reabsorbția renală de fosfor se menține. Majoritatea sugarilor au nivel normal de 25(OH)D, cu excepția cazurilor în care a existat un aport inadecvat sau o absorbție scăzută. Hipofosfatemia stimulează 1 $\alpha$ -hidroxilază renală, astfel încât nivelul de 1,25(OH)<sub>2</sub>D este crescut sau normal. Aceste niveluri crescute de calcitriol pot contribui la demineralizarea osoasă, deoarece 1,25(OH)<sub>2</sub>D stimulează resorbția osoasă. Nivelul calciului seric este scăzut, normal sau crescut, iar pacienții au adesea hipercalciurie.

Hipercalcemia și hipercalciuria sunt secundare absorbției intestinale crescute de calciu și resorbției osoase, cauzate de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  și de incapacitatea de depozitare a calciului în oasea urmare a hipofosfatemiei. Astfel, în condițiile unui aport inadecvat de calciu și fosfor, deficiența de fosfor este mai mare. Nivelul de fosfatază alcalină (FA) este adesea crescut, dar mulți sugari prematuri cu rahitism au valori normale în ciuda bolii active. Astfel niciun test sangvin nu are sensibilitate de 100% pentru diagnosticul rahitismului la prematuri. Diagnosticul trebuie suspectat la sugarii cu FA >5-6 ori față de limita normală sau fosforul seric <5,6 mg/dL. Diagnosticul este confirmat de modificările tipice radiologice ale rahitismului (radiografia articulațiilor, a gleznei). Pe radiografia oaselor lungi ale membrilor pot fi vizibile fracturi, pe radiografia toracică – mătâni costale. Pe radiograme nu poate fi determinată demineralizarea precoce a oaselor, deoarece modificările sunt evidente doar la o reducere > 20-30% a conținutului mineral osos.

**Diagnostic.** Deoarece majoritatea sugarilor prematuri nu au manifestări clinice ale rahitismului, se recomandă aprecierea nivelului seric de calciu, fosfor și FA săptămânal, aprecierea periodică a nivelului seric de bicarbonat, deoarece acidoza metabolică determină resorbția oaselor. Se recomandă o radiografie de screening la vârsta de 6-8 săptămâni la sugarii cu risc crescut de rahitism.

**Profilaxia.** Asigurarea cu cantități adecvate de calciu, fosfor și vitamina D scade semnificativ riscul de rahitism la prematuri. Alimentația parenterală prelungită crește riscul de rahitism. La alimentația enterală sugarii prematuri trebuie să primească fie lapte uman îmbogățit cu calciu și fosfor, fie formulă specială pentru prematuri cu nivel mai mare de calciu și fosfor decât formula standard. Formulele de soia trebuie evitate, deoarece există o biodisponibilitate scăzută a calciului și fosforului. Aportul crescut de calciu, fosfor trebuie asigurat până când copilul atinge greutatea de 3-3,5 kg. La fel, toți prematurii trebuie să primească suplimentar 400 UI/zi de vitamina D.

**Tratamentul.** Trebuie asigurat aportul adecvat de calciu, fosfor și vitamina D. Dacă administrarea de minerale a fost bună și nu există dovezi de vindecare, este important să se depășească deficiența de vitamina D prin măsurarea nivelului seric de  $25(\text{OH})\text{D}$ . Măsurarea PTH,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , a calciului și fosforului urinar poate fi utilă în unele cazuri.

**Rahitismul adolescentului** are o frecvență în creștere, prezintă un deficit de Ca (necesarul fiziologic de Ca la această vârstă este de 1200 mg/zi). Semne caracteristice: astenie, hipotonie musculară, oboseală la mers, tulburări de comportament, scăderea randamentului școlar, dureri juxtaarticulare, dureri în oase; deficit de activitate fizică; apar sau se

accentuează deformările osoase, încetinirea creșterii staturale (asemănătoare cu osteomalacia adultului).

#### **Semne asociate rahitismului**

1. Paloare, anemie carențială datorată fibrozei medulare cu pancitopenie.

2. Creșterea susceptibilității la infecții prin anomalii ale sistemului imun.

3. Hepatosplenomegalie (falsă!).

4. Plămân rahitic (bronhomalacia rahitică): ansamblu de modificări anatomice și funcționale rahitogene, care agravează evoluția afecțiunilor respiratorii. Rahitismul intervine prin: deformarea cutiei toracice, hipotonia musculară, tulburări de cinetică respiratorie, bronhomalacia rahitică, rezistența scăzută la infecții. Toate aceste anomalii favorizează apariția și evoluția infecțiilor respiratorii la copil, predispon la tulburări de ventilație, la atelectazii etc.

5. Nanismul rahitic, actualmente întâlnit foarte rar.

#### **Modificări paraclinice în rahitism**

Testele de laborator inițiale la un copil cu rahitism: hemoleucograma, nivelul seric de calciu, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină, hormon paratiroidian (PTH), 25-hidroxitamina D, pH-sangvin. Analiza urinei pentru detectarea glicozuriei, excreția urinară de calciu și fosfor. Anomaliile biochimice în rahitism carențial au o consecutivitate și cuprind trei faze.

**Faza de debut (hiperparatiroidism relativ):** hipocalcemie tranzitorie necompensată, fosforul seric normal sau ușor scăzut, nivel de PTH normal sau puțin crescut, fosfataza alcalină crește ușor, nivel scăzut de  $25(\text{OH})\text{D}$ . Semnele radiologice lipsesc. Este stadiul de rahitism „biochimic”.

**Faza de stare a bolii (hiperparatiroidism secundar efectiv):** activitatea sporită a PTH-ului produce normocalcemie, hipofosfatemie vădită, face raportul Ca la P de 3:1 (norma 2:1); creștere marcată a activității fosfatazei alcaline, nivel de PTH crescut. Nivelurile  $25(\text{OH})\text{D}$  sunt scăzute constant sub 30-20 nmol/l. Analiza de urină: hiperfosfaturie, hiperaminoacidurie, hipocalciurie (reabsorbția Ca maximală). Sunt caracteristice modificări radiologice.

**Faza tardivă, stadiul sever al bolii (hiperparatiroidism inefectiv prin scăderea concentrației Ca osos labil).**

- Hipocalcemie și hipofosfatemie evidente, acidoză metabolică, PTH sporit, FAL foarte crescute. Scădere severă a concentrației plasmatică de  $25(\text{OH})\text{D}$ .

- Hipercalciurie și hiperfosfaturie, hiperaminoacidurie.

Calciul seric nu este un indicator util, valorile calcemiei fiind menținute în limite normale mult timp prin resorbție osoasă determinată de PTH crescut. Hipocalcemia (inclusiv convulsiile) este o manifestare frecventă a deficitului sever de vitamina D la copii mici în perioada de creștere rapidă,

la fel și la adolescenți. Hipofosfemia este cauzată prin pierderi renale induse de PTH, absorbție intestinală scăzută. Hipomagneziemie. Unii pacienți au o acidoză metabolică

secundară pierderii de bicarbonat renal indusă de PTH. Poate exista și aminoaciduria generalizată.

Nivelul normal al PTH sugerează o dereglare primară a metabolismului fosforului.

**Tabelul 3. Stadializarea modificărilor paraclinice în rahitism.**

Forma Indicii	Valori normale	Rahitism biochimic	Perioada de debut	Rahitism fluorid	Perioada de vindecare
PTH	59,8 ±5,05 pμ/l	Normal	Nivel crescut	Nivel crescut	Nivel normal
Calciul seric	2,2 - 2,7 mmol / l	↓	Norma ↓	↓↓↓	↓↓
Calciu ionizat	1,17 mmol / l	↓	↓	↓	
Fosforul	1,5-1,61 mmol / l	Norma	↓	↓↓↓	↓
Raport Ca:P	2 : 1	1,7(2) : 1	3: 1	2-3 : 1	1,5 : 1
Magniu seric	0,8 -1,0 mmol / l	Norma	↓	↓	↓
Fosfotaze alc.	200 UI/dl	Norma/ ↑	↑↑↑	↑↑↑↑	N
Echilibru acido-bazic	pH = 7,35	Norma	↑↑	↑↑	N

Alte modificări biologice întâlnite în rahitism sunt:

- scăderea citratemiei;
- scăderea magnezemiei;
- anemie hipocromă, hiposideremică;
- hiperaminoacidurie generalizată cu glicozurie;
- acidoză hipercloremică;
- hemoleucograma: anemiehipocromă, hiposideremică.

**Modificările radiologice osoase.** Semnele radiologice osoase în rahitism sunt patognomonice, se datorează tulburării osificării encondrale a cartilajelor de creștere, sunt mai evidente la nivelul cartilajului de creștere epifizar, metafizar. Se face, de obicei, radiografia articulației pumnului, a gambei, altor articulații. Modificările clasice apar în timp. Semne caracteristice:

- Întârzierea apariției nucleelor epifizare de osificare, care au aspect iregular, vârgat și neclar.
- Zona de creștere metafizară: lărgită, linia de creștere neregulată și incurbată concav – aspect de „cupă de șampanie”, datorită dezvoltării aberante a cartilajului de creștere, fără a se mineraliza.
- Modificări diafizare: corticala osoasă subțiată, canalul medular lărgit.
- Demineralizarea osoasă generalizată (diafiza radio-transparentă, estompare radiologică).

- Îngroșări ale zonelor de creștere, vizibile mătăanii costale, deformații cu incurbații osoase.

- Pseudofracturi sau striățiile Looser-Milkmann (doar periodice), fracturi spontane.

Vindecarea radiologică a rahitismului carential: apariția liniei de osificare (densă) semnifică începerea calcifierii normale; micșorarea spațiului metafizo-epifizar.

#### Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul de rahitism se stabilește în baza caracteristicilor definitorii comune:

- demonstrarea anamnetică de istoric de aport deficitar de vitamina D în combinație cu factori de risc pentru sinteza cutanată scăzută;
- boală a osului într-un organism în perioada de creștere rapidă, leziuni scheletice datorate tulburării mineralizării osoase cu acumularea de matrice osoasă neosificată (osteoid);
- datele examenului clinic complet, deformații osoase datorate scăderii rezistenței mecanice a osului (tabelele 1, 2);
- anomalii biochimice caracteristice (tabelul 3), anomalii radiologice caracteristice (nu este o investigație obligatorie în rahitism).

Este dificil de a identifica copii cu rahitism în perioada de debut datorită semnelor nespecifice, dar nu este și imposibil. Determinarea concentrației serice a 25(OH)D (normal

– peste 50 nmol/l) este cel mai bun indicator al statusului vitaminei D și constituie investigația necesară pentru a aprecia gradul deficitului de vitamină D. Niveluri serice de peste 50 nmol/l previn hiperparatiroidismul secundar și concentrațiile ridicate ale fosfatazei alcaline. În rahitismul ușor concentrația

serică a 25(OH)D este de 25-50 nmol/l. În rahitismul moderat concentrația serică a 25(OH)D este de 12,5-25 nmol/l. În rahitismul sever concentrația serică a 25(OH)D scade sub 12,5 nmol/l.



**Fig. 5.** Zona de creștere metafizară: lărgită, linia de creștere neregulată și incurbată concav – aspect de „cupă de șampanie” (A). Același copil după tratament (B). Deformația picioarelor (C).

Societatea de Endocrinologie din Japonia sugerează următoarele criterii pentru diagnosticarea rahitismului.

#### **Rahitism dovedit:**

- Modificări radiologice osoase (zona de creștere metafizară lărgită, linia de creștere neregulată și incurbată concav – aspect de „cupă de șampanie”, corticala osoasă subțiată, canalul medular lărgit, deformația membrilor).

- Fosfatază alcalină serică crescută.
- Hipofosfatemie și/sau hipocalcemie.
- Semne clinice: deformări osoase ca mătănii costale, brățări rahitice, deformația craniului, craniotabes, fontanele larg deschise, genu varum și valgum, chifoză.

#### **Rahitism posibil:**

- Modificări radiologice osoase (zona de creștere metafizară lărgită, linia de creștere neregulată și incurbată concav – aspect de „cupă de șampanie”, deformația membrilor).
- Fosfatază alcalină serică crescută.
- Hipofosfatemie și/sau hipocalcemie sau semne clinice clasice de rahitism.

Nu există în prezent chestionare valide unificate pentru diagnosticul rahitismului. Un model de chestionar poate include următoarele întrebări:

a) A folosit mama suplimente de vitamina D în sarcină?

b) Care este durata alăptării exclusive a sugarului?

c) Dacă răspunsul este *mai mult de 6 luni*, concretizăm dacă mama administrează suplimente de vitamina D copilului.

d) Copilul este expus la soare, se plimbă zilnic afară?

Dacă răspunsurile la punctele c și d sunt negative, acest sugar este în pericol de a avea deficit de vitamina D. Pentru copii peste 1 an se va mai preciza suplimentar consumul zilnic de lapte.

**Testarea biochimică.** În cazul persoanelor sănătoase, dozarea 25(OH)D nu este recomandată. Totuși, dozarea 25(OH)D este indicată a se realiza la anumite grupe populaționale aflate în risc de deficit.

Grupele cu risc de deficit de vitamina D, la care este indicată măsurarea concentrației serice de 25(OH)D la nou-născut, sugar:

- Alăptare exclusivă mai mult de 6 luni, sugari cu hiperpigmentare, care trăiesc la latitudini nordice;
- Alimentație parenterală cu durata de peste 2 săptămâni;
- Deficit de creștere, întârziere în dezvoltare motorie, iritabilitate neobișnuită;
- Tratament cu anticonvulsivante, glucocorticosteroizi, antiretrovirale, antifungice;

- Afecțiuni cu sindroame de malabsorbție – boală celiacă, boală inflamatorie intestinală, fibroza chistică, rezecția intestinală.

- Copii care prezintă simptome de deficit de vitamina D: dureri osoase inexplicabile, mers întârziat, dificultăți de urcarea scărilor, dificultăți de ridicare de pe scaun, convulsii hipocalcemice;

- Copii care prezintă simptome de rahitism: mătăanii costale, brățări rahitice, deformități osoase, craniotabes, erupție dentară întârziată;

- Hipo-hipercalcemie, hipofosfatemie, nivele crescute ale fosfatazei alcaline.

### Diagnosticul diferențial

În primul rând, este necesar de a exclude un grup mare de maladii cu manifestări clinice, radiologice și biologice similare rahitismului – așa-numitele forme de rahitism vitamino D rezistente, patologii ereditare și neereditare, care sunt realizate prin perturbările de metabolism al vitaminei D sau prin lipsa de răspuns al organelor-țintă. Un criteriu de remarcă în diagnostic este lipsa eficacității în tratamentul cu vitamina D. Un nivel normal al PTH nu este caracteristic pentru deficiența de vitamina D și sugerează o afecțiune primară a fosfatului.

**Rahitismul pseudodeficient (vitamino-D-dependent tip I)** este o afecțiune autozomal-recesivă, o mutație a genei care codifică sinteza  $1\alpha$ -hidroxilazei renale. Lanțul de perturbări este determinat de micșorarea activității  $1\alpha$ -hidroxilazei renale, care are ca efect reducerea nivelului de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$  în sânge. Deci, deși vitamina D e prezentă în organism, la nivel de rinichi nu are loc hidroxilarea  $25(\text{OH})\text{D}$  în  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Boala debutează începând cu vârsta de 6-12 luni, manifestările fiind determinate de hipocalcemie: excitabilitate, tremurături, convulsii, laringospasm, hipotonie musculară. Treptat, apar semne de rahitism „florid” cu deformări osoase, fracturi, dureri osoase, deficit de creștere. Biochimic se manifestă prin hipocalcemie marcată, hipomagneziemie, reducere moderată a fosforului, nivel sporit de PTH, fosfataza alcalină crescută, aminoacidurie, nivel normal de  $25(\text{OH})\text{D}$ , nivel de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  brusc micșorat. Radiologic are caracteristici ca în formele severe de RC, o incidență crescută a fracturilor osoase.

Rahitismul vitamino-D-dependent tip I beneficiază de tratamentul pe termen lung cu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (calcitriol). Dozele inițiale sunt de 0,25-2  $\mu\text{g}/\text{zi}$ , după vindecare dozele se micșorează. Este important de a asigura un aport adecvat de calciu pe perioada tratamentului. Doza de calcitriol este ajustată pentru a menține un nivel normal-scăzut de calciu seric, un nivel normal de fosfor seric, un nivel normal-crescut de PTH seric. Aceste condiții evită dozarea excesivă de

calcitriol, ce poate provoca hipercalcemie și nefrocalcinoză. Monitorizarea pacientului include evaluarea periodică a excreției urinare de calciu, cu o țintă de  $<4 \text{ mg}/\text{kg}/\text{zi}$ .

**Rahitismul hipofosfatemie D-rezistent (fosfat diabetic, rahitism tubular renal)** este cea mai frecventă formă de rahitism D-rezistent (circa 1:25000 nou-născuți), cu transmitere dominantă X-lincată. La baza maladiei se află un deficit de reabsorbție tubulară a fosfaților cu fosfaturie marcată. Gena mutantă este localizată pe brațul scurt al cromozomului X ( $Xp22.31$ ). Debutul e caracteristic, de obicei, anului al 2-lea de viață – apar semne de rahitism la un copil corect alimentat, aparent sănătos. Se observă dereglarea scheletală (mai mult a membrilor), întârzierea în creștere – nanism. Pot fi deformațiile coloanei vertebrale, se atestă craniu dolicocefalic, frunte bombată, nas mic, alopecie, frecvent – convulsii. Evoluție cronică. În sânge: hipofosfatemie marcată persistentă, nivelul Ca în limite normale sau puțin scăzut. Nivelurile serice de  $25(\text{OH})\text{D}$  sunt normale, nivelurile de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sunt normale sau scăzute. În urină: fosfaturie persistentă. Tabloul radiologic este similar cu schimbările din RC.

**Acidozele tubulare renale** constituie un defect ereditar al transportului ionilor de hidrogen la nivelul tubular distal (tip I) sau defect al reabsorbției bicarbonatului la nivelul tubulilor proximali (tip II). Debutul apare la vârsta de 2-3 ani. Tabloul clinic este determinat de acidoza metabolică: polipnee, anorexie, vărsături, poliurie, polidipsie, hipoizostenurie, nanism, dereglări rahitice osoase, hipotonie musculară pronunțată, dureri musculare până la paralizie (hipokaliemie). Indici ai sângelui: hipocalcemie marcată, fosfor – norma, crește nivelul clorizilor, e prezentă acidoza cu sporirea bicarbonatului. În urină: calciurie, fosfaturie. În timp, se manifestă nefrocalcinoză, apar nefropatii. Radiografia determină osteoporoză sistemică.

**Sindromul De Toni-Debre-Fanconi (diabetul glucoaminofosfatic)** este o boală autozomal-recesivă rară, care are la bază dereglarea reabsorbției în tubii proximali renali a fosfaților, glucozei, aminoacizilor, bicarbonatului, altor molecule. Manifestările clinice apar de la 4-6 luni: subfebrilitate, anorexie, vărsături, polidipsie, poliurie. Se asociază malnutriția, anemia, rahitismul. Mai evident este tabloul clinic în al 2-lea an de viață: poliurie, polidipsie, subfebrilitate, diverse și multiple deformații osoase, hepatomegalie, constipații, întârzieri în creșterea staturo-ponderală. În sânge: hipofosfatemie, acidoza metabolică cronică cauzată de pierderile renale de bicarbonați, hipocalcemie, creșterea fosfatazei alcaline. În urină: glucozurie, aminoacidurie, fosfaturie. Radiografic: osteoporoză.

**Boala cronică renală.** În boala cronică de rinichi există o activitate scăzută a enzimei  $1\alpha$ -hidroxilazei renale, cu

diminuarea producției de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . În afecțiunile cronice renale pacienții au hiperfosfatemie ca urmare a scăderii excreției renale a fosforului.

**Cistinoza.** În cazul acestei patologii, rahitismul se dezvoltă din cauza depunerii cristalelor de cistină în țesuturi, în retină, măduva oaselor, inclusiv în oasele tubulare, fapt ce determină o resorbție a sărurilor din țesutul osos. Din cauza afectării renale apare: glucozuria, aminoaciduria, fosfaturia. Procesul debutează în anul 1-2 de viață cu: inapetență, poliurie, vome, polidipsie, fotofobie, constipații, hepatomegalie. În sânge: anemie, acidoză, hipocalcemie și hipopotasemie, fosfataza alcalină crescută. În urină: aminoacidurie, glucozurie, cistinurie. Se determină depunerea cristalelor de cistină la nivelul diferitor organe precum: retină, rinichi, ficat.

**Tirozinoza** apare la vârsta de 4-6 luni, manifestându-se prin hepatosplenomegalie, icter, ascită. Semnele rahitismului apar mai tardiv. În sânge: hipocalcemie, acidoză, creșterea fosfatazei alcaline. Se determină dezvoltarea insuficienței renale cronice.

**Hipofosfatazia** este o boală rară, cu transmitere autozomal-recesivă, caracterizată prin deficitul congenital de fosfatază alcalină în sânge și în țesut osos. Frecvența este de 1:100000. Debutul - în primele 6 luni de viață, cu dereglări caracteristice pentru rahitism: deformarea oaselor lungi, nanism, hipotrofie, anomalii ale dinților de lapte și definitiv. În sânge: hipercalcemie, lipsa fosfatazei alcaline. Consecințe: nefrocalcinosis, insuficiența renală.

**Afecțiuni cu sindroame de malabsorbție**, de asemenea, prezintă semne de rahitism pronunțate. Dereglarea metabolismului vitaminei D este legată de diminuarea absorbției de grăsimi și vitamina D în intestin; sinteza insuficientă de proteină specifică transportatoare de Ca. Rahitismul poate apărea la copiii cu boală celiacă, boală inflamatorie intestinală cronică, fibroza chistică, rezecția intestinală etc. Manifestările clinice, biologice, radiologice sunt similare RC. Este importantă suplimentarea cu vitamina D (calcidioli și, rar, calcitrioli) ghidată de concentrațiile  $25(\text{OH})\text{D}$ , întrucât acești copii pot fi policarențați.

**Atrezia căilor biliare.** În această patologie cauza rahitismului este reprezentată de absența bilei și a taurocoalatului de Na (substanță care participă la absorbția vitaminei D) în intestin. În cazul hepatitelor, cirozelor hepatice se determină scăderea  $25$  hidroxilării hepatice a vitaminei D și o sinteză scăzută de  $25(\text{OH})\text{D}$ .

**Osteogeneza imperfectă** (boala oaselor fragile) este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Este o boală generalizată a țesutului conjunctiv, se dereglează funcția osteoplastelor, proces ce conduce la destabilizarea osteogenezei endostale și periostale. Oasele lungi sunt mai rezistente, însă oasele mici și subțiri sunt moi. Caracteristici generale: sclere albastre, față triunghiulară, macrocefalie, surditate, laxitate articulară, retard al creșterii. Caracteristici osoase: multiple fracturi, deformații scheletice severe, demineralizarea osoasă, membre scurte, craniu moale, suturi larg deschise, dentiție defectivă, torace în butoi, scolioză. Tratamentul este ineficient.

#### Diagnostic diferențial în rahitism

Indice	Ca	P	FA	PTH	$25(\text{OH})\text{D}$	Ca urină	P urină
Rahitism carentțial	N, ↓↓	↓	↑↑	↑↑	N, ↓↓		↑
Deficit alimentar de calciu	N, ↓		↑↑	↑	N	↓	↑
Deficit alimentar de fosfor	N	↓	↑	N, ↓	N	↑	↓
Boala cronică renală	N, ↓	↑	↑↑	↑	N	N, ↓	↓
Hiperparatiroidism	↑			↑		↑	↑
Rahitism vitamino-D-dependent tip I	N, ↓		↑↑	↑↑	N, ↓	↓	↑
Rahitism vitamino-D-dependent tip II	N, ↓	↓	↑↑	↑	N	↓	↑
Rahitismul hipofosfatic X-lincat	N	↓	↑↑	N, ↑	N	↓	↑
Acidoze tubulare renale	↓↓	N	↑↑	N	N	↑	
Sindromul Fanconi	N	↓	↑↑	N	N	↓sau↑	
Hipervitaminoza D	↑↑↑	N, ↑	N, ↓	N, ↓	↑↑	↑↑	



### Profilaxia rahitismului

Având în vedere gradul insuficient de însorire, frecvența sporită a maladiei, în Republica Moldova profilaxia antenatală și postnatală a rahitismului carential este obligatorie.

**Profilaxia antenatală** are în vedere posibilitatea transportului transplacentar al vitaminei D și calciului, captarea lor de către făt. *Profilaxia nespecifică*: alimentație rațională și echilibrată, surse naturale de vitamina D și calciu (minimum 1200 mg calciu zilnic), regim de viață calitativ, expunerea rațională a gravidei la aer și soare, igienă personală corespunzătoare, evitarea nașterilor premature.

*Profilaxia specifică*: administrarea vitaminei D în doze fiziologice de 400 UI (10 μg) zilnic oral, în ultimul trimestru de sarcină; 1000 UI/zi – în situații speciale (femeilor din grupul de risc ca alimentație carentată, ultimul trimestru de sarcină coincident cu perioada de iarnă, zone poluate, disgravidie). Când nu e posibilă administrarea zilnică, se pot administra 4000 UI de vitamina D/săptămână per os. *Contraindicații pentru profilaxia specifică cu vitamina D*: vârsta peste 35 de ani, maladii cronice cardiovasculare (HTA, angină pectorală, ateroscleroză și altele), maladii cronice renourinare, litiază renală, hipercalcemie.

### Profilaxia postnatală

*Profilaxia nespecifică*. Regimul de viață și alimentația au rol important în profilaxia și tratamentul rahitismului. Unele principii esențiale:

- alimentația naturală exclusivă până la 6 luni, diversificarea la timp și corectă;
- alimentația echilibrată a mamei care alăptează; alimentație suplimentată cu vitamina D în aceleași doze ca și pentru gravide;
- formulele adaptate de lapte în alimentația artificială, fortificate cu 500 UI vitamina D/litru;
- baia/dușul zilnic al sugarului, masajul și gimnastica zilnică din prima lună de viață;
- expunerea zilnică la aer a copilului, începând cu prima săptămână de viață;
- aerisirea zilnică a camerei copilului, igiena copilului, îmbrăcămintea curată și adecvată anotimpului;
- mișcarea în aer liber, încălzămintea adecvată, mersul desculț, cura helio-marină pentru copilul de peste 1 an.

*Profilaxia specifică*. Reguli de profilaxie cu vitamina D:

- se efectuează cu preparate ale vitaminei D omologate;
- este indicată la toți copiii, indiferent de tipul de alimentație, începând de la a 7-a - 10-a zi de viață și continuând până la vârsta de 24 de luni;
- doza fiziologică recomandată este de 500-625 UI de vitamina D, care se administrează zilnic, per os; doza de

vitamina D trebuie ajustată în funcție de particularitățile individuale ale copilului și de factorii de risc pentru rahitism identificați;

• creșterea dozei până la 1000-1200 UI de vitamina D pe perioade limitate (nedepășind o lună) este indicată în următoarele situații:

- sugarii mici, ale căror mame nu au primit vitamina D în timpul sarcinii;
- copii prematuri, dismaturi în primele luni de viață;
- sugarii mici (<3-4 luni) născuți în anotimpul rece;
- sugarii cu îmbolnăviri acute frecvente, în spitalizări prelungite;
- sugarii cu hiperpigmentare cutanată;
- copii din condiții de mediu precare, cei instituționalizați, cei aflați în medii poluate;
- copii cu tratament cronic anticonvulsivant.

Preparatele de vitamina D sunt dozate la 500 UI/picătură (preparatele vitaminei D<sub>3</sub>, soluții apoase) și la 1400 UI/picătură (preparatele vitaminei D<sub>2</sub>, soluții uleioase). Astfel, pentru profilaxie sunt suficiente 1-2 picături/zi. Tehnica de administrare fracționată zilnică de vitamina D este considerată cea mai potrivită din punct de vedere fiziologic, deoarece nu supune organismul la un efort de metabolizare în salturi și evită supradozajul. După metabolizarea în produși activi, preparatele medicamentoase de vitamina D<sub>2</sub> sau D<sub>3</sub> au aceeași activitate biologică antirahitică. Soluția orală de vitamina D<sub>3</sub>, fiind hidrodispersabilă, dispune de o absorbție mai rapidă.

Profilaxia stoss este una de excepție, fiind rezervată exclusiv populațiilor marginale, noncompliance; se administrează 200000 UI de vitamina D per os la 2-4, 6, 9, 12-18 luni (nu se practică în țara noastră).

La copiii mai mari de 24 de luni, vitamina D se recomandă în perioade neînsorite ale anului (lunile cu "r" – septembrie-aprilie), până la vârsta de 12-15 ani, în doze de 500 UI/zi sau de 4000-5000 UI la 7-10 zile (nu există un consens la momentul actual).

Consensul global privind profilaxia și tratamentul rahitismului nutrițional recomandă următoarele doze profilactice de vitamina D (2016): 400 UI/zi (10 μg/zi) pentru toți sugarii de la naștere până la vârsta de 12 luni, indiferent de tipul de alimentație, și 600 UI/zi (15 μg/zi) pentru toți copiii mai mari de 12 luni pentru a preveni rahitismul (grad de recomandare înalt).

*Contraindicații pentru administrarea profilactică a vitaminei D*: calciuria idiopatică (maladia Williams-Burne), hipofosfatazia, microcefalia și craniostenoză, afecțiuni organice progresive ale SNC, pe durata imobilizării gipsate. Dimensiunile mici ale fontanelii anterioare nu constituie o contraindicație pentru profilaxia rahitismului (se face măsurarea regulată a

perimetrului cranian). Nu se administrează vitamina D concomitent cu cura de iradiere cu raze ultraviolete.

Administrarea de Ca nu este obligatorie dacă rația copilului conține peste 500 ml lapte/zi. La prematuri, la copii care primesc sub 400 ml lapte/zi se impune adaosul de calciu, doza fiind de 50 mg/kg/zi calciu elementar (500 mg gluconat de calciu = 1 fiolă gluconat de Ca 10%). Există diferențe mari în profilaxie de la o țară la alta și chiar în cadrul aceleiași țări. Regulile prezentate mai sus sunt unele generale, dar pediatrul va ține cont de toți factorii individuali. Sunt copii la care doza profilactică zilnică nu este suficientă și încep să prezinte semne ale deficitului de vitamina D; sunt copii cu o reacție mai crescută a organismului la vitamina D, din care cauză dozele profilactice sunt prea mari și pot provoca hipervitaminoză. Pediatrul are sarcina să depisteze aceste aspecte la controalele periodice și să opereze modificările necesare în dozele recomandate.

Deoarece puține produse alimentare sunt bogate în vitamina D, multe țări au implementat programe de fortificare a alimentelor de bază cu vitamina D. Astfel, Canada, SUA, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Polonia, Spania, Marea Britanie propun produse precum laptele, margarina, făina, cerealele pentru dejun, uleiul îmbogățite cu vitamina D.

### Tratamentul rahitismului

Apariția semnelor de rahitism carential impune trecerea de la dozele profilactice la terapia de substituție cu vitamina D în doze curative, eventual asociată cu administrarea de calciu. Tratamentul va fi individualizat și complex, decizia respectivă fiind luată doar după confirmarea clinică, biologică, radiologică (nu este obligatorie) a bolii. Nu este suficientă pentru indicația terapeutică doar o anamneză care atestă absența profilaxiei și semne clinice de rahitism. În tratamentul rahitismului nu trebuie neglijat niciodată riscul de hipervitaminoză. Terapia cu doze zilnice fracționate de vitamina D este considerată cea mai potrivită metodă din punct de vedere fiziologic.

#### Obiectivele tratamentului:

- înlăturarea deficienței de vitamina D;
- prevenirea și/sau corecția hipocalcemiei și normalizarea metabolismului fosfo-calcic;
- corecția dereglărilor metabolice, electrolitice;
- prevenirea sau corecția deformărilor scheletice rahitice;
- asigurarea creșterii și dezvoltării normale.

**Măsuri generale:** înlăturarea posibilei cauze; regim de viață sanogen; alimentație diversificată corespunzătoare vârstei, aport nutritiv adecvat de calciu și fosfor; masaj, gimnastică curativă; evitarea ridicării precoce în șezut, aortostatismului și a mersului (până la stabilizarea bolii); ghete cu susținător

plantar până la vârsta de 3 ani. Deformările osoase la vârste de peste 2 ani necesită consult de specialitate ortopedic.

### Tratamentul cu vitamina D

Se recomandă folosirea unor doze adecvate de vitamina D, care asigură efectul terapeutic optim și evitarea efectelor adverse (hipercalcemie, hipercalcemie). Se pot utiliza fie vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), fie vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol). Dozele de terapie cu vitamina D depind de severitatea bolii, perioada și evoluția bolii.

**Formele ușoare** de rahitism se tratează prin administrare de vitamina D în doză de 2.000-3.000 UI/zi, oral, 4-6 săptămâni.

**Formele de gravitate medie** a rahitismului se tratează prin administrarea de vitamina D 3.000-4.000 UI/zi, 6-8 săptămâni.

**Formele severe** de rahitism necesită 4.000-5.000 UI/zi, timp de 6-8 săptămâni.

În dependență de evoluție se recomandă administrarea vitaminei D în doze de:

- evoluție acută – 3.000-4.000 UI pe zi;
- evoluție subacută – 2.000-3.000 UI pe zi.

În lipsa cooperării cu părinții, în hipocalcemie manifestă la copii cu malabsorbție se admite administrarea a 3 doze stoss a câte 100.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> sau D<sub>3</sub> la interval de 3 zile, apoi – 1 doză 200.000 UI după 30 de zile, oral.

După ce este finisat tratamentul rahitismului este necesar de a prelungi profilaxia specifică cu 400-600 UI/zi (10-15 μg/zi) până la vârsta de 2 ani.

Suplimentarea cu calciu este indicată în rahitismul nutrițional cauzat de deficitul de calciu, la sugarii cu greutate mică la naștere. În caz de hipocalcemie severă (Ca seric sub 1,8 mmol/l), inițial se face o corecție cu calciu în primele 24-48 ore pe cale i/v, până la dispariția semnelor clinice și ECG de hipocalcemie. Ulterior, se administrează calciu pe cale orală în doze de 30-40 mg/kg/zi, timp de 3-4 săptămâni în forme comune și de 6-8 săptămâni în forme hipocalcemice. Doza uzuală este de 500 mg (1 comprimat calciu lactic sau 5 ml calciu gluconic 10%, oral) până la 5 ani și de 1000 mg/zi la copiii mari. Pentru ameliorarea metabolismului fosfo-calcic se recomandă administrarea de citrați (acid citric, natriu citric), preparate de magneziu 10 mg/kg/zi. După 7-10 zile de la debutul tratamentului, se recomandă masajul, gimnastica curativă. Dacă normalizarea biologică și semnele de vindecare radiologică (aparitia liniei de calcificare distală pe radiografia pumnului) nu s-au instalat după 4 săptămâni, se va pune problema existenței unui rahitism vitamino-D-rezistent condiționat genetic, problema corectitudinii tratamentului administrat, se va concretiza calitatea preparatului folosit (valabilitate etc.).

Consensul global privind profilaxia și tratamentul rahitismului nutrițional recomandă următoarele doze de vitamina D (2016):

sugari mai mici de 3 luni: 2000 UI/zi (50 μg/zi) timp de 12 săptămâni, cu o doză de întreținere de 400 UI/zi (10 μg/zi) până la rezolvarea afecțiunii;

sugari cu vârsta între 3-12 luni: 2000 UI/zi (50 μg/zi) timp de 12 săptămâni sau o doză unică de 50000 UI, cu o doză de întreținere de 400 UI până la rezolvarea afecțiunii;

copii cu vârste între 1-12 ani: 3000–6000 UI/zi (75–150 μg/zi) timp de 12 săptămâni, sau o doză unică de 150 000 UI, cu o doză de întreținere de 600 UI până la rezolvarea afecțiunii;

copii mai mari de 12 ani: 6000 UI/zi (150 μg/zi) timp de 12 săptămâni sau o doză unică de 300 000 UI, cu o doză de întreținere de 600 UI până la rezolvarea stării;

monitorizarea copiilor pe parcursul tratamentului.

În cursul profilaxiei și tratamentului rahitismului se va urmări apariția eventualelor semne de supradozare: inapetență, vărsături, polidipsie și poliurie, constipație, agitație/apatie. Dacă există posibilitatea, se va determina și calciuria în 24 de ore; în cazul în care este >5 mg/kg/zi, traducând un supradozaj de vitamina D, se va întrerupe aportul de vitamina D, se va suprima calciul medicamentos și se vor reduce la minimum alimentele bogate în calciu, se va evita expunerea la soare. Ulterior diagnosticul de hipervitaminoză D se va confirma într-o unitate spitalicească. Dacă rahitismul continuă să evolueze după aplicarea uneia din schemele terapeutice, este necesar de evaluat dacă:

- tratamentul a fost aplicat corect;
- preparatul folosit este sau nu este activ (perioadă lungă de la fabricare, condiții de păstrare);
- particularitățile cazului: există factori genetici (receptori de vitamina D) care explică manifestările clinice de gravitate variabilă la copii supuși aceluiași carențe.

Pentru precizarea diagnosticului, cazurile cu rezistență la vitamina D vor fi îndreptate către unități spitalicești cu posibilități de investigații suplimentare.

**Efectele tratamentului** pot fi următoarele:

- ameliorarea semnelor clinice în 2-4 săptămâni;
- normalizare biochimică în 2-4 săptămâni, doar fosfatazele alcaline se mențin crescute;
- normalizare/ameliorare radiologică în 4-6 săptămâni și mai mult;
- vindecarea completă sau cu sechele (lărgire metafizară, deformări osoase, macrocranie persistentă, nanism rahitic); se produce lent (în medie 3-6 luni), semnele osoase dispar în 1-2 ani.

**Tratamentul cu vitamina D se întrerupe în următoarele situații:**

- cu 10-14 zile înainte de; în timpul și 14 zile după o cură heliolară sau cură de raze ultraviolete;
- pe durata imobilizării gipsate (pericol de litiază renală), dar ulterior se dau doze crescute;
- în primele 2-3 luni de tratament cu hormoni tiroidieni, la sugarii cu hipotiroidie;
- în zilele în care se administrează vaccinul antipoliomielitic.

**Alte principii terapeutice:**

- iradiere cu raze ultraviolete – 1 dată pe zi, 10-20 de proceduri;
- modificările osoase se rezolvă chirurgical doar când ritmul de creștere s-a încetinit;
- boala diareică acută nu este o contraindicație pentru tratamentul parenteral cu vitamina D;
- preparatele sub formă de drajeu se administrează doar la copiii mai mari de 2-3 ani;
- polivitaminele se recomandă doar copiilor mari și doar preparate ce conțin 400-500 UI vitamina D.

**Evoluție**

Evoluția rahitismului carențial este, în general, favorabilă dacă s-a diagnosticat și tratat corect. Evoluția fără tratament a RC este severă, cu posibilitatea instalării unor complicații imediate și tardive.

**Complicații**

*Complicații imediate:* infecții recurente, frecvent ale căilor respiratorii (imunitate deprimată, plămânul rahitic); retard psihomotor (pseudoparalizii); hipocalcemie (tetanie, laringospasm, convulsii, moarte subită); anemie microcitară hipocromă, hiposideremică (hemoliză, absorbție deficitară a fierului); fracturi pe os patologic. *Complicații tardive:* modificări osoase la nivelul genunchilor ca *genu varum*, *genu valgum*; *coxa vara* cu tulburări de mers; deformarea cutiei toracice cu dereglări respiratorii, dereglări cardiace; deformarea bazinului la fete; afecțiuni dentare (distrofii dentare la copil mare și adult, hipoplazia smalțului dentar); hipostatura.

**Prognostic**

Prognosticul bolii este bun în condițiile depistării precoce și tratamentului adecvat. Prognosticul este rezervat în cazurile diagnosticate tardiv, fără corecție, asociate cu tetanie, în laringospasm, în infecții și situații de carențe severe. Rahitismul nu este o boală gravă, fiind complet tratabil, nu provoacă moartea copilului decât prin accidente majore (hipocalcemie severă, stop cardiac), dar constituie un factor de risc important în morbiditatea copilului (malnutriție, anemie, copil frecvent bolnav, deformări osoase, distrofii dentare etc.).

**Profilaxie.** Majoritatea cazurilor de rahitism carential comun pot fi prevenite prin administrarea universală a 400 UI/zi (10 µg/zi) de vitamina D la toți copiii cu vârsta sub 24 de luni.

#### Preparate ale vitaminei D și calciului

1. Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) – soluție uleioasă 0,125%, flacoane de 10 ml, 50000 UI/ml, 1250 UI/pic. (Rusia).

2. Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) – soluție uleioasă 0,0625%, flacoane de 10 ml, 25000 UI/ml, 600 UI/pic. (Rusia).

3. Vitamina D<sub>3</sub> hidrosolubilă (colecalfiferol) – soluție apoasă, flacoane de 10 ml cu 150000 UI vitamina D<sub>3</sub>, 500 UI/pic. (Terpol, Polonia).

4. Vitamina A și D – soluție buvabilă flacoane de 10 ml, vitamina A 1000 UI/pic; vitamina D 500 UI/pic.

5. Gluconat de calciu – soluție injectabilă de 10%, fiole 5 ml (0,5 g) și 10 ml (1,0 g).

6. Calciu gluconat – comprimate cu 500 mg calciu.

**Concluzii finale.** Rahitismul este o boală generală a organismului în perioada de creștere, caracterizată prin mineralizarea insuficientă scheletală, deformări osoase în condițiile carentei de vitamina D. Rahitismul are consecințe atât pe termen scurt, cât și lung: probleme de creștere, dureri osoase, slăbiciune musculară, deformări ale membrelor și bazinului, retard în dezvoltare, anomalii dentare etc. Incidența maximă este la copii între 6-24 de luni și la adolescenți între 12-15 ani. Rahitismul este cauzat de aportul deficitar de vitamina D și/sau calciu. Deficitul de vitamina D și calciu este foarte răspândit la nivel mondial la sugari (în special la cei alăptați exclusiv), la copii, adolescenți și femei însărcinate în principal prin aport scăzut de vitamina D și/sau lipsa expunerii la soare. Diagnosticul de rahitism se va stabili pe baza combinației mai multor parametri: istoricul vieții (alăptarea, aportul de calciu, utilizarea suplimentelor), semnele clinice generale și osoase, testare biochimică, examene radiologice. Pentru copiii sănătoși, aportul recomandat de OMS/FAO de vitamina D pentru menținerea unui nivel optim este de 200-400 UI/zi (5-10 µg/zi) pentru sugari, copii și adolescenți, iar pentru calciu acesta variază de la 300-400 mg/zi la sugari la 1300 mg/zi la adolescenți. Pentru prevenirea rahitismului nutrițional pot fi utilizate alimente fortificate cu vitamina D, suplimente alimentare. Măsurarea nivelului seric de 25-OH vitamina D este singura metodă de evaluare a statusului vitaminei D și de corectare a acestuia atunci când e nevoie.

## HIPERVITAMINOZA D

Este o complicație iatrogenă secundară aportului excesiv de vitamina D. Cauzele principale: hipersensibilitatea

individuală la preparatele vitaminei D; supradozarea accidentală sau iatrogenă cu vitamina D; folosirea concomitentă a mai multor preparate cu vitamina D; cure repetate de vitamină D fără indicații concrete; folosirea preparatelor impure, preparatelor concentrate, lipsa pipetelor standardizate. Hipervitaminaza D nu poate fi secundară expunerii excesive la soare.

#### Patogenie

În doze fiziologice, vitamina D are rol decisiv în mineralizarea matricei osoase, în doze toxice vitamina D are efect advers, duce la resorbția calciului din țesutul osos. Inițial se dezvoltă o hipercalcemie ca efect al absorbției intestinale a Ca; același lucru se întâmplă și în baza demineralizării oaselor. Concomitent se constată și o hiperfosfatemie datorată reabsorbției sporite de P în rinichi (hiperfuncția parathormonului). Este demonstrată acțiunea toxică a vitaminei D asupra membranelor celulare, a proceselor metabolice; acțiunea hipercalcemiei cu depunerea de calciu în organele interne (calcinoza vasculară, nefrocalcinoza, în miocard, alveole, pe retină). Ca rezultat se produce lezarea membranelor celulare cu dereglarea proceselor de oxidoreducere, de glicoliză, de metabolism tisular. Are loc depunerea de Ca pe endoteliul vascular, în miocard, în alveole, intestin, rinichi, stomac, pe retină. Se dezvoltă aminoaciduria, acidoza. Toate acestea provoacă o hiperfuncție a glandei paratiroidice, dereglări de funcție a suprarenalelor și glandei tiroide, involuție de timus.

**Tabloul clinic.** *Forma acută de hipervitaminaza D.* Intoxicația acută se dezvoltă după 2 săptămâni-2,5 luni de la supradozajul vitaminei D. Sunt prezente simptome caracteristice rahitismului: hiperexcitabilitate, transpirații, poate fi atestat craniotabes. Caracteristice SNC: febră, dereglări ale somnului, inițial agitație, apoi urmează apatie, hipotonie difuză, somnolență, confuzie, dezorientare, psihoză, halucinații, stupoare, comă, convulsii, paralizii. Manifestări gastrointestinale: anorexie rebelă progresivă, greață, vărsături cu deshidratare acută, constipație, dureri abdominale, hepatomegalie, pancreatită, stoparea creșterii ponderale. Tegumentele palide-sure cu nuanță icterică, rețea venoasă pe cap și trunchi, erupții purulente pe tegumente. Manifestări cardiace: suflu sistolic, hipertensiune arterială, scurtarea intervalului Q-T și aritmii. Calciuria provoacă micțiuni frecvente, poliurie, izostenurie. Hipercalcemia, hipercalciuria pot provoca nefrocalcinoză și urolitiază, leziune renală acută.

#### Modificări de laborator

În sânge se înregistrează nivele serice crescute de calciu, fosfor, proteină – până la 75-85 g/l, colesterol crescut, azotemie, acetonemie, scade fosfataza alcalină. Nivelul de PTH este scăzut corespunzător hipercalcemiei. ECG atestă complexul QRS dilatat. În sumarul de urină: calciurie, proteinurie,

leucociturie, eritrociturie. Ecografia renală relevă nefrocalcinnoza vizibilă. Sistemul osos poate atesta osteoporoză.

### **Intoxicația cronică cu vitamina D**

Se dezvoltă la o supradozare de vitamină D timp de 5-8 luni. Tabloul clinic este similar intoxicației acute, dar cu o evoluție mai lentă; sunt afectate SNC, sistemele gastrointestinal, cardiac, renal. *Forma ușoară*: simptomatologia clinică este săracă, aproape lipsește, mai mult este afectat SNC. Date de laborator: Ca, fosfor seric în limite normale, hipercalcemie.

*Forma medie gravă*: subfebrilitate prelungită, infecții recurente, transpirații, anorexie, vărsături, toxicoexicoză, constipație, hepatomegalie, anemie; calciul seric crescut, fosforul scăzut, nivel crescut de 25(OH)D, hipercalcemie.

*Forma gravă*: stare gravă, anorexie rebelă, vărsături, toxico-exicoză, subfebrilitate, anemie, hepatosplenomegalie, constipații, calciul seric crescut, fosforul scăzut, nivel crescut de 25(OH)D, hipercalcemie.

*Forma intestinală*: predomină vărsăturile și constipația, malnutriția, toxico-exicoza.

*Forma renală* (mai frecventă, mai tipică): poliurie, micțiuni frecvente, uneori dureroase. În sumarul de urină – leucocite, proteine, eritrocite, hipercalcemie; depuneri de Ca în rinichi cu dereglarea filtrației, funcției de concentrație; formarea complexilor de Ca-glicozaminoglicane, care se depun pe endoteliul vascular, în țesutul interstițial, tubii renali (nefrocalcinnoză ce duce la insuficiență renală).

*Forma pseudoseptică* are semne caracteristice de hipervitaminoză D și de stare septică: febră persistentă 3-4 luni, focare de infecții permanente (piodermii, otite, pneumonii, pielonefrite), anorexie, vărsături, constipație, paliditate, scădere ponderală, intoxicație, hipertensiune arterială.

### **Diagnosticul pozitiv și diagnosticul diferențial**

Se stabilește în baza anamnezei bolii cu istoric de aport excesiv de vitamina D, tabloul clinic caracteristic. Testele biochimice: hipercalcemie, nivel crescut de 25(OH)D, nivel scăzut de PTH. Hipercalcemie cu semne de nefrocalcinnoză. Alte modificări de laborator: anemie, leucocitoză, azotemie, hipercolesterolemie, disproteinemie, nivel crescut de gama-globuline. Radiografie: osteoporoză, periostită. Diagnosticul diferențial cu alte cauze de hipercalcemie, calcemie.

Intoxicatia cu vitamina D se observă de obicei la valori serice ale 25(OH)D >150 ng/ml.

### **Tratamentul hipervitaminozei D**

*Este indicată* spitalizarea, întreruperea aportului de calciu și vitamina D în medicamente, alimente, evitarea expunerii la soare, hidratare abundentă, dieta vegetariană: terci de ovăz, pireu de legume, terciuri pe bază de zeamă de legume.

*Tratamentul medicamentos* depinde de forma clinică, fiind îndreptat spre corecția hipercalcemiei. Forma intestinală: perfuzie endovenoasă pentru detoxificare, rehidratare, restabilirea volumului circulant, combaterea acidozei. Rehidratarea scade calciul seric prin diluare, corectează azotemia prerenală, crește diureza și, respectiv, excreția urinară de calciu. Terapia de infuzie: glucoză 5%, ser fiziologic, respectarea regulilor generale de terapie atoxico-exicozei, terapia de diureză forțată. În forma pseudoseptică, renală – antibioticoterapie.

*Tratamentul patogenetic* include tratamentul hipercalcemiei, dereglărilor metabolice, efectelor metaboliților vitaminei D, care circulă în organism.

Se indică vitamina A – 5000 UI de 2-3 ori pe zi, vitamina E 5-10 mg/kg/zi.

Glucocorticoizi: efect anti-vitamina D, scad absorbția intestinală a calciului, ameliorează metabolismul, stimulează trecerea Ca din țesuturi în sânge, apoi se elimină din organism cu urina; doza uzuală de 1-2 mg/kg/zi timp de 2-3 săptămâni, cu anulare treptată, nu se administrează în forma pseudoseptică.

Pentru a crește excreția Ca din organism: tireocalcitonina 75-150 mg/kg intramuscular zilnic. Pentru scăderea absorbției intestinale a calciului se administrează chelatori de calciu: colestiramin (0,5 g/kg de 3 ori pe zi), almagel.

Pentru inactivarea rezervelor de vitamina D – phenobarbital 5-7 mg/kg, timp de 2-3 săptămâni. Tratament simptomatic se indică în caz de necesitate.

**Profilaxia:** control strict al dozelor de vitamina D; controlul calcemiei. Doza zilnică recomandată de vitamina D este de maxim 4000 IU.

**Prognosticul.** Majoritatea copiilor se recuperează complet. Pot fi forme de hipervitaminoză D cu evoluție nefavorabilă (aritmii, leziune renală acută), boală renală cronică. Deoarece vitamina D este păstrată în grăsimi, nivelurile pot rămâne ridicate luni sau chiar ani, fiind necesară monitorizarea regulată a 25(OH)D, calciului seric, calciului în urină.

## **HIPOCALCEMIILE LA COPII. ELEMENTE DE BAZĂ**

**Definiție.** Hipocalcemia reprezintă scăderea concentrației calciului seric total și/sau ionizat sub limita normală pentru vârstă. Valorile normale ale calciului seric la copil sunt între 2,25 și 2,75 mmol/l (calciu ionizat 1,1-1,35 mmol/l). Hipocalcemia este definită în funcție de vârstă: nou-născut la termen - calciul seric sub 2,0 mmol/l (calciu ionizat sub 0,87 mmol/l), nou-născut prematur - calciul seric este sub 1,75 mmol/l (calciu ionizat sub 0,8-0,9 mmol/l), copil mare

- calciul seric sub 2,15 mmol/l. Severitatea hipocalcemiei variază de la forme ușoare, asimptomatice până la forme severe care pot pune viața în pericol.

**Calciul este cel mai abundent mineral din organism**, esențial pentru numeroase procese metabolice fundamentale, fiind responsabil de funcționarea normală a metabolismului celular, stabilitatea membranei celulare, **mineralizarea osoasă**, transmiterea sinaptică interneuronală, contracția și relaxarea musculară, coagularea sângelui. Placa neuromusculară are nevoie de un aport constant de calciu pentru coordonarea contracției și relaxării musculare normale. Organismul uman conține circa 1,0-1,2 kg de calciu, majoritatea fiind depozitat în oase și dinți (98-99%), doar 1-2% fiind localizat în compartimentele intracelular și extracelular ale organismului, din care 1,3 grame sunt eliberate în circulația sistemică. 50% din calciul plasmatic circulă liber sub formă ionizată, fiind numit *calciu ionizat*, 40% este legat de proteinele plasmatiche, în principal de albumină și 10% circulă legat de anioni, găsindu-se sub formă de carbonat de calciu, citrat de calciu, lactat de calciu, sulfat de calciu etc. Calciul ionizat este fracția plasmatică necesară pentru procesele fiziologice normale. Calciul legat de proteine acționează ca sursă de rezervă de calciu pentru celule, însă nu deține o funcție activă în organism. La pH-ul normal al organismului de 7,4 albumina leagă 0,8 mg de calciu la 100 de mililitri de sânge (0,8 g/dl). Legarea calciului de albumină este strict dependentă de pH, prin urmare, scăderea pH-ului (acidoza) scade legarea calciului de albumină cu risc de hipercalemie. Alcaloza (creșterea pH-ului) crește afinitatea albuminei pentru calciu, prin urmare, mai mult calciu se va lega de albumină, ceea ce va duce la scăderea nivelului calciului ionic din sânge, deci la hipocalcemie.

Homeostazia calciului este menținută constant de către parathormon, calcitonină și vitamina D. Parathormonul este responsabil de creșterea reabsorbției calciului la nivelul tubului contort distal al rinichiului și de reciclarea calciului rezultat în urma catabolismului osos, vitamina D crește absorbția intestinală a calciului și reglează nivelul parathormonului, iar calcitonina este responsabilă de eliminarea excesului de calciu din organism.

### Etiologie.

#### 1. Hipocalcemia neonatală:

- Hipocalcemia neonatală precoce (primele 72 ore de viață). Cauze materne: diabet matern, disgravida, deficit sever de calciu și vitamina D, anticonvulsivante, hiperparatiroidism. Factori neonatali: greutate mică la naștere, prematuritate, asfixie, sepsis, șoc, detresă respiratorie, hiperventilație, alcaloză, transfuzii masive de sânge, hipomagneziemia, hipoparatiroidismul congenital, fototerapia excesivă, tratament

cu diuretice (furosemid), nou-născuții cu anumite tulburări congenitale, genetice sau metabolice.

- Hipocalcemia tranzitorie tardivă (între 5-10 zile de viață): datorită rezistenței relative la PTH a tubilor renali imaturi. La sugari care primesc formule de lapte cu concentrație mică de calciu și concentrație mare de fosfați (rare în prezent).

- Hipocalcemia persistentă: cazurile de hipocalcemie neonatală precoce sau tardivă, a căror rezolvare nu se reușește, trebuie cercetate pentru etiologii suplimentare (vezi mai jos).

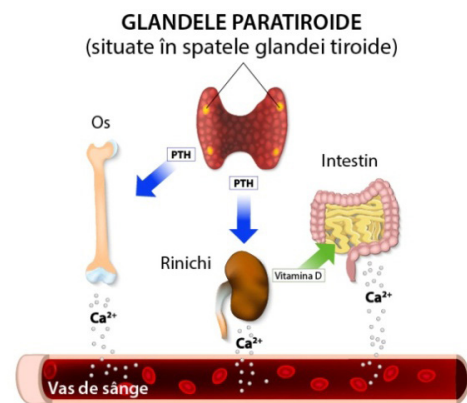


Fig. 6. Homeostazia calciului.

#### 2. Hipocalcemia cu nivel crescut de PTH:

- Aport insuficient de calciu: malnutriție, malabsorbție.
- Hipovitaminoza D: carență alimentară, expunere insuficientă la soare, malabsorbție, dereglarea metabolismului vitaminei D (boli hepatice sau renale, rezistență ereditară la vitamina D).
- Scăderea producției de vitamina D în deficit de 1- $\alpha$ -hidroxilază hepatică.
- *Rezistență la acțiunea PTH* (pseudohipoparatiroidism tipuri IA, IB, tip 2).

#### 3. Hipocalcemia cu nivel scăzut de PTH:

- Hipoparatiroidism congenital: sindromul DiGeorge, sindromul Kenny-Caffey, Sanjad-Sakati, dezordini mitocondriale (Kearns-Sayre, Pearson, encefalopatia mitocondrială, acidoza lactică).
- Reducerea secreției de PTH: hipercalemiuria hipocalcemică autozomal-dominantă, tulburări autoimune.
- Hipoparatiroidism dobândit: postchirurgical (paratiroidectomie), hipersideremie, boala Wilson, amiloidoză, sarcoidoză, autoimun, idiopatic.

#### 4. Alte cauze:

- Hipomagneziemie: inhibă eliberarea PTH, scade sensibilitatea receptorilor la PTH.

- Hiperfosfatemia: scade disponibilitatea calciului plasmatic datorită precipitării de calciu-fosfat în țesuturi.
- Mobilizarea calciului plasmatic în timpul remineralizării osoase rapide.
  - Boli acute severe (sepsis, pancreatită, șoc toxic).
  - Mediat de medicamente: anticonvulsivante, aminoglicozide, bicarbonat, diuretice de ansă, transfuzii de sânge cu citrat.
  - Hipoalbuminemie: „pseudohipocalcemie, falsă hipocalcemie” datorată nivelului scăzut de albumină (boli hepatice, sindrom nefrotic, malnutriție), când scade nivelul de calciu seric datorită faptului că nu există suficientă albumină care să îl lege, pe când depozitele de calciu din organism sunt intacte și pacienții nu prezintă simptomele tipice ale hipocalcemiei, întrucât nivelul de calciu ionizat este normal, deoarece această fracțiune nu se leagă de albumină.

#### **Copii cu risc crescut:**

- Sugarii prematuri, dismaturi.
- Sugarii din mamă cu diabet.
- Nou-nascuții cu asfixie la naștere, alte boli severe perinatale.
  - Sugarii cu nutriție insuficientă, alăptare prelungită, lipsa profilaxiei cu vitamina D.
  - Malabsorbție intestinală. Sugari cu tulburări genetice sau metabolice.

#### **Fiziopatologie.**

Hipocalcemia este responsabilă de creșterea excitabilității neuromusculare care duce la crize de contracturi musculare sau tetanie. Simptomele clinice ale hipocalcemiei rezultă din pragurile reduse până la potențialele de acțiune ale nervilor și de acțiune musculară și variază de la ușoare până la severe.

#### **Manifestări clinice.**

Hipocalcemia este responsabilă de creșterea excitabilității neuromusculare. Cel mai frecvent hipocalcemia este asimptomatică. Hipocalcemia simptomatică produce simptome neuromusculare (crampe musculare mai ales la spate și gambe, dificultate la înghițire, amorțeli mai ales în jurul gurii și în degetele de la mâini și picioare), simptome neurologice (nervozitate, depresie, schimbări de personalitate, oboseală, convulsii sau alte mișcări necontrolate).

#### **Criterii de diagnostic**

*Simptome amenințătoare de viață:*

Apnee, sincopă, insuficiență cardiacă congestivă, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, tetanie, convulsii focale sau generalizate.

*Simptome de hiperexcitabilitate neuromusculară:*

Tetania: dificultăți la deglutiție (înghițire); paretezii (amorțeli) ale buzelor și extremităților; apnee, laringospasm,

stridor, bronhospasm, wheezing; mișcări involuntare și neordonate ale membrelor care cuprind întregul membru, mișcări largi și involuntare ale capului, gâtului și membrelor, tremurat necontrolabil și hipokinezie similare celor din boala Parkinson; crampe (spasme) de musculatură scheletală, mai ales la spate și gambe.

*Simptome neurologice:*

Iritabilitate, nervozitate, modificări de personalitate, fatigabilitate, insomnie, convulsii sau alte mișcări necontrolate, amețeli, tremurături.

*Hiperreflexia.* Simptomele Chvostek, Trousseau, Erb, Lust, Maslov induse prin ischemie provocată, stimulare electrică sau mecanică.

Simptome ale bolii cauzale, frecvent semne de rahitism. Semne asociate cu posibile cauze genetice de hipocalcemie: *stigme dedisembriogeneză, surditate, cardiopatii congenitale, candidoză mucocutanată, displazie ectodermală.*

Simptome ale hipocalcemiei cronice: păr aspru, friabil, alopecie; unghii friabile; piele uscată, psoriazis, prurit cronic; boala periodontală; cataractă; diaree; osteoporoză.

**Diagnostic.** Anamneza va preciza date care sugerează hipocalcemia:

Istoric detaliat al sarcinii și nașterii.

Istoric alimentar (în special aportul de calciu, fosfor, vitamina D).

Istoric de chirurgie a gâtului/radiație.

Istoric familial de tulburări ale metabolismului de calciu.

Probleme de alimentație, greață, vărsături.

Apnee, sincope, iritabilitate.

Anomalii cardiace, infecții recurente.

Crampe musculare, spasme, paretezii, convulsii.

**Explorări diagnostice:** calciu seric total, calciu ionizat, fosfor seric, magneziu seric, fosfataza alcalină, albumina serică, PTH, 25(OH)D. Analiza urinei pentru excreția urinară de calciu și fosfor. ECG. EEG. EMG.

**Diagnosticul diferențial** include entitățile patologice care implică hipocalcemie și spasme musculare: epilepsia, hipomagnezemia, hipoparatiroidismul, rahitismul, pancreatita cronică, sindromul de colon iritabil, tetanosul, malabsorbția, neuroza, atacurile de panică.

Forme clinice de boală.

Hipocalcemia asimptomatică.

Hipocalcemia neonatală.

Hipocalcemia simptomatică ușoară, severă.

Hipocalcemia cronică.

**Conduita terapeutică.** Obiectivele tratamentului: menținerea unei calcemii peste 2.0 mmol/l.

Hipocalcemia acută severă se va corecta prompt prin administrare parenterală de calciu.

– Calciu gluconic 10% (de preferat) 100-200 mg/kg/doză (max. 1-2 g/doză) i.v. lent în interval de 10-15 minute, rata de 1 ml/min. cu monitorizare cardiacă.

– Clorura de calciu 10% 20 mg/kg/doză (max. 2 g/doză) i.v. poate fi administrată ca alternativă, dacă este disponibil.

– Toate preparatele de calciu i.v. nu trebuie infuzate rapid din cauza riscului de disfuncție cardiacă.

– Bolusul va fi imediat urmat de o perfuzie continuă de calciu gluconic: 500-800 mg/kg/24 ore (1000 mg calciu elemental/m<sup>2</sup>/24 ore, circa 10 ml calciu în 100 ml glucoză 5%), durata și ritmul perfuziei se ajustează în funcție de valoarea calcemiei; monitorizare ECG - administrarea se oprește imediat dacă alura ventriculară scade sub 80 b./min.

– SAU o infuzie intermitentă de clorură de calciu 10-20 mg/kg/doză (maxim 1 g/doză) fiecare 4-6 ore.

– Calciul gluconic poate fi administrat în vene periferice, clorura de calciu trebuie administrată prin linia venoasă centrală din cauza riscului de necroză tisulară. Calculul de calciu: 1 ml calciu gluconic 10% = 100 mg calciu = 9,2 mg calciu elemental.

– Perfuzia i.v. sau dozele intermitente sunt continuate până când pacientul poate fi trecut la administrare orală de calciu.

Situații speciale. Hipocalcemie cu hipomagneziemie (frecventă în perioada neonatală, dar și la copil):

– Se va asocia sulfat de magneziu 20% inițial 02-06 ml/kg i.v. fracționat în 3 administrări, apoi 500-2000mg/zi per oral.

– În carența de vitamina D:

– Administrare orală de calciu: 25-50 mg/kg/24 ore calciu elemental (maxim 1 g calciu elemental în 24 ore) divizat în 3 prize pe zi.

– Pentru pacienții cu deficit de vitamina D: doze curative de vitamina D<sub>3</sub> pentru 8-12 săptămâni (doza totală între 200.000-400.000 UI). Doze conform vârstei: sugarii <1 lună: 1.000 UI/zi, copii 1 lună-5 ani 1.000-2.000 UI/zi. Copii peste 5 ani 5.000-6.000 UI/zi.

– Hipocalcemie ușoară, asimptomatică sau cronică: suplimentarea orală cu calciu și vitamina D<sub>3</sub>.

**Criterii de spitalizare.** Hipocalcemia ușoară-moderată poate fi tratată în ambulatoriu. Internarea în spital trebuie luată în considerare: perioada neonatală și sugar mic, convulsii, simptome de spasm carpopedal, interval QT prelungit, scăderea acută a calciului corectat total la  $\leq 1,85$  mmol/l la pacientul asimptomatic.

## SPASMOFILIA (TETANIA RAHITOGENĂ)

**Spasmofilia** (grecescul *spasmos* – spasm, convulsii și *philia* – predispunere; sinonim – tetanie) este o maladie a copiilor de vârstă mică, caracterizată prin hiperexcitabilitate neuro-musculară, spasm muscular, convulsii tonice sau tonico-clonice, care au drept cauză hipocalcemia cu modificări extracelulare ionice implicate în funcția neuronilor și a nervilor periferici.

### Patogenie

Substratul etiopatogenic al hiperexcitabilității neuromusculare ce caracterizează spasmofilia este hipocalcemia cronică. Calciul ionic este esențial pentru sistemul nervos și muscular, facilitând contracția musculară, relaxarea musculară și conducerea impulsului de-a lungul căilor neuronale. Placa neuromusculară are nevoie de un aport constant de calciu pentru coordonarea contracției și relaxării musculare normale. Tetania ca sindrom include stările patologice asociate cu modificarea concentrației unor electroliți în spațiul extracelular. În condiții normale, excitabilitatea neuronală este dependentă de concentrațiile ionice în lichidul extracelular neuronal: excitabilitatea neuronală este accelerată de ioni Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>; este diminuată de ioni precum Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, H<sup>+</sup>. Dezechilibrul ionic determină patofiziologic o hiperexcitabilitate neuronală la nivelul SNC, periferic sau senzitiv, care poate apărea la reducerea concentrațiilor de calciu, magneziu și la creșterea conținutului de potasiu în lichidul extracelular. Cauzele cele mai frecvente ale tetaniei la copil le reprezintă scăderea calciului ionizat în lichidul extracelular și cea a calciului seric total sub 2,0 mmol/l în hipovitaminoza D, hipofuncția paratiroidiană, patologia renală ș.a. Cel mai frecvent, spasmofilia apare în rahitismul carential, mai ales primăvara. De obicei, primăvara, sub acțiunea razelor ultraviolete, la copil cu rahitism se sintetizează o cantitate mai mare de vitamină D, proces care are ca efect depunerea calciului în oase, în condiții de deficit de absorbție a calciului. Dacă apare o hipocalcemie, o hiperpotasemie, apare și tetania rahitogenă. Alte cauze frecvente de hipocalcemie: insuficiență renală, deficit de magneziu, pancreatită acută, hipoparatiroidism și pseudohipoparatiroidism, pacienții care au primit cantități mari de sânge în transfuzie datorită citratului folosit la conservarea preparatelor sangvine, citrat care leagă calciul din sânge. Deficitul tranzitoriu de calciu apare în diaree, malnutriție, vărsături incoercibile prin pierderi crescute de calciu. Ca factori favorizanți pot fi: alcaloza, vărsăturile, stresul, hipomagneziemia, hipovitaminoza B<sub>1</sub>.



### Tabloul clinic

Spasmofilia se manifestă prin două forme distincte, dar care pot trece din una în alta: forma manifestă și forma latentă.

**Spasmofilia manifestă** este forma acută a bolii, se manifestă prin *convulsii tonico-clonice, tonice sau clonice*, pierderea cunoștinței, somnolență sau comă postconvulsivă. Crizele convulsive sunt de scurtă durată (până la 20-30 de min.), pot fi repetate în timpul zilei, nu lasă sechele. Convulsiile clonice debutează cu contracții clonice ale musculaturii feței, apoi ale gâtului, ale membrelor, ale musculaturii respiratorii. Accesul este însoțit de hiperexcitabilitate, de strigăte, tremor corporal total, retropulsia corpului, spumă la gură, sudorare, uneori – și de febră. După acces, copilul este apatic, moale, dar conștient.

*Contractura musculaturii striate* implică diferite grupe de mușchi, izolat sau asociat cu alte grupe. *Spasmul carpo-pedal* constă din contracturi, cu durată de câteva secunde sau mai mult, ale musculaturii antebrățelor, mâinilor și degetelor, realizând aspectul de „mână de mamoș” (contractura cu flexia mâinii față de antebrăț, cu extensia degetelor 2-5, contractura în abducție a policelui). Membrele inferioare prezintă contracturi în extensie și abducție a piciorului în articulația tibiotarsiană. Uneori, aceste contracturi devin dureroase. Alte manifestări:

- contractura mușchilor palpebrali și peribucali – aspect de „gură de pește”, mimica exprimă frică;
- contractura mușchilor buccinatori, maseteri - răs sardonice, trismus;
- contracturi ale mușchilor extrinseci, intrinseci ai globilor oculari - nistagmus, strabism;
- contractura mușchiului sternocleidomastoidian - torticolis;
- contractura mușchilor paravertebrali - opistotonus;
- contractura mușchilor drepti abdominali – falsa apărare musculară; spasmul sfincterului vezical cu retenție acută de urină. Pe durata acestor contracții, bolnavul este anxios, sesizând contracțiile ca fiind dureroase.

*Contractura mușchilor netezi* cu manifestări respiratorii, cardiace, digestive. Laringospasmul (spasmul coardelor vocale) apare în repaus sau după un efort (plâns, speriat, la emoții), stridor laringian, dispnee inspiratorie cu apnee, paliditate, cianoză, sudorare rece, agitație marcată. Criza debutează cu un țipăt specific „de cocoș”, uneori poate trece în convulsii cu pierderea cunoștinței. Criza se termină cu un expir profund, zgomotos, respirația treptat se normalizează, copilul adoarme. În mod similar se produce bronhospasmul cu dispnee expiratorie. Ca rezultat al spasmului musculaturii respiratorii poate surveni un stop respirator la inspir, bronhotetania, poate fi și un stop cardiac – tetania cordului cu moarte subită;

al spasmului esofagian, gastric, intestinal – dureri colicative, vărsături. Pot fi derulate micțiunea, defecația.

**Spasmofilia latentă** se întâlnește mai frecvent ca spasmofilia manifestă. Este o stare de hiperexcitabilitate neuro-musculară, copilul nu prezintă spontan manifestări clinice. De obicei, starea copiilor este bună, se dezvoltă relativ bine, deși sunt prezente semne clinice de rahitism.

Modul de expresie a semnelor subiective diferă în funcție de vârstă: copilul prezintă tulburări de comportament, iritabilitate, ticuri nervoase, tulburări de somn, scăderea performanțelor școlare, cefalee, transpirații; pot fi crampe musculare, senzație de nod în gât, spasme esofagiene la deglutiție, apetit capricios, contracții paroxistice ale pleoapelor, palpitații, tahipnee, aspect de colon iritabil, polakiurie, micțiuni imperioase, tenesme vezicale etc.

Semnele spasmofiliei pot fi induse prin utilizarea unor manevre, care evidențiază hiperexcitabilitatea neuro-musculară (prin ischemie provocată, stimulare electrică, mecanică).

*Semnul Trousseau* presupune inducerea spasmului carpo-pedal prin ischemie, cu ajutorul unui garou sau al manșetei tonometrului la nivelul brațului – se creează o compresie ce depășește TA maximă, timp de 3 minute. Proba se consideră pozitivă atunci când apar manifestări motorii tipice ale spasmului carpopedal.

*Semnul Chwostek* (al n. facial). Se percutează cu ciocănașul nervul facial anterior, la mijlocul liniei ce unește lobul urechii cu comisura labială. Rezultat: gradul I – contractura orbicularului buzei superioare; gradul II – contractura orbicularului buzei superioare și aripiei nazale; gradul III – contractura orbicularului buzei superioare, al aripiei nazale și al mușchiului orbicular al ochiului uni- sau bilateral.

*Semnul Escherich*: contracția orbicularului buzelor prin percuția comisurii bucale.

*Semnul Lust*: percuția nervului sciatic popliteu extern la nivelul capului peroneului produce flexia și abducția piciorului.

*Semnul Erb*: determinarea impulsurilor nervoase motorii prin excitarea electrică a nervilor; se folosește curent electric cu intensitate mai mică decât cea fiziologică. Rezultatul este considerat pozitiv atunci când contracția degetelor mâinii are loc în caz de deschidere catodică la curent mai mic de SMA.

*Semnul Maslov*: excitația copilului prin înțepătură are ca efect creșterea frecvenței respirației; în caz de spasmofilie se produce stop respirator pentru câteva secunde, fie la inspir, fie la expir.

*Semnul Weiss*: percuția la nivelul unghiului extern al ochiului produce contracția pleoapei superioare.

Pot fi prezente tulburări trofice ca alterări ale smalțului și dentine (dinți fără luciu, mați, cu carii, eroziuni pe suprafață);

unghii friabile, moi, suprafața striată, pete albicioase (leuconichie); tegumente reci, aspre, descuamări fine.

#### Diagnosticul pozitiv

Anamneza: frecvența maximă este între 6 luni și 2-3 ani, mai ales primăvara, la copil cu semne clinice clasice de rahitism, semne clinice de spasmofilie latentă sau manifestă.

Investigații de laborator în spasmofilie: nivelul seric de calciu total, calciu ionizat, magneziu, fosfor, glucoză, FA, PTH. Urina: calciu și fosfor. Investigații instrumentale imagistice în spasmofilie: ECG, electromiografie, electroencefalografie, examen radiologic al scheletului.

Investigații paraclinice: în tetania rahitogenă calciul ionizat este scăzut sub 0,9 mmol/l (norma 1,1-1,4 mmol/l), calciul seric – total scăzut, magneziu seric normal sau scăzut, alcaloză, nivele crescute de FA, PTH, fosforul la limitele normale sau scăzut. Semne ECG de hipocalcemie: prelungirea intervalului Q-T și S-T, anomalii ale undei T (înaltă, ascuțită). În caz de necesitate – radiografia scheletului (modificări rahitismale), electromiografie, dozarea 25(OH)D.

#### Diagnosticul diferențial

Convulsiile necesită diagnostic diferențial cu hipotirodism, pseudohipoparatiroidism, hipomagneziemie, afecțiuni organice ale sistemului nervos central, convulsii febrile, tetania nou-născutului. Laringospasmul trebuie diferențiat de stridor congenital, laringite acute, corpi străini.

#### Principiile terapiei convulsiilor

1. Asigurarea permeabilității căilor aeriene, profilaxia aspirației în caz de vărsături.

2. Prevenirea leziunilor mecanice.

3. Asigurarea unei bune oxigenări.

#### Tratamentul anticonvulsivant

În crizele de convulsii tonico-clonice: sol. diazepam 0,5% în doză de 0,3-0,5 mg/kg/doză (0,1 ml/kg), intramuscular, intravenos, intrarectal, eventual repetat, dacă nu cedează criza în 5-10 minute. Efect – imediat sau în 5-10 minute, durata efectului 40-120 de minute. Diazepamul poate fi repetat peste 30 de minute, apoi – peste 4 ore, doza maximă – până la 0,5 ml/kg/zi. Sol. de magneziu sulfat 25% parenteral – 0,2 ml/kg, maxim până la 0,5 ml/kg/zi, efectul peste 60 de minute cu durata de 6 ore (în hipomagneziemie).

**Tratamentul specific** cu preparate de calciu în tetania confirmată: sol. calciu gluconat 10% 0,5-1,0 ml/kg intravenos, lent, sub monitorizarea ECG (se întrerupe în caz de bradicardie), apoi preparate de calciu per os 50 mg/kg/zi la copil mic, până dispar semnele clinice și ECG de hipocalcemie (circa 2-4 săptămâni). După lichidarea sindromului convulsiv și normalizarea calcemiei este indicat tratamentul specific al rahitismului cu doze terapeutice de vitamina D. Ulterior, este continuată profilaxia antirahitică după schema menționată.

## MALNUTRIȚIA

#### Definiție

Malnutriția reprezintă o tulburare cronică a stării de nutriție, fiind rezultatul dezechilibrului dintre aportul nutritiv (caloric și/sau proteic) și necesitățile organismului, cu repercusiuni măsurabile asupra creșterii, manifestate prin una sau mai multe din următoarele caracteristici: deficit ponderal, retard statural, fiind asociată cu tulburări funcționale ale organismului. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește malnutriția ca dezechilibru celular între aportul nutritiv (caloric sau și proteic) și necesitățile organismului pentru asigurarea creșterii, dezvoltării și îndeplinirea funcțiilor specifice.

Acest dezechilibru dinamic de nutrienți afectează în mod special copiii, având repercusiuni măsurabile asupra organismului în creștere. Patternul de creștere al copilului este un marker important al sănătății și dezvoltării normale. Nutriția optimă pe parcursul primelor 1000 de zile (de la concepere până la naștere și pe parcursul primilor 2 ani de viață) este vitală pentru sănătatea, bunăstarea și succesul copilului. Alimentația echilibrată pe parcursul acestei perioade are un impact major asupra capacității copilului de a crește, de a învăța și de a depăși pragul sărăciei la vârsta de adult. Acest succes nu este doar personal, dar și social, deoarece în urma creșterii productivității indivizilor beneficiază economia comunității, statului. Dereglările de creștere *in utero*, precum și cele din primii ani de viață sunt asociate cu efecte nefaste asupra sănătății copilului. Astfel, copiii cu dereglări de nutriție sunt predispuși la infecții și boli netransmisibile asociate stilului de viață în viitor (ateroscleroză, hipertensiune arterială, diabet).

#### Epidemiologie

Conform OMS, 52 de milioane de copii cu vârsta sub 5 ani suferă de malnutriție, 17 milioane sunt afectați de malnutriție severă, 155 de milioane - de hipostatură, iar 41 de milioane de copii sunt supraponderali sau obezi. În jur de 45% din decesele la copiii cu vârsta sub 5 ani sunt legate de malnutriție. Acestea, mai cu seamă, au loc în țările în curs de dezvoltare. În același timp, rata copiilor supraponderali și obezi este în creștere în țările menționate. Este cunoscut că peste 47% din stările de malnutriție se instalează în primul trimestru de viață. Instalată la vârste mici, malnutriția poate determina sechele permanente în funcțiile psihice și mintale. Malnutriția severă constituie o cauză indirectă de deces la sugari, iar în asociere cu alte afecțiuni poate să constituie mai mult de 50% din decesele sub 5 ani. Malnutriția creează o susceptibilitate crescută la infecții (ceea ce agravează în cerc vicios starea de malnutriție). Povara globală a malnutriției asupra dezvoltării,

sănătății, economiei și societății este alarmantă și durabilă, afectând indivizii, familiile, comunitățile și țări întregi.

### Etiologie

1. Deficit de aport al substanțelor nutritive
  - a) Prestare inadecvată de alimente:
    - Absența cunoștințelor despre necesitățile copilului;
    - Introducerea tardivă a complementului;
    - Diluția excesivă a formulei;
    - Exces de sucuri;
    - Dificultăți în alimentația la sân.
  - b) Consum insuficient:
    - Disfuncție oromotorie;
    - Retard psiho-motor;
    - Probleme alimentare comportamentale (sensibilitate oromotorie alterată, aversiune condiționată);
  - c) Vome repetate:
    - BRGE;
    - Malrotație intestinală cu volvulus intermitent;
    - Hipertensiune intracraniană.
2. Malabsorbție
  - Fibroză chistică;
  - Boala celiacă;
  - Intoleranța/sensibilitatea la proteine alimentare.
3. Necesități metabolice sporite
  - Rezistența receptorilor insulinici (RDIU);
  - Infecții congenitale (TORCH);
  - Diverse sindroame genetice.

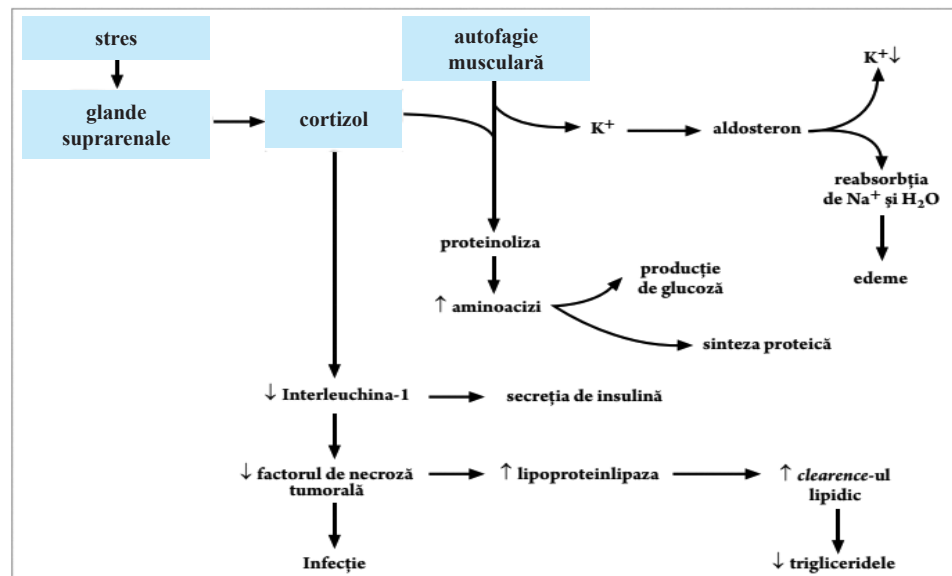
**Patogenie.** Deosebirea fundamentală dintre distrofia sugarului și malnutriția copilului constă în faptul că la sugar carența se exercită, în primul rând, asupra unui organism în creștere, iar în al doilea rând, cu numeroase deficiențe funcționale și de adaptare:

- insuficiența mecanismelor de reglare neuroendocrine;
- capacitate redusă de adaptare antiinfecțioasă;
- rezerve energetice reduse.

Formele ușoare și medii, limitate în timp, sunt relativ bine suportate de copil. Carența globală, proteică și calorică afectează rezerva energetică din țesutul adipos și proteinele musculare, determinând un deficit ponderal, reversibil odată cu îmbogățirea aportului nutritiv. Carența proteică afectează mai puțin

creșterea staturală, chiar dacă se prelungește în timp, pentru că alimentația este suficientă caloric și aceste calorii se consumă pentru întreținerea proceselor de creștere, în dauna homeostazei proteice. Forme grave de malnutriție realizează marasmul nutrițional și malnutriția proteică severă, cu forma extremă de kwashiorkor. Modificările fiziopatologice și bi-chimice ce apar în malnutriția proteică sunt îndreptate spre supraviețuirea individului. În scopul de a economisi proteinele și a menține un suport energetic constant către creier, organismul răspunde la aportul alimentar insuficient prin reducerea excreției de uree. Suportul energetic al creierului este glucoza. În prima etapă a infometării, glucoza provine din rezervele de glicogen. Odată glicogenul epuizat, glucoza este derivată din aminoacizi prin procesul de glicogenogeneză. În scopul economisirii pentru cât mai mult timp a proteinelor, creierul își va schimba progresiv sistemul de alimentație prin glucoză cu un sistem furnizor de energie din cetone. Cetonele corpului ( $\beta$ -hidroxibutiratul și acetoacetatul) sunt produse în ficat din acizi grași liberi care provin din lipoliza trigliceridelor din țesutul adipos. În malnutriție intervin mai multe mecanisme adaptative reglate hormonal, în centrul cărora se află glandele suprarenale și pancreasul, dar și altele, cum sunt hipofiza, tiroida, gonadele.

**Cortizolul** se află în centrul mecanismelor adaptative. Nivelul cortizolului este semnificativ mai crescut în marasm decât în kwashiorkor. Acțiunea catabolică a cortizolului favorizează eliberarea aminoacizilor din mușchi, iar nivelul său crescut scade mecanismele de apărare imunologică (inhibă



**Fig. 7.** Raționamentul fiziologic al răspunsului glandelor suprarenale la starea de malnutriție (adaptat după Suskind R.M, Suskind L. L, 2003).

interleuchina-1 și factorul de necroză tumorală), favorizând apariția infecției.

Nivelul **insulinei** la copiii cu malnutriție proteică este scăzut. Aceasta determină epuizarea rezervelor de glicogen (pentru producerea de glucoză), proteine (pentru a furniza

aminoacizi ca sursă de glucoză) și grăsimi (pentru a produce cetone, ca sursă energetică alternativă). Nivelul scăzut de insulină scade răspunsul la glucoză al țesuturilor insulinodependente, ceea ce face ca mai multă glucoză să fie disponibilă pentru creier și alți utilizatori obligatorii de glucoză.

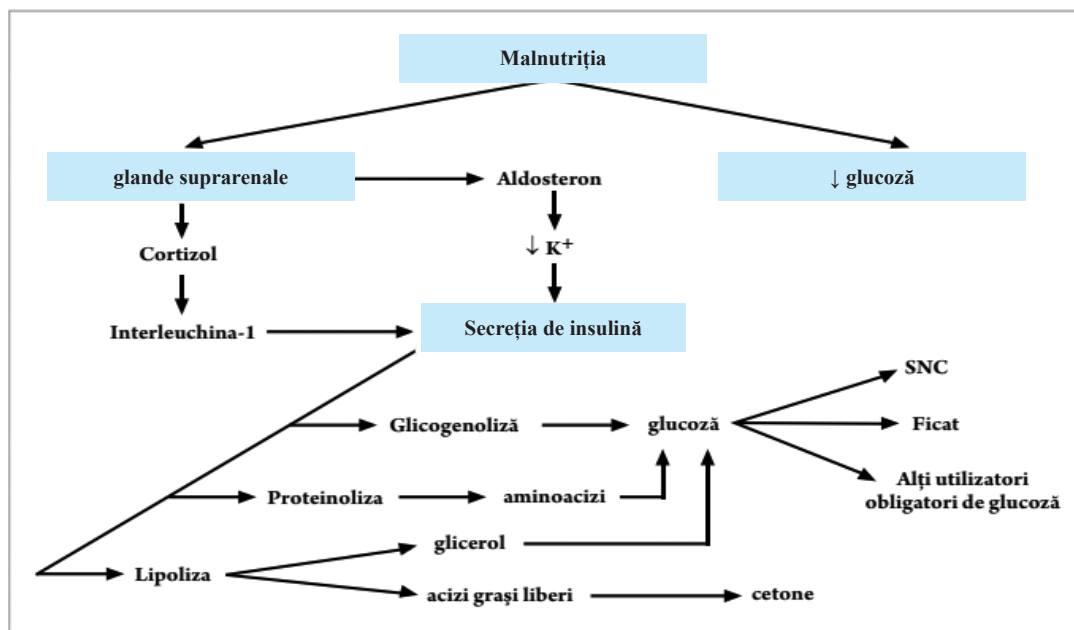


Fig. 8. Raționamentul fiziologic al răspunsului pancreasului endocrin la starea de malnutriție (adaptat după Suskind R.M., Suskind L. L., 2003).

Nivelul scăzut de insulină și crescut de cortizol inhibă somatomedina-C; în plus, insuficiența ficatului de a sintetiza

proteine contribuie la scăderea nivelului de somatomedina-C, ceea ce are ca efect inhibarea creșterii.

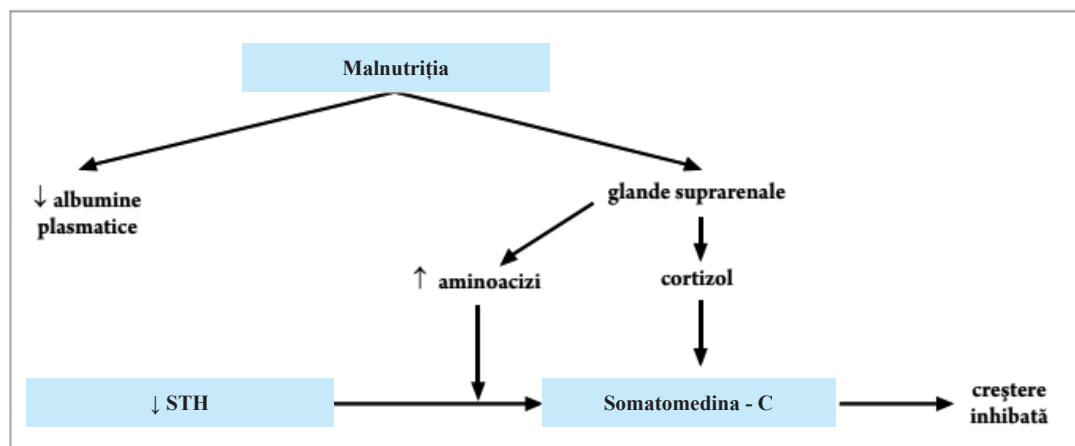


Fig. 9. Relația dintre hormonul de creștere (STH) și somatomedina-C în malnutriție (adaptat după Suskind R.M., Suskind L. L., 2003)

**Malnutriția proteică severă** se realizează în două circumstanțe:

- Prin carență proteică importantă și prelungită.
- Prin infecții care apar la un copil cu marasm.

**Malnutriția proteică prin carența unilaterală**

Aportul de hidrocarbonate și calorii fiind satisfăcător, nu se dezvoltă hipoinsulinism. În plus, hormonul de creștere direcționează aminoacizii insuficienți către masa slabă a

corpului. Mitozele sunt prezente, explicând, în parte, absența deficitului statural în formele acute.

În consecință:

- Lipoliza este puțin importantă și depozitele lipidice sunt păstrate.

- Topirea musculaturii este mai redusă decât în marasm, punând în circulație puținii aminoacizi.

La nivelul ficatului se constată:

- sinteza insuficientă de proteine circulante, pentru că oferta de aminoacizi este redusă, ca și capacitatea enzimatică de sinteză proteică a hepatocitelor;

- sinteza scăzută de lipoproteine nu permite mobilizarea moleculelor lipidice din ficat în circulația sangvină.

Rezultă:

- hipoalbuminemie și edeme;
- infiltrație grasă a ficatului cu hepatomegalie.

La formarea edemelor contribuie permeabilitatea crescută a peretelui capilarelor.

### **Malnutriția proteică (kwashiorkor) declanșată de infecție**

La un copil cu marasm nutrițional, infecția realizează o deturnare a mecanismelor adaptative, care mențin homeostaza proteică. Păstrându-se aceeași alimentație, marasmul devine kwashiorkor.

Infecția accentuează denutriția, mai ales în compartimentul proteic, prin:

- anorexie;
- înlocuirea alimentelor mai consistente cu diete hipoproteice (lichide și semilichide);
- absorbție intestinală scăzută (mai ales în infecții și parazitoze intestinale).

Se produce o deturnare a aminoacizilor disponibili prin trei mecanisme:

- modificările hormonale precedă modificările de aminoacizi și proteine serice – cortizolul crește, mobilizând aminoacizii din mușchi;
- hormonul de creștere direcționează aminoacizii în masa slabă a corpului, în dauna sintezei de albumine circulante;
- secreția de insulină scade.

Deși mobilizați în exces la nivelul mușchilor, aminoacizii sunt deturnați de la sinteza serinelor și a lipoproteinelor către producția de reactanți de fază acută (haptoglobina, proteina C reactivă,  $\alpha_1$ -antitripsină,  $\alpha_2$ -macroglobulină). Această deturnare determină factorul de necroză tumorală și interleukina-1 (IL-1), produsă de macrofage. Aceiași factori inhibă sinteza de albumine circulante. Rezultă hipoalbuminemie, edeme și infiltrarea grasă a ficatului. Gliconeogeneza crescută în ficat presupune dezaminarea aminoacizilor, cu eliminarea crescută de uree prin rinichi în cadrul unei balanțe azotate

negative. Perturbarea metabolismului electroliților provoacă pierderi de electroliți și diselectrolitemii:

- catabolismul muscular crescut duce la pierderi urinare de K, Mg, Zn, P, S (precum și de vitamine A, C, B<sub>2</sub>);
- diareea determină pierderi enterale de K, Mg și scăderea electrolitemiei;

- vărsătura accentuează pierderile;

- are loc o sechestrare (sau deturnare) a Fe, Cu, Zn din circuitele metabolice normale.

Anemia este constantă prin:

- absorbție deficitară de fier (infecție, diaree);
- sinteza insuficientă de hemoglobină;
- scăderea depozitelor medulare de fier;
- sechestrarea fierului;
- uneori hemoliza (febră).

Răspunsul imun celular – ca rezultat al carenței de proteine, calorii, vitamine și minerale (cu precădere zinc), se constată atrofia tuturor organelor limfatice (timus, ganglioni limfatici, amigdale, plăcile Peyer, foliculi splenici). Producția scăzută de hormon timic și celule T determină tendința spre infecții generalizate. La nivelul intestinului limfocitele intraepiteliale (majoritatea sunt limfocite T) sunt sub limita minimă a normalului și răspunsul lor imunitar la stimuli antigenici locali este absent sau mediocru (exemplu: giardioza). Ele se încadrează, astfel, în deficitul funcțional general al celulelor T din malnutriție cu răspuns mediat celular insuficient la infecții și după vaccinări. Limfocitele periferice izolate reacționează slab la stimulare antigenică, mai ales în rujeolă și gastroenterite. Limfocitele circulante (mai ales celulele *helper*) sunt numeric scăzute. Este dovedită depresia funcției celulelor NK (*natural killer*). Răspunsul inflamator este redus prin sinteza slabă de limfochine de către macrofage și celulele T. Testele cutanate la antigeni sunt, de obicei, negative. Deși numărul și formula leucocitară sunt normale, iar fagocitoza și degranularea consecutivă se produce, deteriorarea metabolismului leucocitar duce la o scădere marcată a acțiunii bactericide a neutrofilelor polimorfonucleare. Răspunsul imun celular: numărul de limfocite B, producătoare de imunoglobuline, este normal. Nivelul imunoglobulinelor circulante este normal în marasm. În malnutriția proteică cu hipoproteinemie severă și steatoza hepatică (ficatul fiind organ de sinteză), concentrația plasmatică de IgG este scăzută, traducând o reactivitate hip imună de etiologie carentială proteico-alimentară. Deficitul sistemului IgA secretor este în concordanță cu numărul mare de infecții respiratorii și digestive la copiii cu MPC. Afectarea sistemului complement seric este asociată cu rezistența scăzută la infecții bacteriene. În concluzie se poate afirma că modificările endocrine reflectă un răspuns adaptativ al

organismului la lipsa surselor energetice adecvate. Rolul jucat de hormoni în acest răspuns adaptativ este:

- de a spori cantitatea de energie utilizabilă din surse endogene;
- de a asigura ca energia produsă să fie utilizată de organele corpului implicate în menținerea funcțiilor vitale ale organismului;
- de a inhiba toate cheltuielile neesențiale de energie pentru:

- procese metabolice → hormonul tiroidian ↓

- creșterea în lungime → somatomedina-C ↓
- dezvoltarea pubertară → hormonii sexuali ↓

#### Clasificare

1. Primară (non-organică) – aport insuficient de nutrienți.
2. Secundară (organică) – consecință a unei patologii care poate împiedica aportul exogen al alimentelor sau utilizarea lor; crește pierderile sau cererea de energie și proteine, în consecință nutrienții din dietă nu pot acoperi necesitățile energetice ale individului.

**Tabelul 4. Clasificarea malnutriției.**

Cronicitatea	Gradul de malnutriție (aprecierea în raport cu graficele de creștere)	Etiologia	Statutul pro-inflamator	Mecanismul patogenetic	Manifestări clinice
Acută (<3 luni)	Ușoară sau risc de malnutriție (scorul Z -1 la -1.9)	Cauze organice (specificați boala)	Prezent, de obicei marcat în maladii acute severe sau moderate și discret în maladii cronice	Foamete (reducerea aportului de nutrienți)  Poate fi cauzată de deprivare sau probleme comportamentale/sociale	Slăbiciune musculară Include pierderea masei musculare  Reducerea masei corporale
Cronică (>3 luni)	Moderată (scorul Z între -2 și -3)	Cauze non-organice: comportamentale, socioeconomice, de mediu	Absent în malnutriția non-organică (secundară foametei, aportului redus de nutrienți)	Hipermetabolism (necesități sporite)	Retard/deficit motor sau cognitiv
	Severă (Scorul Z ≥ -3)			Pierdere necompensată a substanțelor nutritive (malabsorbție)  Incapacitate de a asimila/utiliza nutrienții	Disfuncție imună  Altele: cicatrizare întârziată a plăgilor; infecții, spitalizări îndelungate (inclusiv în terapie intensivă)

#### Semne și simptome

##### Aspecte clinice

Se recomandă ca anamneza să aducă în discuție următoarele aspecte:

##### Anamneza fiziologică:

- Sănătatea maternă;
- Nutriția în sarcină;
- Vârsta gestațională, masa la naștere, dezvoltarea neuropsihică, maladii intercurrente;

**Notă:** Evenimentele majore se fixează pe curba de creștere.

##### Se va acorda atenție sporită următoarelor aspecte:

- Masa mică la naștere, RCIU, naștere prematură (hipotrofie intrauterină, RCIU);
- Culoarea lichidului amniotic (hipoxie, infecție intrauterină);
- Prezența hepato-/splenomegaliei (infecție TORCH?);

- Eliminarea primului scaun (semn precoce mucoviscidoză);
- Momentul apariției simptomelor (de ex.: după introducerea complementului ar sugera boala celiacă);
- Hipersalivație, regurgități masive (BRGE?);
- Relația părinte-copil – atragem atenție semnelor de depresie post-partum sau semnelor de neglijare a copilului de către părinți.

**Anamneza nutrițională.** Evaluarea problemelor de nutriție caracteristice fiecărei vârste:

#### <6 luni: Predomină problemele legate de lactație

##### 1. Copil alimentat natural fără semne de boală

- Verificați atașarea copilului la sân și actul de sugere;
- Evaluati gurița copilului (căutați leziuni ulcerose sau pete albicioase);
- Efectuați proba suptului (la 3 alimentări în decursul unei zile);
- Întrebați despre durata și frecvența alăptărilor.

##### 2. Copil alimentat artificial fără semne de boală

- Recomandați un amestec adecvat vârstei;
- Întrebați minuțios cum este pregătit amestecul (sau explicați cum se pregătește);
- Evaluati cantitatea de amestec prestat la o priză, dar și frecvența alimentărilor.

#### Copil de 6 luni – un an

##### 1. Copil alimentat la sân fără semne de boală

- Evaluati frecvența alăptărilor;
- Întrebați dacă primește alte lichide;
- Întrebați dacă copilul a început să mănânce alimente solide sau semisolide;
- Dacă da, care e numărul de mese, durata unei alimentări și mărimea porției pe care o primește copilul (N: 3-4 mese și 1-2 gustări);
- Recomandați metode de mărire a caloraajului alimentelor și de respectare a unui regim;

f) Informați mama despre importanța meselor cu toată familia.

##### 2. Copilul alimentat artificial fără semne de boală

- Accentuați necesitatea alimentării copilului cu amestec adaptat (200-500 ml/zi până la 24 luni);
- + cele stipulate în pt. 1.

#### Copil de 1-2 ani

- Continuarea alimentării la sân sau cu amestecuri adaptate (necesitatea consumului de lapte continuă să fie mare);
- Continuarea diversificării;
- Mărimea unei porții până la 150-200 ml per priză; 3-4 alimentări de la masa comună și 1-2 gustări;
- Sugerați mamei să încurajeze copilul în timpul alimentării și să aibă răbdare;
- În cazul în care copilul a terminat porția și mai este flămând, oferiți-i o porție suplimentară de mâncare.

#### Examenul clinic:

- Antropometria: masa, talia, PC, PT, IMC
- Examenul clinic detaliat:
  - ✓ Aprecierea semnelor clinice sugestive pentru malnutriție;
  - ✓ Aprecierea integrității epiteliale (pielea, părul, unghiile, ochii, mucoasele – deficit de macro- și micronutrienți);
  - ✓ Simptome ale unor eventuale boli cronice;
  - ✓ Sistemul cardiovascular (suflu, tahicardie, cianoză);
  - ✓ Boli cronice pulmonare (dispnee, cianoză, hipocratism digital);
  - ✓ Insuficiență renală cronică (paliditate, edeme);
  - ✓ Insuficiență hepatică cronică (icter, hepatomegalie, ascită);
  - ✓ Patologie neurologică (compromiterea motricității, nivelului intelectual, deglutiției);
  - ✓ Tumori?
  - ✓ Evaluăm prezența edemelor.

#### Semne clinice ale malnutriției

<b>Fața</b>	Facies de lună (kwashiorkor), facies simian (marasmus)
<b>Ochii</b>	Ochi uscați, conjunctiva palidă, pete Bitot (vitamina A), edemație periorbitală
<b>Gura</b>	Stomatită angulară, chielită, glosită, gingii spongioase sângerânde (vitamina C), extinderea parotidelor
<b>Dinții</b>	Smălțuirea emailului, erupția întârziată a dinților
<b>Părul</b>	Lipsit de strălucire, rar, fragil, hipopigmentat, alternanță de nuanțe ale părului, alopecie
<b>Pielea</b>	Încrêțită (marasmus), lucitoare și edemațiată (kwashiorkor), uscată, hipercheratoză foliculară, zone de hipo- și hiperpigmentare, eroziuni, vindecare tardivă a rănilor

<b>Unghiile</b>	Formă concavă sau fisuri (koilonichie), subțiri și moi sau rigide
<b>Țesutul muscular</b>	Irosirea mușchilor, în special fesele și coapsele, semnul Chvostek sau Trousseau pozitive (hipocalcemie)
<b>Țesutul scheletal</b>	Deformități, de obicei cauzate de deficitul în calciu, vitamina D sau C
<b>Abdomenul</b>	Destins: hepatomegalie cu ficat grasos, poate fi prezentă și ascita
<b>Sistemul cardiovascular</b>	Bradycardie, hipotensiune, debit cardiac redus, vasculopatie a vaselor mici
<b>Sistemul neurologic</b>	Întârziere globală în dezvoltare, pierderea reflexului rotulian și achilian
<b>Sistemul hematologic</b>	Paloare, peteșii, diateză hemoragică
<b>Comportamentul</b>	Letargic, apatic, iritabil la manipulare

### Tabloul clinic în baza gradelor de malnutriție

#### Gradul I

Se caracterizează prin deficit de masă de 10%-20% sau 10%-24% după OMS, IP = 0,89-0,76, IN = 0,89-0,81. Talia rămâne normală. Țesutul adipos subcutanat este redus pe torace și abdomen, plica cutanată abdominală este sub 1,5 cm. Tonicitatea turgorului – moderat redusă. Curba ponderală este staționară sau cu mici oscilații. Aspectul exterior este de copil slab. Activitatea motorie este normală sau ușor diminuată. Toleranța digestivă și apetitul păstrat sau puțin scăzut. Copiii sunt agitați, nu rezistă la intervalele dintre alimentații. Din punct de vedere metabolic se determină o absorbție scăzută a lipidelor, creșterea acizilor alifatici liberi, hiponatremie și hipokaliemie moderată. Reactivitatea imunologică este în limitele normale sau puțin scăzută.

#### Gradul II

Tegumentele capătă o culoare palidă sau cenușie, devin uscate, greutatea corporală cu deficit de 20%-30% sau 25%-39% după OMS; IP = 0,76-0,61, IN = 0,80-0,71. Talia se menține normală, țesutul adipos subcutanat dispare pe abdomen și torace (se văd coastele), fiind parțial redus pe membre și față. Musculatura – hipotonă, apetitul și toleranța digestivă – scăzute, incidența virozelor crește. Curba ponderală coboară în trepte cu perioade de scădere și de staționare. Turgorul tisular este redus, funcțiile secretorie și fermentativă ale stomacului, pancreasului și tractului intestinal sunt diminuate. Scaunul – instabil. Sistemul nervos se caracterizează prin labilitate, excitație, apoi anxietate. Plânsul fără motiv este urmat de apatie, adinamie. Copiii stagnează în dezvoltarea funcțiilor motorii: mai târziu încep să șadă, să umble. În unele cazuri copilul își pierde deprinderile motorii căpătate, termoreglarea e modificată. Apar primele manifestări ale

metabolismului de înfometare. Copiii ușor se supraîncălzesc și ușor răcesc (insuficiență circulatorie). Zgomotele cordului sunt asurzite, ficatul – mărit, imunitatea – redusă. Se poate înregistra hipoproteinemie, micșorarea în ser a fosfolipidelor, hipoglicemie, hiponatremie, hipokaliemie, hipovitaminoză.

#### Gradul III

Este cea mai severă formă de malnutriție ce survine de obicei între 3 și 12 luni. În această stare se deosebesc 2 forme de malnutriție: protein-calorică și proteică.



**Fig. 10.** Copil cu malnutriție severă (Sursa: Caren J. Marcdante et al. Nelson Essentials of Pediatrics, 2018).



**Malnutriția protein-calorică (marasm)**

Deficitul masei corporale mai mare de 30% sau 40% după OMS. IP mai mic de 0,60, IN sub 0,70. Se înregistrează stagnarea în creștere mai mult de 3 cm, pielea este palidă, cenușie, flască, atârână în pliuri pe suprafața interioară a coapselor și fese. Pot apărea ulceratii și escare, eritem fesier, fața triunghiulară, cu șanț nazo-genian adânc și maxilare proeminente, bărbie ascuțită, buze subțiri, pielea frunții încrețită, „față de bătrân”. Dispare bula Bichat. Atrofie și hipotonie musculară, curba ponderală scade vădit, respirație artificială, aritmică, cu expir prelungit, periodic apnee. Apar pneumonii cu evoluție atipică, zgomotele cordului asurzite, tendință spre bradicardie (60-80 bătăi pe minut). Tensiunea arterială redusă, extremități reci, apetitul redus până la anorexie, toleranța digestivă scăzută. Pot fi prezente regurgitații, vome, abdomenul este balonat din cauza meteorismului, atoniei intestinale și a peretelui abdominal. Scaunul poate fi constipat, dar mai frecvent diaree de foame. Diureza este scăzută. Copiii sunt apatici, adinamici, nu reacționează la mediul ambiant, hiporeflexie. Este dereglată termoreglarea și procesele metabolice.

**Malnutriția proteică** – distrofia edematoasă și prin carență selectivă de proteină (Kwashiorkor). Carența selectivă de proteine este consecința unui dezechilibru al balanței azotate prin aport proteic insuficient și mai rar prin pierdere. Afecțiunea se dezvoltă după o întârțare tardivă și trecerea la masa adultului fără a se asigura rația de proteine necesară vârstei (vegetarieni). Semnele clinice tipice apar la 2-8 luni după întârțare. Se observă o stagnare a curbei ponderale și edeme generalizate, care un timp oarecare pot masca slăbirea copilului. Starea generală este alterată, copilul – apatic, privirea ștearsă, suferindă, pielea, turgorul sunt flasce, tegumentele sunt uscate cu o roșeață generalizată, părul este rar, subțire, de

culoare roșie-cenușie, la cei cu părul negru – depigmentat. În serul sangvin – scăderea proteinelor. În hemogramă – anemie.



**Fig. 11.** Copil cu edeme generalizate (Sursa: Caren J. Marcdante et al. Nelson Essentials of Pediatrics, 2018).

Gradele de edemație:

- Ușor – edemele sunt prezente doar la picioare.
- Moderat – edemațierea picioarelor și gambelor.
- Sever – edemație generalizată sau moderată cu implicare facială.

**Tabelul 5. Gradele de malnutriție.**

Criteriile	Gr. I	Grade de severitate	
		Gr. II	Gr. III
Deficit ponderal	până la 20%	20-30%	> 30%
Indice ponderal	0,89-0,76	0,75-0,61	sub 0,61
Indice nutrițional	0,89-0,81	0,80-0,71	sub 0,71
Curba ponderală	Staționară sau cu oscilații	Descendentă în trepte	Descendentă continuu cu perioade de prăbușire
Țesutul adipos	Diminuat pe abdomen și torace	Diminuat pe membre și trunchi	Dispărut pe membre și trunchi + bula Bichat absentă

Talia	Normală	Normală	Creșterea se oprește
Musculatura	Normală	Hipotonă	Hipotrofie → Topire
Comportament digestiv	Apetit păstrat, toleranța digestivă bună	Apetit diminuat, tendință de diaree	Inapetență, toleranța digestivă prăbușită, reacții paradoxale la foame și alimentație
Rezistență la infecții	Bună	Diminuată	Infecții frecvente grave, complicații severe
Dezvoltare neuro-motorie și psihică	Normală	Puțin influențată, apatie, dezinteres, ticuri motorii	Regresiune marcată, apatie, dezinteres
Forme clinice	–	–	Protein-calorică – marasm Proteică – kwashiorkor (cu exces de făinoase)

### Aprecierea statutului nutrițional

1. Auxologie (diagrame/curbe de creștere OMS – metode neparametrice).

2. Indicatori antropometrici (IP, IN, IS – metode parametrice).

3. Alte metode (perimetru mediu al brațului; pliul cutanat tricipital; pliul cutanat subscapular; perimetru cranian; perimetru toracic; PC/PT).

Aprecierea statutului nutrițional se bazează pe interpretarea datelor antropometrice, clinice, de laborator și evaluarea regimului alimentar al copilului și are ca scop determinarea statutului nutrițional al pacientului normal sau copilul este malnutrit.

În 2006, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a lansat un set de standarde de creștere și diagrame, pe baza datelor din studiul multicentric de referință a creșterii (MGRS). MGRS a inclus copii din 6 țări, reprezentând diferite regiuni ale lumii: Brazilia, Ghana, India, Norvegia, Oman și Statele Unite ale Americii.

Protocoloalele elaborate de OMS descriu aceste referințe ca un standard, întrucât arată cum ar trebui să crească copiii; acestea stabilesc alăptarea ca „normă”, iar copilul alăptat – ca standard pentru măsurarea creșterii sănătoase. Standardele OMS au constat, inițial, în diagrame specifice sexului: „greutate pentru vârstă”, „lungime/ înălțime pentru vârstă”, „indice de masă corporală pentru vârstă”.

Un set suplimentar de diagrame, care cuprinde: „circumferința la jumătatea superioară a brațului pentru vârstă”, „circumferința craniană pentru vârstă”, „pliul cutanat subscapular și la nivelul tricepsului – pentru vârstă”, a fost lansat în 2007, urmat de un set de grafice pentru viteza creșterii, în 2009.

Standardele permit normalizarea măsurărilor antropometrice în termeni de scoruri Z (devieri sigmale). Sistemul scorului Z exprimă valorile parametrilor antropometrici ca o serie de abateri standard sau (scoruri Z) inferioare sau superioare mediei de referință sau medianei de referință. Un interval de scor Z fix presupune o diferență fixă de înălțime sau greutate pentru copiii de o anumită vârstă. În plus, pentru utilizările populaționale, un avantaj major este faptul că un grup de scoruri Z pot fi supuse unor calcule statistice sumare, cum ar fi media și deviația standard. Formula pentru calcularea scorului Z este

Scorul Z = Greutatea sau înălțimea subiectului – Valoarea mediană de referință/ Deviația standard în populația de referință

Standardele sunt aplicabile tuturor copiilor din lume, studiul fiind multicentric și reflectând diversitatea culturală și etnică.

#### Indicatori:

- Talie (Lungime/ Înălțime) pentru vârstă (graficul T/V). Este un indicator al creșterii liniare, utilizat de la 0 la 18 ani. Deficitul său reprezintă impactul cumulativ al factorilor nocivi, care au survenit mai cu seamă în primele 1000 de zile după concepție. Este un indicator important pentru depistarea deficitelor de creștere staturală (*stunting*), care denotă afecțiuni subiacente cronice, dar și deficite nutriționale datorate bolilor infecțioase repetate, nutriție deficitară prelungită.

- Greutate pentru vârstă (WASTING) – Modificările acestui indice denotă deficiențe nutriționale. Nu se folosește de sine stătător pentru identificarea supragreutății (trebuie corelat cu talia). Nu se folosește la copii cu edeme.

- Greutate raportată la Talie (Lungime/Înălțime). Variația crescătoare a acestuia indică o tendință spre exces ponderal/obezitate. De asemenea, certifică subnutriția ca

rezultat al unei boli acute sau lipsei de hrană, tradusă prin pierdere importantă în greutate. Nu se folosește la copii cu edeme.

- Indicele de masă corporală pentru vârstă IMC este definit ca greutatea în kilograme împărțită la înălțime în metri pătrați:  $IMC = \text{greutate (kg)} / (\text{m}) \times (\text{m})$ . IMC se corelează cu adipozitatea corporală. În pediatrie, IMC-ul crescut este asociat cu riscul de obezitate viitoare și considerat ca având impact negativ asupra sănătății. Utilizarea graficelor de IMC pentru vârstă este de elecție pentru copiii între 5 și 19 ani, fiind totodată un instrument prețios pentru identificarea obezității juvenile, precum și a deficitelor nutriționale asociate cu alimentația sau cu diferite afecțiuni morbide.

Deficitul de micronutrienți este un alt aspect al malnutriției. Hipovitaminozele de interes public sunt cele ale vitaminei A, iodului, fierului și zincului.

### Interpretarea curbelor de creștere

Modificările de greutate sau schimbările de traiectorie pentru talie (lungime/ înălțime) trebuie să fie obligatoriu investigate atunci când traversează două linii de scor Z.

*Luați în calcul toate graficele și nu vă lăsați înșelați de aparențe!*

- Luați în considerare toate graficele: uneori apar probleme doar pe unele dintre ele.

- Greutatea mică pentru vârstă poate însemna și subnutriție, dar și oprire în creștere: verificați Greutatea pentru Talie și Înălțimea pentru Vârstă.

- Un copil cu deficit de creștere staturală poate avea o Greutate pentru Talie normală, dar poate avea Greutatea mică pentru Vârstă.

- Tendențele de creștere normale merg în general în paralel cu mediana sau liniile scorului Z.


- Urmăriți curbele de creștere ce intersectează liniile Z, dacă au o pantă mare, dacă sunt plate (stagnare).

- Riscul depinde de momentul intersectării și panta ulterioară.

- Luați în considerare perspectiva completă a situației, atunci când interpretați o tendință.

Toți copiii de la naștere până la 18 ani trebuie să beneficieze de evaluarea creșterii, dezvoltării și stării de nutriție prin intermediul graficelor de creștere elaborate de OMS (2006 și 2007), la fiecare control preventiv efectuat în cabinetul medicului de familie conform calendarelor în vigoare (Recomandare OMS).

Comparați punctele proiectate pe graficul de creștere al copilului cu liniile (curbele) Scorului Z, pentru a determina dacă acestea sugerează o problemă de creștere. Măsurătorile care se încadrează în celulele colorate în verde corespund intervalului de normalitate.



Deregările creșterii				
Z-scorul	Parametrii creșterii			
	Talia după vârstă	Greutatea după vârstă	Greutatea după talie	IMC după vârstă
> 3SD	Talie excesivă	Posibilă abnormalitate; a se interpreta în corelație cu indicatorul 3 și 4	Obezitate	Obezitate
> 2SD			Supraponderal	Supraponderal
> 1SD			Risc probabil de suprapondere	Risc probabil de suprapondere
0 (mediana)				
< 1SD				
< 2SD	Talie foarte mică	Subponderabilitate	Malnutriție moderată	Malnutriție moderată
< 3SD	Talie foarte mică	Subponderabilitate severă	Malnutriție severă	Malnutriție severă

Fig. 12. Parametrii creșterii și scorul Z stabilite de OMS.

**Indicii de nutriție**

În 1956 Gomez și colaboratorii săi au utilizat pentru definirea malnutriției criteriul greutateii corespunzătoare vârstei (indicele ponderal). Copiii cântărind între 90 și 75% din greutatea standard (greutatea unui copil de aceeași vârstă, situată pe percentila 50 a curbei de creștere) prezintă malnutriție de gradul I (ușoară); cei cântărind între 75 și 60% au malnutriție de gradul II (moderată), iar cei cu mai puțin de 60% din greutatea standard sunt încadrați în gradul III de malnutriție (severă). Acest criteriu, însă, nu ia în considerare talia pacientului. Doi copii cu aceeași greutate și de aceeași vârstă pot avea statuturi nutriționale diferite, în funcție de talia lor.

Indicele nutrițional și indicele statural sunt, de asemenea, folosite în definirea statutului nutrițional al copilului. O reducere a greutateii în raport cu talia indică o malnutriție acută (proces de slăbire); o reducere a taliei în raport cu vârsta indică un proces cronic de instalare a malnutriției. Efectul malnutriției asupra creșterii în lungime devine aparent cu 4 luni mai târziu, comparativ cu efectul malnutriției asupra creșterii în greutate. Slăbirea se apreciază prin raportare la percentila 50 pentru greutatea corespunzătoare taliei.

**Indice ponderal (IP)**

Constă în compararea greutateii actuale a copilului cu greutatea ideală pentru vârstă (percentila 50).

$$IP = \frac{\text{Greutatea actuală}}{\text{Greutatea ideală/vârstă}}$$

În funcție de acest indicator, malnutriția unui copil se împarte în 3 grade:

- Gradul I: 0,89-0,76 (89-76% din greutatea ideală), corespunzător unui deficit ponderal de 10-25%.
- Gradul II: 0,75-0,61 (75-61%), corespunzător unui deficit ponderal de 25-40%.
- Gradul III: <60 (sau 60%), corespunzător unui deficit ponderal de peste 40%.

**Indice statural (IS)**

Este compararea taliei (lungimii) actuale a copilului cu talia medie standard a unui copil de aceeași vârstă și același sex.

$$IS = \frac{\text{Talia actuală}}{\text{Talia ideală/vârstă (percentila 50)}}$$

În exprimare procentuală se disting 3 grade de subnutriție:

- Gradul I: 90-95%
- Gradul II: 85-90%
- Gradul III: <85%

**Indice nutrițional (IN)**

Este mai fidel pentru ilustrarea stării de nutriție decât primii doi indicatori prezentați, pentru că se corelează mai bine cu suprafața corporală și cu metabolismul bazal.

Se compară greutatea actuală a copilului cu greutatea medie (percentila 50) a unui copil standard, având aceeași lungime (Greutatea ideală a corpului: *Ideal Body Weight* – IBW).

Concret se procedează astfel:

- talia actuală a copilului se suprapune pe valoarea standard (percentila 50) din tabel: se citește vârsta;
- apoi se citește greutatea standard (percentila 50) pentru această vârstă = greutatea ideală a copilului;
- greutatea actuală se compară cu greutatea ideală a copilului și se exprimă în procente (din greutatea ideală a copilului).

$$IN = \frac{\text{Greutatea actuală}}{\text{Greutatea ideală a copilului}}$$

Acest indicator permite o mai bună stratificare a pacienților cu malnutriție semnificativă:

- Gradul I: 0,89-0,81 (89-81%)
- Gradul II: 0,80-0,71 (80-71%)
- Gradul III: <0,70 (<70%)

Pentru copiii hrăniți bine sau în exces, indicatorul arată următoarele depășiri:

- Copilul normal: 90-110%
- Supraponderal: 110-120%
- Copil obez: 120%

Indicatorii de bază pentru definirea statutului nutrițional al copilului sunt IS și IN.

Alți parametri antropometrici folosiți în screeningul și evaluarea preliminară a malnutriției sunt:

**Perimetrul cranian (PC)**

- circumferința fronto-parietală;
- rata de creștere a PC se reduce în relație cu limitarea sau oprirea creșterii în lungime

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

**Circumferința medie a brațului**

Circumferința medie a brațului este o metodă exactă și eficientă pentru detectarea malnutriției. Este deosebit de valoroasă în circumstanțele în care resurse precum timpul, echipamentul sau personalul instruit sunt limitate (ex.: foamete, crize de refugiați).

Avantajele măsurării circumferinței medii a brațului în comparație cu indicii ponderali sau staturali sunt:

circumferința medie a brațului este un predictor mai bun al mortalității, este mai ușor de măsurat și nu este afectată de stări precum deshidratarea/edemele.

Deși circumferința mai mică de 115 mm rămâne standardul pentru toate grupele de vârstă, un studiu sugerează că poate fi posibilă o clasificare mai minuțioasă bazată pe grupe de vârstă, care ar asigura o captare mai bună a vulnerabilității și o apreciere mai fidelă a riscului de deshidratare severă și moderată.

- 6-24 de luni – deshidratare severă <120 mm; deshidratare moderată <125 mm;
- 25-36 de luni – deshidratare severă <125 mm; deshidratare moderată <135 mm;
- 37-60 luni – deshidratare severă <135 mm; deshidratare moderată <140 mm.



**Fig. 13.** Măsurarea circumferinței medii a brațului (Sursă: Caren J. Marcadante et al. Nelson Essentials of Pediatrics, 2018).

### Grosimea pliului cutanat

Cele două compartimente ce răspund adaptativ la subalimentație sunt:

- țesutul adipos (80% grăsime + 20% apă);
- țesutul muscular (80% proteine + 20% apă).

Efectele subalimentației:

- topirea țesutului adipos;
- hipotrofia, până la topire muscular.

Aprecierea se face prin:

- grosimea pliului cutanat tricipital = pensarea pliului cutanat în partea inferioară a brațului – necesitatea folosirii unui instrument special (șubler) diminuează utilitatea acestui parametru;
  - aprecierea subiectivă a grosimii pliului cutanat latero-abdominal – prin pensare cu mâna;
  - perimetru braț-mediu = Pbm (în cm) la ½ distanței dintre acromion și olecran (după vârsta de 1 an).
- Perimetrul <13 cm, la vârsta de peste un an reprezintă un semn de malnutriție.

### Examenele de laborator și instrumentale

Aceste examene pot stabili: concentrația unor parametri ce se modifică în funcție de gravitatea tulburărilor de nutriție – proteine, lipide, vitamine, oligoelement; testele funcționale și enzimatică apreciază acumularea precursorilor în caz de tulburări enzimatică sau depozitele existente la un moment. Aceste explorări se pot stadializa după cum urmează:

#### Treapta I

- Hemoleucograma, Hb, Ht;
- Proteinele, electroforeza proteinelor, raportul albumină/globulină, teste de disproteinemie, imuno-electroforeza;
- Ureea, acid uric, aminoacidemia;
- Colesterolul, lipidele, acizii grași liberi;
- Glicemia;
- Calcemia, fosforul, fosfataza alcalină, magnezemia,
- Hidroelectrolitic și acidobazic – ionograma sanguină;
- Aspectul și pH-ul scaunului.

#### Treapta a II-a

*Malabsorbția lipidelor:* excreția față de ingestie; echilibrul lipidelor fecale; excreția nu trebuie să fie mai mult de 15% din ingestia la sugari; excreția nu trebuie să fie mai mult de 10% din ingestia la copiii mai mari.

*Teste-screening:* conținutul lipidic fecal; concentrația carotenului seric *a jeun*; absorbția <sup>14</sup>C-trioleinei.

*Malabsorbția carbohidraților:* testul hidrogenului în aerul expirat: concentrația hidrogenului în aerul expirat după o doză orală de zahăr (2 g/kg corp până la maxim 50 g);

*Teste-screening în scaun:* pentru substanțe reducătoare (Clinitest); pentru pH mai mic de 6 (acizi organici produși de bacterii sau glucide neabsorbite).

*Malabsorbția proteinelor:* pierderea enterală de proteine; clearance-ul fecal al alfa-1-antitripsinei serice.

*Hematologic:* constante eritrocitare – pentru anemie (micro-/macrocitară) sau acantocite betalipoproteinemie; folatul seric și eritrocitar; nivelul seric al acidului ascorbic; nivelul carotenilor plasmatici; concentrația plasmatică a vit. A; nivelul vitaminelor serice; testul Schilling pentru vit. B<sub>12</sub>.

*Examen serice:* amilazemia și alte enzime pancreatice; nivelul vitaminelor serice puse în evidență prin măsurarea unor activități funcționale: riboflavina → glutatiónreductaza eritrocitară și piridoxina → transaminaza eritrocitară.

*Examen urinare:* calciuria, fosfaturia, ionograma urinară.

*Examen microbiologic:* identificarea giardiei; coprocultura.

*Imagistică:* radiografie abdominală pe gol sau cu bariu și determinarea vârstei osoase (Rx palmei); ecografie – mase pancreatice, anomalii ale căilor biliare, litiază.

*Biopsie:* structura mucoasei intestinale; deficiența de dizaharidaze.

Valoarea informațiilor obținute trebuie să țină cont că unele rezultate reflectă: aportul dietetic recent – ureea sanguină, acidul ascorbic, vitaminele din grupul B; consecințele deficitului nutritiv pe termen lung asupra individului – Hb, lipemia, colesterolul, proteinemia, albuminemia.

**Diagnosticul diferențial.** Rezultatele obținute în urma anamnezei, examenului clinic, de laborator și a explorărilor funcționale urmăresc excluderea: tulburărilor primare de creștere și dezvoltare; tulburărilor secundare de creștere și dezvoltare.

*Tulburări primare de creștere:*

- boli organice, metabolice, anomalii congenitale și cromozomice, însoțite frecvent de greutate mică la naștere; aspectul fenotipic definește uneori sindromul.

*Tulburări secundare de creștere:*

- *Insuficiența respiratorie cronică* – produce întârzieri de creștere. Se exclude prin: teste funcționale respiratorii, doza gazelor sangvine, radiografie pulmonară.

- *Malformații congenitale de cord* – cianogene sau necianogene → nanism cardiac. Se exclud prin: radiografie cardiotoracică, ECG, Ecocardiografie.

- *Afectări renale* – insuficiența renală cronică, infecții urinare recidivante manifeste sau asimptomatice → nanism renal.

- *Deficiențe enzimice tezaurismoze* – intoleranța ereditară la fructoză, galactozemia congenitală, lipidozele, mucopolizaharidozele, mucopolizaharidozele, fibroza chistică, aminoacidopatii. Se exclud prin teste specifice.

- *Endocrinopatii* – nanismul hipofizar, hipotiroidismul congenital. Se exclud prin: determinarea nivelului  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH, determinarea hormonilor hipofizari.

- *Encefalopatii* – paralizii cerebrale, hidrocefalia, microcefalia. Se exclud prin: EEG, radiografia de craniu, examenul fundului de ochi, consult de specialitate.

- *Imunodeficiența primară* → infecții recidivante. Se exclude prin teste de laborator specifice – imunologice și bacteriologice.

**Diagnosticul diferențial al tulburărilor de malabsorbție** (defecte de absorbție sau de transport intestinal)

**Boli pancreato-hepato-biliare**

- Digestie intraluminală inadecvată:
  - Pancreatite cronice
  - Fibroza chistică
  - Sindromul Shwachman.
- Absorbție intestinală inadecvată de lichide:
  - Atrezia biliară
  - Stări colestatice
  - Lambliaze.

**Tulburări intestinale**

- Absorbție inadecvată:
  - Sindromul intestinului scurt
- Tulburări ale mucoasei intestinale:
  - Boala celiacă
  - Malnutriția cronică
  - Diareea cronică persistentă
  - Stări de imunodeficiență
  - Boli imunoproliferative ale intestinului subțire
  - Diareea intractabilă a sugarului
  - Sindroame postenteritice
  - Sprue tropical
  - Boala Whipple
  - Boala Wolman
- Tulburări ale etapelor postenterocitare ale absorbției (Limfangiectazia intestinală).

Având în vedere că 90% din malnutriții prezintă o toleranță digestivă scăzută (mai ales cei cu gradul II și III), acestea au drept rezultat instalarea sindroamelor diareice recidivante. Diagnosticul diferențial în aceste cazuri include și excluderea unei diarei „reale” sau a unei diarei „simptom” în cadrul malnutriției. Este necesar de a se face diagnosticul diferențial între o diaree acută sau una cronică, stabilind și etiologia.

**Factori de severitate a malnutriției**

- Gradul de severitate a malnutriției (gradul I, II, III);
  - Momentul când a debutat malnutriția (vârsta);
  - Forma de debut:
    - acut;
    - lent, cronic – efectele pe termen lung asupra perturbărilor metabolice sunt mai severe.
  - Etiologia malnutriției:
    - malnutriția protein-energetică severă are o mortalitate mare.
  - Asocierea altor complicații:
    - anemie;
    - rahitism;
    - hipoproteinemie;
    - hipovitaminoze;
    - deficit imunologic.
  - Focare infecțioase – conduc la recăderi frecvente în cursul terapiei nutriționale:
    - digestive;
    - extradigestive.
  - Precocitatea aplicării terapiei de recuperare nutrițională.
- Diagnosticul pozitiv** se susține pe baza următoarelor criterii:
1. Anamneza prenatală și perinatală;
  2. Anamneza medicală și chirurgicală;
  3. Evaluarea în detalii a regimului alimentar;

4. Anamneza eredocolaterală;
5. Examenul clinic (inclusiv antropometria);
6. Examinări paraclinice sau/și radiologice strategice.

Diagnosticul pozitiv include stabilirea:

- **forme clinice** – ușoară, medie, severă;
- **forme etiologice** – importantă pentru trasarea strategiei terapeutice nutriționale;
  - **stadiului** – precoce sau tardivă;
  - **complicațiilor malnutriției**, de care se ține cont în mod obligator în terapia nutrițională.

#### Tratamentul malnutriției

1. De tratamentul malnutriției depinde etiologia problemei nutriționale.

2. Indiferent de cauză, se bazează pe creșterea aportului alimentar pentru revenirea la parametrii „normali” pentru vârstă (orice tip și grad de malnutriție).

3. Necesită corijarea problemelor medicale (sau nemedicale) de fond și/sau a celor intercurente (ex.: Tratamentul cu antibiotice al afecțiunilor infecțioase (după caz), tratamentul energetic și pe cât posibil pe baza antibioticogramei).

4. Stimularea apetitului – diversitatea alimentării; aspectul mâncării, afectivitatea.

#### Tratamentul

- Profilactic – este cel mai important, întrucât *Este mai ușor să previi decât să tratezi.*
- Reechilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică – în formele grave.
  - Terapie nutrițională (igieno-dietetică).
  - Terapie antiinfecțioasă.
  - Tratamentul recuperator.

#### Tactica de tratament în malnutriție:

**Malnutriția de gradul I (risc de malnutriție după OMS):**

- Masa-după-talie în baza scorului Z de la -1 la -1.9.
- Circumferința medie a brațului – scorul Z de la -1 la -1.9.
- Velocitatea adaosului ponderal <75% din norma așteptată.
  - Stagnarea scorului Z pentru masă-după-talie.
  - Deficit de masă de 10%-20% sau 10%-24% după OMS.
  - IP = 0,89-0,76,
  - IN = 0,89-0,81.
- 1. Recomandări dietetice (dacă e posibil, din partea nutriționistului-pediatru);
- 2. Tratamentul problemei medicale (dacă există);
- 3. Modificarea mediului în care se alimentează copilul;
- 4. Suport psihologic.

**Malnutriția de gradul II (malnutriție acută moderată după OMS):**

- Masa-după-talie în baza scorului Z de la -2 la -2.9.
- Circumferința medie a brațului în baza scorului Z de la -2 la -2.9.
- Velocitatea adaosului ponderal <50% din norma așteptată.
- Scăderea pentru masă-după-talie cu 2 culori a scorului Z.
  - Greutatea corporală cu deficit de 20%-30% sau 25%-39% după OMS.
  - IP = 0,76-0,61.
  - IN = 0,80-0,71.

1. Echipă multidisciplinară (ambulator) – pediatru, nutriționist, psiholog;

2. Cantitatea de calorii și de proteine necesară creșterii e atinsă în decurs de 7-10 zile, pentru evitarea sindromului de realimentare;

3. Vizite regulate pentru corijarea dietei și evaluarea creșterii ponderale.

**Malnutriția de gradul III (malnutriție acută severă după OMS):**

- Masa-după-talie în baza scorului Z  $\leq -3$ .
- Talia-după-vârstă în baza scorului Z  $\leq -3$ .
- Circumferința medie a brațului – scorul Z  $\leq -3$ .
- Velocitatea adaosului ponderal <25% din norma așteptată.
- Căderea pentru masă-după-talie cu 2 culori a scorului Z.
  - Deficitul masei corporale mai mare de 30% sau 40% după OMS.
  - IP mai mic de 0,60.
  - IN sub 0,70.

1. Spitalizare.

2. Cantitatea de calorii și de proteine necesară creșterii (stabilizarea) este atinsă în decurs de 7-10 zile din următoarele motive:

- a) Anorexie
- b) Hiperosmolaritatea alimentației hipercalorice
- c) Sindromul de realimentare.

3. Monitorizarea consumului, se estimează calorajul zilnic, adaos ponderal zilnic.

4. Se recomandă monitorizarea potasiului și fosfatului în primele 3-5 zile de realimentare.

**În faza reparatorie necesarul de vitamine și micronutrienți poate să fie mai mare decât stocurile existente. Astfel, e necesară suplینirea cu preparate ce conțin zinc, fier.**

Mulți dintre copiii cu malnutriție acută severă pot fi identificați în comunitățile lor înainte de apariția complicațiilor medicale. Dacă acești copii au un apetit păstrat și clinic

sunt bine, ei pot fi tratați în condiții de ambulatoriu, care are beneficiul de a reduce riscul expunerii acestor copii la infecțiile nosocomiale și oferirea unei continuități de îngrijiri după vindecare. De asemenea, o astfel de tactică de tratament duce

la o micșorare a costurilor din partea familiilor și a instituției medicale pentru acordarea suportului medical necesar.

În figura 14 sunt prezentate criteriile pentru un tratament în staționar sau în ambulatoriu al unui copil ce prezintă o malnutriție severă acută.

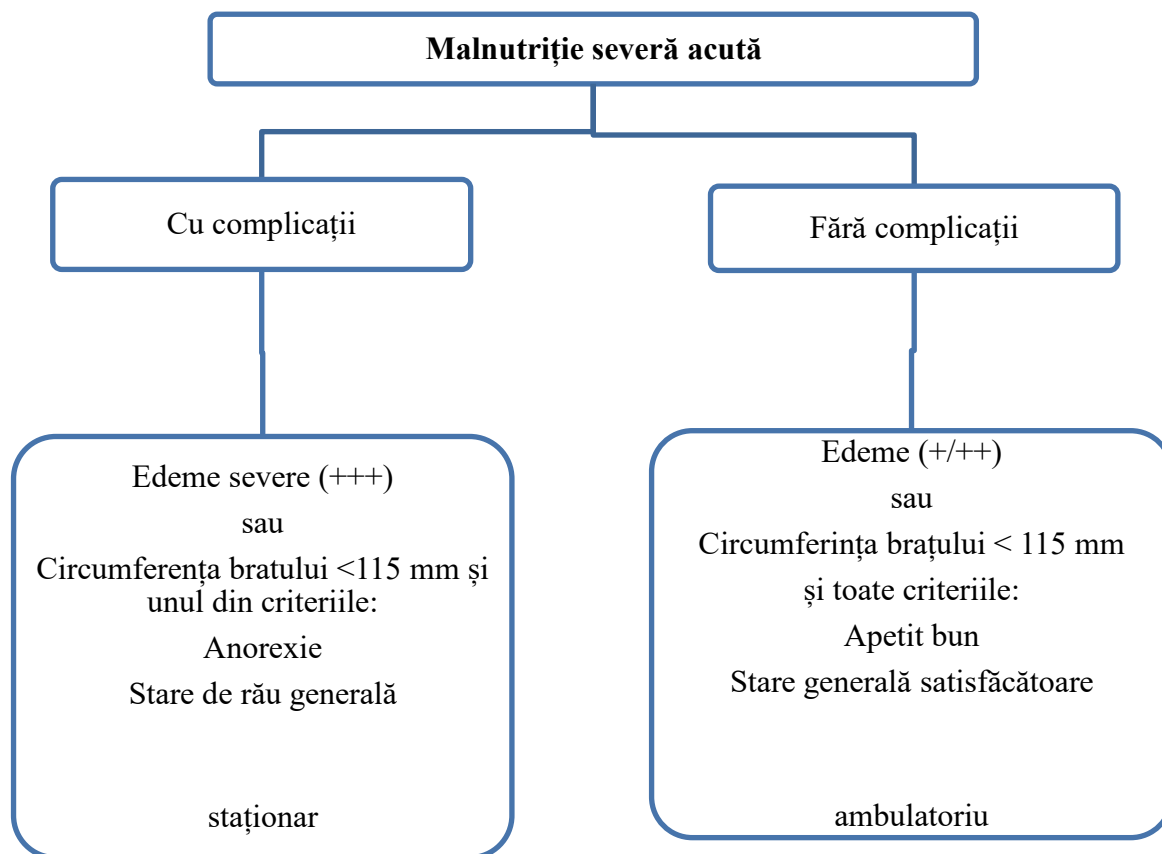


Fig. 14. Tratamentul copilului cu malnutriție acută severă.

Tabelul 6. Tratamentul de urgență în malnutriția severă.

Problema medicală	Acțiunea imediată
Șoc <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargic sau inconștient și</li> <li>• Mâini reci</li> <li>• Plus fie:</li> <li>• TRC &gt; 3 sec.</li> <li style="padding-left: 100px;">fie</li> <li>• Puls rapid slab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxigenoterapie</li> <li>• Glucoză 10% (5 ml/kg) IV rapid</li> <li>• Hidratare IV 15 ml/kg timp de 1 oră</li> <li>• Monitorizarea pulsului și frecvenței respiratorii la fiecare 10 min.</li> </ul> Dacă sunt semne de ameliorare (FC și FR), se repetă hidratarea IV pentru încă 1 oră. Ulterior se va schimba pe hidratare orală sau prin sondă gastrică. Dacă nu sunt semne de ameliorare, se presupune șoc septic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menținerea hidratării IV 4 ml/kg/h</li> <li>• Transfuzie a 10 ml/kg de sânge timp de 3 h</li> <li>• Diuretice (Furasemid) la începerea transfuziei</li> </ul>



Hipoglicemie (< 3 mmol/L)	<p>Evitarea perioadelor prelungite între mese și minimalizarea necesarului de glucoză:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentare imediată</li> <li>• Mese la fiecare 3 ore zi și noapte</li> <li>• Tratamentul infecțiilor (sursă de hipoglicemie)</li> <li>• Dacă pacientul este inconștient: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Glucoză 10% – 50 ml, sau o linguriță de zahăr sub limbă</li> <li>– Mese la fiecare 2 h timp de 24 h prin sondă gastrică</li> <li>– Demararea antibioticelor cu spectru larg de acțiune</li> </ul> </li> </ul>
Anemie severă Hb < 40 g/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfuzii de masă eritrocitară 10 ml/kg timp de 3 ore</li> <li>• Diuretice (furosemid) 1 ml/kg IV la începutul transfuziei</li> </ul>
Ulcerare corneană	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina A imediat (vârsta &lt; 6 luni: 50.000 IU; 6-12 luni: 100.000 IU; &gt; 12 luni – 200.000 IU)</li> <li>• Instilații cu o picătură de Atropină de 1% în ochiul afectat</li> </ul>

Tabelul 7. Tratamentul cu antibiotice recomandat copiilor cu malnutriție.

<b>Fără complicații</b>	Amoxicilină 25 mg/kg per os în 2 prize pe zi, timp de 5 zile
<b>Cu complicații</b> (șoc, hipoglicemie, hipotermie, leziuni cutanate, infecții ale tractului respirator și urinar, sau letargii)	Gentamicină 7,5 mg/kg IV sau IM o dată pe zi, timp de 7 zile și Ampicilină 50 mg/kg IV sau IM la fiecare 6 ore timp de 2 zile, apoi Amoxicilină 25-40 mg/kg per os la fiecare 8 ore, timp de 5 zile

**Regimul alimentar în malnutriție**

Scopul terapiei nutriționale este atingerea parametrilor normali pentru vârstă. Astfel, copilul trebuie să adauge de 2-3 ori mai mult decât norma pe vârstă – **45-60 g/zi**.

**Adaosul ponderal normal**

Vârsta	Creșterea ponderală prognozată (g/zi)
0-3 luni	25-35
3-6 luni	12-21
6-12 luni	10-13
1-6 ani	5-8
7-10 ani	5-11

**Necesarul de calorii:**

0-2 luni – 100-120 kcal/kg/zi  
3-5 luni – 85-95 kcal/kg/zi  
6-8 luni – 80-85 kcal/kg/zi  
9-11 luni – 80 kcal/kg/zi  
12-24 luni – 80-83 kcal/kg/zi

**Necesarul de proteine:**

Sugari - 1,5 g/kg/zi  
1-3 luni – 1,1 g/kg/zi  
4-13 ani – 0,95 g/kg/zi  
14-18 ani – 0,85 g/kg/zi

**Necesarul de calorii pentru revenirea la parametrii normali pentru vârstă****Exemplu**

Băiat, 15 luni, masa 9 kg, talia 78 cm

**Masa ideală pentru talie** – 10,4 kg  
(83 kcal/kg x 10,4)/9=**96 kcal/kg/zi**

**Sugarii cu un deficit major de masă pot necesita <200 kcal/kg.****Modalități de creștere a calorajului meselor**

1. La sugarii alimentați natural:
  - a) Alimentări mai frecvente, nu mai puțin de 8 pe zi.
  - b) Adăugarea în lapte stors formulă adaptată (1/2 linguriță de ceai formulă la 90 ml lapte).
  - c) Introducerea suplimentului.
2. La sugari alimentați artificial:

a) Dizolvarea amestecului în volum mai mic de apă cu adăugarea polimerilor glucozei și trigliceride cu lanț mediu (lent se mărește calorajul la 30 kcal la 30 ml).

3. După introducerea complementului:

a) Terciuri pe lapte (amestec), supe-pireu concentrate (cu adaos de ulei, unt proaspăt, frișcă), băuturi lactate calorice în loc de lapte.

b) Evitarea sucurilor, lichidelor, în special înainte de masă.

c) Mâncărurile solide se dau înaintea celor lichide.

d) Nu se recomandă gustări în afara regimului (pentru a nu strica pofta de mâncare).

#### **Aprecierea eficacității tratamentelor**

- Normalizarea aspectului scaunelor;
- Reluarea creșterii ponderale și staturale (masa ponderală crește peste 7 zile, iar talia se modifică la 4-8 săptămâni);
- Redresare imunitară;
- Normalizarea histochimică a mucoasei intestinale (după 3-4 luni).

#### **Complicații**

##### **Precoce**

• Infecțioase, care pot duce rapid la deces. Decesul se produce prin insuficiență cardiacă, perturbări hidroelectrolitice, pierderea excesivă de căldură, hipoglicemie, insuficiență hepatică severă. Uneori decesul se produce rapid, fără o cauză aparentă.

- Rahitism carential.
- Anemie carentială. Deficitul de fier e asociat cu scăderea de 1,73 puncte IQ pentru fiecare scădere cu 10 g/l a hemoglobinei.
- Carențe vitaminice – deficitul de iod în primul an de viață alterează IQ-ul cu 12-13,5 puncte față de al altor copii.

##### **Tardive**

- În timp se observă amprenta lăsată de malnutriția severă asupra taliei, maturizării scheletului și creșterii ponderale.
- Redistribuirea uneori disarmonică a țesutului adipos și muscular.
- Probleme de adaptabilitate la grădiniță și școală. Acești copii prezintă o labilitate emoțională evidentă. Performanțele intelectuale par a fi influențate de severitatea malnutriției, de vârsta de debut și nu în ultimul rând de timpul în care a fost recuperată malnutriția.
- Risc pentru hipertensiune, ictus, diabet de tip II la vârsta de adult.

##### **Consecințe economice ale malnutriției:**

- Cost crescut al asistenței medicale pentru prematuri/RDIU, precum și în bolile sugarului și copilului mic;
- Diminuarea productivității asociate cu masă și statură mică (drept consecință – scăderea veniturilor);

• Diminuarea productivității cognitive, asociate cu rezultate academice reduse;

- Costuri crescute ale asistenței medicale pentru managementul bolilor asociate cu malnutriția fetală și infantilă;
- Consecințele malnutriției materne asupra generațiilor ulterioare.

#### **Prognosticul**

Prognosticul este favorabil și depinde de 6 factori esențiali:

- toleranța digestivă;
- absența episoadelor diareice;
- absența unor complicații congenitale;
- vârsta de debut al malnutriției;
- factorii socioeconomi și educaționali ai părinților.

#### **Evidența specială a copiilor cu risc, și anume:**

- prematuri;
- sugari cu greutate mică la naștere;
- cu grade ușoare și medii de malnutriție;
- MCC și alte anomalii congenitale sau de metabolism;
- infecții cronice ce predispun la tulburări de nutriție;
- copii ce provin din familii dezorganizate sau familii cu probleme socioeconomice deosebite;
- copii externați din spital cu diverse afecțiuni acute sau cronice.

#### **Profilaxia malnutriției**

- Supravegherea medicală obligatorie.
- Menținerea cât mai mult timp a unei alimentații cu lapte matern (promovarea alimentației naturale la sugar).
  - Alimentația corectă în caz de: alimentație mixtă, artificială, diluții corespunzătoare vârstei (vezi capitolul Alimentația sugarului).
  - Diversificarea corespunzător vârstei (vezi diversificarea alimentației sugarului).
- Educarea părinților (recomandări scrise, cărți, broșuri, casete video).
- Vaccinări corespunzătoare vârstei + asanarea condițiilor de mediu.
- Tratamentul precoce al infecțiilor, fără a face abuz de antibiotice.
- Supravegherea atentă a copiilor cu risc.
- Adresabilitatea părinților la medicul curant și deschiderea față de el garantează succesul.
- Implicarea serviciilor de asistență socială.

# Maladii genetice

## BOLILE GENETICE ÎN CONTEXTUL GENETICII MEDICALE

### Obiectul de studiu al geneticii medicale

**Genetica medicală** cercetează rolul eredității în etiologia patologiilor umane, corelarea legităților mendeliene și transmiterea bolilor genetice de la o generație la alta; elaborează metode de diagnostic, tratament și profilaxie a maladiilor genetice, inclusiv a patologiilor cu predispunere ereditară. Altfel spus:

**Genetica medicală**, constituind un domeniu cu o semnificație extrem de importantă din medicina teoretică, studiază aplicațiile geneticii umane în practica medicală:

- mecanismele ereditare care mențin homeostaza organismului și determină sănătatea individului;
- importanța factorilor ereditari (mutațiile sau corelarea anumitor alele) în etiologia afecțiunilor;
- interacțiunea factorilor ereditari și de mediu în patogeniza maladiilor;
- rolul factorilor ereditari în determinarea manifestărilor clinice ale afecțiunilor (ereditare și neereditare);
- influența eredității asupra specificului terapiei farmacologice și a altor tipuri de tratament.

Ca știință teoretică și clinică, genetica medicală se direcționează spre studierea genomului uman, citogenetică, genetica moleculară și biochimică, imunogenetică, genetica dezvoltării, genetica populațională, genetica clinică.

**Genetica clinică** studiază bolile genetice și constituie o parte a geneticii medicale, adică utilizează posibilitățile sale în soluționarea problemelor pacienților și ale familiilor lor: diagnostic, tratament, prognosticul și profilaxia bolilor genetice.

Actualmente genetica clinică se bazează pe genomică, citogenetică, genetica biochimică, imunogenetică, genetica formală, populațională, epidemiologică, genetica celulelor somatice și genetica moleculară.

Bolile genetice (peste 11.000 descrise până în prezent) afectează orice organ sau țesut, la orice vârstă, au o evoluție severă, cronică, progredientă, cel mai des au un prognostic rezervat și determină handicap fizic, neuromotor, mintal, senzorial. Potrivit statisticilor **Organizației Mondiale a Sănătății**, circa 5% din totalul nou-născuților sunt afectați de una din patologiile genetice și răspund în mare parte de rata înaltă a mortalității infantile. Menținerea în viață și îngrijirile acordate bolnavilor necesită cheltuieli considerabile. Iată de ce adoptarea unor programe unice de diagnostic și profilaxie, acordarea sfatului genetic, screeningul genetic și diagnosticul prenatal pot contribui la sprijinul persoanelor cu patologii genetice.

### Noțiuni fundamentale

**Genetica** este știința despre ereditate și variabilitate.

**Caracterul ereditar** desemnează caracterul care în condiții normale manifestă tendința de a fi moștenit cu mare fidelitate de la o generație la alta.

**Cromozomii** sunt purtătorii materiali ai eredității și prezintă structuri filiforme, dinamice și constante ale celulei, care sunt vizibile în timpul mitozei și meiozei.

**Cariotipul uman.** Totalitatea caracterelor cantitative (numărul, dimensiunea, morfologia) și calitative (structura fină a cromozomilor), determinate prin microscopiere într-o singură celulă, se numește **cariotip**.

În celulele somatice ale corpului uman, cromozomii se găsesc câte doi, formând o pereche (cromozomi omologi):

unul de origine maternă și altul de origine paternă, ambii de aceeași mărime și formă. Aceasta este garnitura diploidă, care se notează cu  $2n = 46$  cromozomi. Cei 46 de cromozomi sunt dispuși în 23 de perechi: 22 de perechi reprezentând cromozomii somatici sau **autozomii**, iar o pereche (**XX** sau **XY**) alcătuiește cromozomii sexuali (**gonozomii**).

În celulele sexuale mature (gameți) se află numai câte un cromozom din fiecare pereche. Deci, numărul de cromozomi în celulele sexuale este redus în jumătate față de numărul cromozomilor celulelor somatice. Aceasta este starea haploidă, care se notează cu  $n = 23$  cromozomi.

**Mitoza și meioza.** Metoda universală de diviziune a celulelor somatice este **mitoza**, iar cromozomii reprezintă un mecanism, care asigură repartizarea exactă a substanței ereditare între celulele-fiice.

**Meioza** este procesul de diviziune a celulelor sexuale mature (gametogeneza). Funcția biologică a meiozei este asigurarea reducerii numărului diploid de cromozomi ( $2n=46$ ) în jumătate – starea haploidă ( $n=23$ ). După fecundare, în urma contopirii a două celule sexuale haploide ( $n=23$ ), se formează zigota și numărul diploid de cromozomi ( $2n=46$ ) se stabilește din nou, astfel numărul de cromozomi la urmași rămâne constant.

**Gena** – unitate a eredității, care este amplasată pe cromozomi în mod liniar.

**Genotipul și fenotipul. Genotipul organismului** – un sistem de interacțiune a genelor din garnitura diploidă a cromozomilor. **Fenotipul organismului** – totalitatea de caractere externe, rezultate prin interacțiunea genotipului cu mediul extern.

**Fenotipul** reunește totalitatea caracteristicilor fizice (somatice, morfologice), fiziologice, biochimice și comportamentale, observabile sau detectabile ale unui individ. El este rezultatul interacțiunii factorilor ereditari și a factorilor de mediu. Fenotipul este potențial variabil.

**Genotipul** reprezintă informația ereditară, materializată în genele conținute în cromozomi și care este constant în tot cursul dezvoltării ontogenetice.

**Alelismul genelor.** Oamenii se deosebesc unul de altul prin caractere morfologice, biochimice și alte caractere. Caracterele alternante sunt determinate de **gene alele** sau alele. Aceste gene (alele) sunt localizate în loci identici pe cromozomii omologi și se notează cu literele alfabetului latin («A» și «a»; «B» și «b»).

**Dominanță și recesivitate.** O alelă din pereche, care se manifestă în prezența alteia, se numește **alelă dominantă** sau **caracter dominant**. O alelă, ale cărei caractere se manifestă numai în prezența unei alele asemănătoare, se numește **alelă recesivă** sau **caracter recesiv**.

**Homozigot și heterozigot.** Dacă într-un organism, pe o pereche de cromozomi omologi este prezentă o pereche de alele de același tip, dominante (AA) sau recesive (aa), acest organism este **homozigot** pentru perechea dată de alele. Iar dacă pe cromozomii omologi se conține o pereche de alele de ambele tipuri, atunci organismul este heterozigot.

**Polimorfismul** sau modificările în structura ADN (în cromozomi și mitocondrii) conduc către polimorfism genetic. Polimorfismul reprezintă variante de succesiuni ADN care sunt răspândite în populația generală cu frecvența de cel puțin 1%. Astfel de modificări pot fi calitative, când sunt determinate de substituția sau lipsa nucleotidelor, sau cantitative, când într-un anumit locus variază numărul succesiunilor nucleotidice de lungime diferită.

**Imprintingul genetic** este un proces epigenetic, care în mod diferențiat marchează locusurile cromozomilor unui singur părinte, ceea ce duce la inhibarea expresiei genice, localizate în aceștia. Ca urmare, în fragmentul genomului cu imprinting confirmat se constată expresia monoalelică (și nu bialelică) a genelor, adică dacă gena de origine maternă este cu imprinting, atunci se expresează numai gena de origine paternă și invers. Aportul părintesc inegal în genomul urmașilor determină abaterea de la legile lui Mendel, potrivit cărora aportul ereditar al fiecăruia dintre părinți este egal. Astfel, manifestările fenotipice ale unei gene anumite se pot schimba din 3 cauze: deleția acesteia, mutația sa și excluderea expresiei epigenice.

Sunt cunoscute aproximativ 30 de gene din genomul uman de imprinting confirmat și care au o expresie monoalelică țesut specifică, la fel 3 clustere de gene, localizate pe cromozomii 7q32, 11p15, 15q 11.2-13. Ele au o relație directă cu următoarele patologii ereditare (tumori, sindromul Prader-Willi, Angelman).

**Congenital** este un termen care arată că o trăsătură oarecare, genetică sau nu, este prezentă la naștere. Nu orice tulburare genetică se manifestă însă de la naștere și nu orice tulburare congenitală este de origine genetică.

**Ereditatea** definește proprietatea unui organism de a transmite la descendenți caracteristici morfologice, fiziologice, biochimice și psiho-comportamentale și reprezintă funcția biologică de conservare și de moștenire a acestora în succesiunea generațiilor. Ereditatea reprezintă capacitatea de dezvoltare a caracterelor la urmași. Astfel, fiecare organism are propria sa ereditate, înscrisă, codificată în structuri moleculare specifice sub formă de informație genetică.

**Variabilitatea** cuprinde fenomenele care produc diferențe genetice calitative și cantitative între indivizii unei populații și între populații diferite.

**Variabilitatea ereditară** se realizează prin 2 mecanisme: recombinări genetice și mutații.

#### a) **Recombinările genetice**

1. Recombinarea genomică este rezultatul hibridării sexuate prin asortarea întâmplătoare a genomului din cei 2 gameți fecundați, provenind de la 2 indivizi diferiți, de regulă, din punct de vedere genetic; rezultă hibrizi cu calități noi (heterozigoți).

2. Recombinarea cromozomială are loc în cursul gametogenezei și se realizează sub 2 aspecte: recombinare intercromozomială și recombinare intracromozomială.

3. Recombinarea genică este recombinarea în interiorul genei, între diferite subunități ale celor 2 gene alele (până la nivelul de nucleotid de ADN).

#### b) **Mutațiile**

Sunt modificări bruște ale materialului ereditar, înterzând fie genele (mutații genice), fie cromozomii (mutații cromozomiale).

## BOLILE GENETICE

**Bolile genetice** reprezintă stări patologice determinate preponderent de factori genetici ce apar ca o consecință a erorilor (mutațiilor) la nivelul materialului ereditar.

#### **Particularitățile bolilor genetice**

La baza particularităților clinice ale manifestărilor bolilor genetice stau legăturile genetice ale acțiunii și interacțiunii genelor.

- Bolile genetice sunt determinate prenatal.
- Caracterul **congenital** al patologiei. Bolile genetice pot fi congenitale, dar se pot manifesta la intervale ontogenetice diferite:
  - intrauterin (avorturi spontane, sarcini stopate în evoluție, anomalii de dezvoltare la fetoși etc.);
  - neonatal (sindromul Down, sindromul Turner, malformațiile congenitale izolate și multiple etc.);
  - postnatal (pilorostenoză, atrezia esofagului, unele malformații congenitale de cord, ale SNC etc.).

Manifestările fenotipice ale genei patologice pot apărea la diferite vârste. Dar 25% de patologii genice și patologii cromozomiale se dezvoltă încă în perioada intrauterină. Copilul se naște cu un complex de caractere patologice.

- Caracterul **ereditar** al patologiei. Bolile genetice pot fi ereditare, transmise în succesiunea generațiilor după tipurile mendeliene (autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-lincat), dar pot fi și consecința unei mutații *de novo*, fiind cazuri unice, sporadice în familie.

Prezența la pacient a simptomelor specifice sau a asocierii lor permite stabilirea diagnosticului de patologie ereditară

sau congenitală. De exemplu, depistarea petelor hiperpigmentate cutanate și apariția neurofibromelor pe traiectul nervilor periferici demonstrează necesitatea investigării cu scop de diagnostic al neurofibromatozei, iar constatarea pseudohipertrofiilor mușchilor gambei la băieți și manifestările neurologice progresive sugerează investigarea mai complexă a pacientului în scopul diagnosticării miodistrofiei *Duchenne/Becker*.

- **Caracterul familial** al patologiei. Bolile genetice pot fi **familiale**, dar pot fi și cazuri izolate, unice într-o familie; în plus, nu toate bolile familiale sunt și genetice (ex., tuberculoza, SIDA, infecțiile TORCH etc.).

Dacă la investigarea familiei se depistează date despre cazuri similare ale patologiei, este necesar un studiu profund pentru diagnosticul diferențial al patologiei.

- **Caracterul cronic, progredient, recidivant.** Procesul cronic în patologie se dezvoltă ca rezultat al acțiunii permanente a genei mutante. De exemplu: dezvoltarea pneumoniei cronice cu bronșectazii în forma pulmonară a mucoviscidozei. Decurgerea progredientă se evidențiază în fermentopatii. La copiii ce suferă de fenilcetonurie, acumularea produselor de dereglare a metabolismului fenilalaninei duce la apariția manifestărilor clinice ale patologiei: excitabilitate sporită, accese convulsive, deficiență mintală progresivă etc.

- **Rezistența la metodele tradiționale de tratament.** Tratamentul patologiei ereditare este eficient numai atunci când se cunoaște tratamentul etiologic. Încercările terapiei patologice ereditare prin metode tradiționale au efect temporar sau sunt ineficiente.

#### **Când trebuie să ne gândim la o patologie genetică?**

##### **Prenatal:**

- Avortul poate fi datorat unei anomalii cromozomiale, unei tulburări autozomal-recesive letale sau unei noi mutații autozomal-dominante.
- Deficitul de creștere intrauterină apare în multe anomalii cromozomiale.
- Oligoamniosul (cantitatea mică de lichid amniotic) poate fi asociat cu o malformație de tract urinar.
- Polihidroamniosul (cantitatea crescută de lichid amniotic) poate fi asociat cu o malformație deschisă de tub neural și malformațiile obstructive ale tractului gastrointestinal.

##### **La nou-născut:**

- Malformațiile congenitale unice sau multiple.
- Hipoplazia prenatală poate fi datorată unor anomalii cromozomiale, unor factori teratogeni, anomalii placentare, infecții intrauterine.
- Macrosomia (copilul cu greutate anormal crescută la naștere) poate apărea în unele sindroame genetice ca sindromul Beckwith-Wiedemann, fetopatia diabetică.

- Dismorfismul neonatal.
- Hipotonia musculară poate fi semnul unei malformații congenitale a SNC, al unui sindrom cromozomial sau al unei tulburări neuromusculare.

- Convulsiile neonatale.
- Ambiguitatea organelor genitale externe.

**La sugar și copilul mic:**

- Deficitul creșterii.
- Retard în dezvoltarea psihomotorie, tulburări neuromusculare.

- Pierderea sau regresia unor achiziții dobândite.

- Microcefalia.

- Macrocefalia.

- Un model neobișnuit de creștere. Poate fi datorat unor cauze genetice:

- ✓ un exces global al creșterii este prezent în sindromul Beckwith-Wiedemann;

- ✓ asimetria membrelor sau hemihipertrofia în sindromul Proteus, asimetria feței în microsomia hemifacială sau sindromul Goldenhara;

- ✓ creșterea disproporționată poate fi prezentă în numeroase tipuri de osteocondrodisplazii și în anomalii ale țesutului conjunctiv ca sindromul Marfan.

- Pigmentația anormală, difuză sau locală, în neurofibromatoză, albinism.

- Un miros neobișnuit al copilului sau al urinei copilului poate fi datorat unei erori de metabolism ca fenilcetonuria.

**În copilărie:**

- Retardul mintal;
- Tulburările neurodegenerative;
- Anemia cronică.

**În adolescență sau la adult:**

- Tulburări ale dezvoltării caracterelor sexuale;
- Tulburări neurologice;
- Rinichii polichistici, tip adult.
- Neurofibroame, petele hiperpigmentate café-au-lait etc.

**Clasificarea bolilor genetice**

La ora actuală, în legătură cu complexitatea naturii patologiilor genetice, există mai multe variante ale clasificării acestora atât din punct de vedere genetic, cât și clinic.

**După principiul etiologic, patologiile genetice se clasifică în:**

1. Bolile cromozomiale;
2. Bolile monogenice;
3. Bolile cu predispunere ereditară (multifactorială);
4. Bolile mitocondriale;
5. Patologiile genetice ale celulelor somatice.

Boli cromozomiale	Anomalii numerice (Aneuploidii)	Trizomii: 21, 18, 13, 45X; 47XXX; 47XXY; 47XYY
	Anomalii structurale Anomalii submicroscopice	Translocății, deleții, duplicații, inversii, ...
Boli monogenice	Autozomal-dominante	Peste 8000 de boli rare
	Autozomal-recisive	
	Lincate cu sex	
	Mitocondriale	
Boli poligenice multifactoriale	Gene majore și minore de susceptibilitate la acțiunea factorilor de mediu	Malformații izolate, comune, schizofrenia, boala coronariană, hipertensiunea esențială, diabetul zaharat etc.

**BOLILE CROMOZOMIALE**

**Bolile cromozomiale** ocupă un loc deosebit în structura patologiei ereditare umane. Acestea reprezintă un grup enorm de stări patologice ereditare cauzate de anomalii de număr și de structură a cromozomilor, care se manifestă

fenotipic prin variate dereglări de dezvoltare a organismului. Reieșind din datele experimental-teoretice, se presupune că mai bine de 55% din zigoții umani poartă aberații cromozomiale, care, în majoritatea lor, sunt eliminate încă din perioada intrauterină.

La nou-născuți frecvența patologiei cromozomiale constituie aproximativ 0,7-0,8%, iar la nou-născuții cu anomalii

multiple de dezvoltare, frecvența bolilor cromozomiale sporște până la 40%. Aproximativ 0,3% de mutații cromozomiale revin pe seama patologiei gonozomale și 0,16% – trizomiilor autozomale, iar patologia structurală constituie 0,24%.

**Anomaliile cromozomiale** reprezintă un grup de patologii ereditare, la baza cărora stau mutațiile genetice. Desfășurarea normală a gametogenezei conduce la producerea gameților echilibrați genetic, care prin fuzionare formează zigoți normali: 46,XX sau 46,XY. Dar în anumite condiții în timpul meiozei sau mitozei se produc modificări ale materialului genetic al celulelor, care se numesc mutații.

Anomaliile cromozomiale sau cromozomice reprezintă modificări de număr sau de structură ale cromozomilor. Ele sunt anomalii cantitative ale materialului genetic, deoarece structura genelor nu suferă modificări.

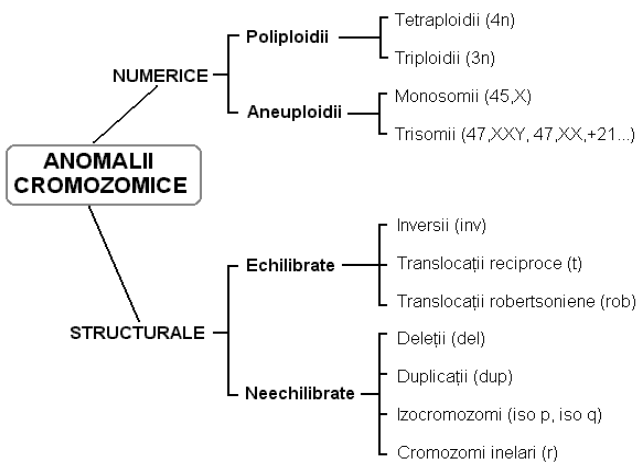


Fig. 1. Clasificarea anomaliilor cromozomiale.

**Anomaliile cromozomiale** sunt cauzate de 2 tipuri de mutații:

1. **mutațiile genomice (anomalii cromozomiale numerice)** – caracterizate prin modificările numărului de cromozomi în garnitură (aneuploidii, poliploidii);

2. **mutațiile cromozomiale (anomalii cromozomiale structurale)** – constau în modificarea cantitativă a conținutului genetic al cromozomilor sau în schimbarea poziției unor grupe de gene de pe un cromozom pe altul, fără ca structura fină a genelor să suporte modificări.

#### Etiologia aneuploidiilor

S-a constatat că anomaliile numerice ale cromozomilor (aneuploidiile) rezultă în urma unor erori de distribuție ale materialului genetic în cursul diviziunii:

##### 1) nondisjunție și 2) întârziere anafazică.

**Nondisjunția** poate avea loc în timpul meiozei – **gametogenezei** și în timpul mitozei – **clivării zigotului**. În timpul gametogenezei, nondisjunția poate avea loc la nivelul primei diviziuni (în anafaza meiozei I – **nondisjunție cromozomică**)

sau în timpul celei de a doua diviziuni (în anafaza meiozei II – **nondisjunție cromatidiană**) sau mai rar în ambele diviziuni ale meiozei.

Rareori, aneuploidiile derivă dintr-o translocație cromozomială echilibrată, existentă la unul dintre părinți.

Cauzele nondisjunțiilor sunt încă necunoscute. Nondisjunția este un eveniment apărut **de novo**. Două fenomene au fost corelate cu apariția nondisjunției: vârsta înaintată a părinților în momentul concepției și recombinarea genetică aberantă.

**Întârzierea anafazică** – rareori, embrionii monosomici pot rezulta în urma pierderii cromozomilor printr-o întârziere anafazică (**lag anafazic**) la nivelul plăcii ecuatoriale. Acest fenomen constă în pierderea unui cromozom dintr-o pereche de cromozomi în timpul anafazei datorită decalajului în viteză de deplasare spre poli a fusului de diviziune sau a imposibilității de migrare a cromozomului din planul ecuatorial. Acest cromozom nu se va include în niciun nucleu nou format. Evenimentul menționat conduce la formarea de gameți monosomici în proporție de 50% – dacă are loc în diviziunea I a gametogenezei și de 25% – dacă se produce în diviziunea a II-a.

**Etiologia poliploidiilor** - un embrion triploid se poate realiza prin:

- **digenia** constă în fecundarea unui ovul care nu a expulzat cel de-al doilea globul polar de către un spermatozoid normal. Se realizează un zigot triploid (3n) – 69,XXX sau 69,XXY.

- **diandria** constă în fecundarea unui ovul normal de către un spermatozoid diploid. Rezultă zigoți triploizi (3n) – 69,XXX; 69,XXY.

- **dispermia** constă în fecundarea unui ovul normal de către doi spermatozoizi. Zigotul rezultat este triploid (3n) – 69,XXY; 69,XYY; 69,XXX.

Constituții citogenetice poliploide au fost semnalate în embrionii avortați, dar în cele mai multe cazuri au fost mozaicuri. Poliploidia la nivelul embrionului este incompatibilă cu dezvoltarea. Feții poliploizi sunt de obicei neviabili.

**Tetraploidiile** (92,XXXX; 92,XXYY) sunt foarte rare în stare omogenă și rezultă fie prin fuziunea a două celule diploide, fie prin endoreduplicație (replicarea nucleară fără diviziune celulară). Rezultă o celulă tetraploidă (4n), care prin diviziuni consecutive va forma linie celulară anormală alături de o linie celulară normală – poliploidie în mozaic. Celulele tetraploide se depistează în culturile celulare din lichidul amniotic și apariția lor este legată de cultivarea îndelungată a acestor celule și n-au importanță diagnostică.

Mozaicurile cromozomiale pot apărea prin două mecanisme: eroare mitotică și corecția unei aneuploidii omogene.

**Clasificarea anomaliilor cromozomiale:**

Anomaliile cromozomiale (AC) se pot clasifica în funcție de:

✓ **Momentul apariției:**

- a) prezente la naștere – **AC constituționale;**
- b) apărute pe parcursul vieții – **AC dobândite.**

✓ **Modificarea materialului genetic:**

- a) numerice;
- b) structurale.

✓ **Tipul cromozomului implicat:**

- a) aneuploidii autozomale;
- b) aneuploidii gonozomale.

✓ **Numărul celulelor afectate:**

a) **omogene** – în organism este prezentă o singură linie celulară;

b) **în mozaic (mixoploidiiile)** – sunt anomaliile cromozomiale caracterizate prin prezența în același organism a două sau mai multe linii celulare cu componente cromozomice diferite.

Particularitățile sindroamelor cromozomiale

1. Dezechilibrul cromozomial (indiferent de geneza sa – mutația cromozomială sau mutația genomică) cauzează dereglări de dezvoltare a organismului.

2. Gradul de exprimare a tulburărilor de dezvoltare este în dependență directă de dezechilibrul cromozomial.

Astfel:

- trisomiile totale sau monosomiile au o repercusiune mai exprimată asupra organismului, comparativ cu cele parțiale și se întâlnesc mult mai rar decât formele mozaice.

- Anomaliile la nivelul cromozomilor mari dezvoltă manifestări clinice mai grave comparativ cu cele de la nivelul cromozomilor mici.

- Lipsa de substrat cromozomial determină apariția unor manifestări clinice mult mai grave decât surplusul acestui material cromozomial.

3. Implicarea în procesul patologic a diverșilor cromozomi este variabilă. Cu cât cromozomul conține mai multă heterocromatină (genetic inactivă), cu atât mai des sunt întâlnite anomaliile ale acestui cromozom la nou-născuți. Aceasta explică incidența crescută a trisomiilor totale ale cromozomilor 8, 9, 13, 18, 21, X și Y.

4. Manifestările clinice caracteristice sunt determinate de modificări nesemnificative în segmentul cromozomului implicat. Astfel, tabloul clinic specific al sindromului Down este determinat de trisomia segmentului 21q21, a sindromului Edwards – trisomia segmentului 18q11, a sindromului „cri du chat” – lipsa segmentului 5p15.

5. Incidența unor anomaliile cromozomiale depinde de vârsta părinților. Femeile ce depășesc vârsta de 35-40 de ani au

un risc crescut de a naște copii cu trisomii ale cromozomilor 13, 18 și 21, în timp ce tinerele în vârstă de până la 19 ani mai frecvent nasc fete cu monosomia X.

6. În familiile unde anterior s-a depistat nașterea unor copii cu anomaliile cromozomiale de structură există un risc crescut de naștere repetată a copiilor cu boli cromozomiale.

7. Manifestările clinice la bolnavii cu sindroame determinate de anomaliile de număr ale cromozomilor gonozomali X și Y sunt mai puțin severe comparativ cu anomaliile cromozomilor autozomali.

Semnele diagnostice **ale sindroamelor cromozomiale pot fi împărțite în 3 grupuri:**

1. Semne ce permit presupunerea unei anomalii cromozomiale:

- retard psihic și fizic;
- dismorfism cranio-facial;
- malformații congenitale ale organelor interne.

2. Semne clinice frecvent întâlnite în anumite sindroame (de exemplu):

- sindr. Edwards – în 90% cazuri se întâlnește forma dolicocefalică a craniului, iar în 96% – poziția flexorie a mâinii;
- sindr. Patau – în 70% cazuri se constată despicătura buzei și palatinului, microftalmia, polichistoza renală, polidactilia etc.

3. Semne patognomonice ale unor anumite sindroame (ex.):

- Sindr. deleției brațului scurt al cromozomului 5 – se determină plâns caracteristic, asemănător „țipătului de pisică”;
- Sindr. Grusky – alopecie.

**Anomaliile cromozomiale numerice**

Se împart la rândul lor în două categorii:

**1) Aneuploidii** – când numărul de cromozomi nu este multiplu exact al numărului haploid ( $2n \pm 1$ ); ( $2n \pm 2$ ):

**Monosomie** – absența unui cromozom sau a unei porțiuni de cromozom, de exemplu: sindromul Turner – 45,X;

**Trisomie** – prezența în plus a unui cromozom sau a unei porțiuni de cromozom, de exemplu: sindr. Down – 47,XY,+21; Klinefelter – 47,XXY ș.a.

**2) Poliploidii** – când numărul de cromozomi este un multiplu exact al numărului haploid sau prezența în plus față de numărul diploid al celulei somatice normale a mai multor seturi de cromozomi, de ex.: **triploidie (3n)** – 69,XXX; 69,XXY; 69,XYY; **tetraploidie (4n)** – 92,XXXX; 92,XXYY.

**Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii autozomale.**

**SINDROMUL DAWN – trisomia 21-47,XX(XY),+21**

**a) Citogenetică:**

– 92 – 95% ⇒ trisomii libere omogene (47,XX,+21 sau 47,XY,+21);



- 3-5%  $\Rightarrow$  translocății robertsoniene 46,XX(XY), tr(Dq;-Gq); 46,XX(XY), tr(Gq;Gq);

- 1-2%  $\Rightarrow$  mozaicuri 47,XX,+21/46,XX;

**b) Incidența:** 1:700-800; sex ratio: 3b : 2f;

**c) Factori etiologici:**

- Pentru trisomiile libere – vârsta maternă avansată (>35 ani);

- Pentru trisomii în translocăție – translocății echilibrate parentale sau *de novo*;

**d) Semne clinice:**

**Prenatal:** îngroșarea pliului cutanat nugal, higroma chistică, ventriculomegalie moderată, defecte cardiace congenitale, atrezia duodenală cu prezența semnului “Double bubble”, pieloectazie renală, intestine ecogene, polihidroamnios.

**La nou-născuți:**

- Greutatea, talia, perimetrul capului sub medie;

- Hipotonie musculară cu hiperlaxitate ligamentară, hiporeflexie, piele plicaturată;

- Dismorfism cranio-facial – facies plat.

**Aspect general:** brahicefalie (craniu rotund cu occipitul aplatizat);

- Ochii: fante palpebrale orientate în sus și în afară (mongoloide), epicanthus, hipertelorism;

- Gura: mică permanent deschisă cu limba mare, plicaturată;

- Urechi: mici, rotunde, deseori asimetrice;

- Gât: gros și scurt;

- Membrile superioare: mâinile scurte, late cu degete scurte, clinodactilia V;

- Membrile inferioare: scurte, spațiul I interdigital larg (la picior);

- Dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;

- Malformații viscerale: cardiace (canal atrioventricular, defect septal interventricular, defect septal atrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale.

**La copii** – aceleași semne; se remarcă retard mintal care variază în limitele (IQ=15-70);

- Organele genitale: băieți - criptorhidie, hipospodias, sterilitate; fete - fertile;

**e) Prognostic vital:** 25-30% decedează în primul an de viață; 50% în primii 5 ani; 2-6% supraviețuiesc peste 50 de ani;

**Cauze de deces:** malformații cardiace, gastrointestinale, sensibilitate la infecții, leucemii acute (limfoblastom).

**SINDROMUL EDWARDS - trisomia 18 - 47,XX(XY), +18**

**a) Citogenetică:**

- 95% – trisomie liberă omogenă (47,XX, +18 sau 47,XY, +18);

- 5% – mozaicuri: 47,XX(XY), +18/46,XX(XY);

**b) Incidența:** 1: 8000-10000; sex ratio – 1b:3f

**c) Factori etiologici:** vârsta mamei gestante (curbă bimodală 25-30 de ani; 40-50 de ani);

**d) Semne clinice:**

**Prenatal:** întârziere în creșterea prenatală, mișcări slabe fetale, polihidroamnios, placentă mică, patologie cardiacă congenitală, omfalocel, hidronefroză, malformații cranio-faciale, micrognație, occipit proeminent – aspect de căpșună, chisturi ale plexurilor coroidale;

**La nou-născut:**

- Greutatea, talia sub medie; diametrul bifrontal îngust;

- Hipotonie musculară  $\Rightarrow$  hipertonus;

- Dismorfisme cranio-faciale: facies alungit; dolicocefalie, occipit proeminent;

- Ochii: fantele palpebrale scurte, orientate orizontal (antimongoloide), hipertelorism;

- Gura: mică, bolta palatină înaltă, micrognație;

- Urechi: jos inserate, slab lobulate cu partea superioară ascuțită „urechi de faun”;

- Nasul: proeminent, lățit la bază;

- Gâtul: scurt, cu exces de piele;

- Toracele: „în scut”, sternul este scurt, centura pelviană îngustă (bazin mic);

- Sistemul muscular: hipoplazie generalizată, hipo- și hipertonie musculară;

- Membrile superioare: degetele mâinii contractate în mod special – deget. II acoperă deget. III, iar deget. V acoperă deget. IV; clinodactilia și sindactilia deget. IV și V;

- Membrile inferioare: calcaneul proeminent cu o curbura spre interior – „picior în piolet”;

- Malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular, persistența canalului atrial);

- Gastrointestinal (diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică); renale (rinichi ectopici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă”, megaurter);

- SNC: retard psihomotor profund.

**e) Prognostic vital:** decesul survine în primele 6 luni, pentru mozaici – vitalitate mai mare.

**f) Cauze de deces:** malformații cardiace, infecții respiratorii, asfixie, atrezia anală.

**SINDROMUL PATAU - trisomia 13 - 47,XX(XY) + 13**

**a) Citogenetică:**

- 80 - 85% – trisomie liberă omogenă (47,XX +13 sau 47,XY +13)

- 15% – mozaicuri: 47,XX(XY) +13/46,XX(XY);

- rareori – translocăție robertsoniană: 46,XX(XY), tr(13q;14q) sau 46,XX(XY), tr(13q;13q)

**b) Incidența:** 1: 7000-8000; sex ratio – 1b:1f;

**c) Factori etiologici:** vârsta medie a mamelor este de 32,8 ani;

**d) Semne clinice:**

**Prenatal:** întârziere în creșterea prenatală cu debut în tr. II de sarcină, polihidroamnios în tr. III, anomalii cardiace congenitale, holoprocencefalie, agenezia corpului calos, labio- și palatoschizis, omfalocel.

**La nou-născut:**

- Greutatea, talia sub medie;
- Hipoplazie prenatală;
- Dismorfii craniofaciale;
- Craniul: mic (microcefalie), frunte îngustă, occipit proeminent;
- Hemangioame pe față și corp;
- Ochii: microftalmie, anoftalmie, mai rar ciclopie, coloboma iridiană, opacități corneene;
- Gura: despicătură labio-palatină, micrognație;
- Urechii: jos inserate, diformate;
- Nasul: scurt, lățit la bază;
- Gâtul: scurt, cu exces de piele;
- Membrile superioare: hexadactilie uni- sau bilaterală, degetele mâinii contractate în mod special – deget. I și deget. II acoperă deget. III, iar deget. V acoperă deget. IV;
- Membrile inferioare: hexadactilie, calcaneul proeminent cu o curbură spre interior – „picior în piolet”.

**Malformații viscerale:**

Cardiace – defect septal ventricular și atrial, canalul atrial persistent.

Gastro-intestinal – diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică.

Renale - rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă”, megaureter.

SNC: dezvoltarea incompletă a creierului anterior (holoprocencefalie), corpul calos poate lipsi, lobii frontali pot fi fuzionați; retard mintal profund;

Organele genitale: la băieți (criptorhidie, hipoplazia penisului); la fete (uter bisept, hipoplazie ovariană).

**e) Prognosticul vital:** moartea survine în primele 6 luni, cei mai mulți în prima lună, cazuri foarte rare de supraviețuire până la 3-5 ani.

**f) Cauze de deces:** malformații grave ale SNC, malformații cardiace, renale.

**TRISOMIA 8 - 47,XX(XY), + 8**

**a) Citogenetică:**

- 15% – trisomie liberă omogenă (47,XX, + 8 sau 47,XY, +8)
- 85% – mozaicuri: 47,XX(XY), + 8/ 46,XX(XY);

**b) Incidența:** 1: 50000; sex ratio – 5b:2f

**c) Factori etiologici:** vârsta medie a mamelor;

**d) Semne clinice:**

- Greutatea și talia – în limite normale;
- Dismorfisme cranio-faciale: față pătrată, deseori asimetrică;
- Craniul: mare, fruntea proeminentă;
- Ochii: hipertelorism, epicant, ptoză, strabism;
- Gura: buza superioară îngroșată și eversată, bolta palatină ogivală, despicătură palatină;
- Urechii: mari, malformate;
- Nasul: bulbos, lățit la bază;
- Gâtul: scurt, cu exces de piele;
- Torace: lung, plat, umeri și bazin îngust;
- Membrile superioare și inferioare: lungi cu degete lungi și rigide, restricția mișcărilor în articulații, clinodactilie;
- Malformații scheletice: coaste și vertebre supranumerare, cifo-scolioză;
- Malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular și atrial, anomalii ale vaselor magistrale);
- Gastro-intestinal (diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică); renale (rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă”, hidroureter);
- SNC: hidrocefalie, aplazia corpului calos, retard mintal de diferit grad, retard motor și verbal;
- Organele genitale: la băieți (criptorhidie, micropenis, hipospadias);

**e) Prognosticul vital:** relativ viabili, cazuri foarte rare de supraviețuire până la 10-15 ani.

**f) Cauze de deces:** malformații grave ale SNC, malformații cardiace, renale, leucemie mieloidă acută.

**Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii gonozomale**

**SINDROMUL TURNER – monosomia X - 45, X**

**a) Citogenetică:**

- Cromatina X – negativă;
- 60% – monosomie omogenă: 45,X
- 30% – mozaicuri: 45,X/46,XX; 10% – anomalii structurale: 46,Xi(Xq); 46,Xi(Xp); 46,Xr(X); 46,Xdel(Xq); 46,Xdel(Xp);

**b) Incidența:** 1:2500 -5000; sex ratio – 0b :1f

**c) Factori etiologici:** mame tinere;

**d) Semne clinice:**

**Prenatal:** întârziere în creșterea prenatală, higroma chistică, hidrops fetal, pliu cutanat nucal mărit, coarctarea de aortă, ventriculomegalie pe stânga.

**La nou-născut:**

- Limfedeme ale extremităților, mai ales al dosului mâinilor și picioarelor, dur, neinflamator;
- Talie mică (45cm), sex feminin;

- Pterygium colli, sau gât scurt, cu exces de piele la ceafă;
- Mamelone îndepărtate;

#### La copii, adolescenți:

- Hipostatură (sub 150 cm);
- Dismorfism cranio-facial – fața triunghiulară;
- Ochii: fante palpebrale orientate oblic în jos (an-timongoloide), exoftalm, hipertelorism, epicanthus, strabism, coloboma;

- Gura: bolta palatină înaltă, micrognație;
- Urechi: jos inserate, dismorfe;
- Nasul: proeminent, lătit la bază;
- Gâtul: scurt, lat, palmat (*pterygium coli*), părul jos inserat la ceafă;

- Toracele: lat, în formă de „pâlnie”, „scut”, hipertelorismul mameloanelor;

- Malformații scheletice: anomalii ale coastelor, ale oaselor tubulare lungi, osteoporoză, lordoză, scolioză;

- Sistemul muscular: hipoplazie generalizată, hipo- și hipertonie musculară;

- Membrile superioare: „cubitus valgus”, clinodactilia și sindactilia deget. IV și deget. V, scurtarea metacarpienelor deget. IV și deget.V, unghiile hipoplazice, convexe;

- Membrile inferioare: deformația de tip „X” a genunchilor;

- Malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular, coarctarea aortei, tetralogia Fallot); gastrointestinale (teleangiectazii intestinale, stenoză pilorică): renale (rinichi ectopic, rinichi „în potcoavă”);

- SNC: intelectul în limitele normale, ușor scăzut;

- Organele genitale: trompele și uterul – hipoplazice, amenoree primară – ovare lipsite de celule germinale (benzi fibroase), pilozitatea axială și pubiană redusă; sterilitate (99%);

**e) Prognosticul vital:** depinde de gravitatea malformațiilor.

#### SINDROMUL KLINEFELTER - 47,XXY

##### a) Citogenetică:

- Cromatina de sex X – pozitivă;
- 80 % – 47,XXY;
- 10% – mozaicuri: 47,XXY/ 46,XY;
- 10% – alte variante: 48,XXXYY, 48,XXYY, 49,XXXXXY;

##### b) Incidența: 1:500-1000;

##### c) Factori etiologici: vârsta avansată a mamelor;

##### d) Semne clinice:

**Prenatal:** întârziere în creșterea prenatală, polihidroamnios,

**La nou-născut:** greu de depistat;

##### Postpubertar:

- Talia depășește înălțimea medie normală;

- Dismorfism cranio-facial – brahicefalie; părul jos inserat la ceafă;

- Urechi: ușor deformate;

- Trunchiul: centura pelviană lătită, țesutul adipos cu repartizare caracteristică feminină, ginecomastie;

- Membrile superioare și inferioare: lungi, disproporționate cu trunchiul, hipotrofie musculară;

- Pilozitățile faciale și pubiene cu repartizare feminină, vocea infantilă;

- Organele genitale: hipoplazia testiculelor și a penisului, azospermie, oligospermie, sterilitate;

- Dezvoltarea intelectuală: 75% de cazuri cu 47,XXY – inteligență normală, în rest – diferite grade de retard mintal, epilepsie, tulburări de comportament;

**e) Prognosticul vital:** Este pozitiv.

**f) Tratament:** Sterilitatea este incurabilă, terapia cu androgeni facilitează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

#### Anomaliile cromozomiale de structură

Se clasifică în funcție de efectul fenotipic și în funcție de mecanismul de producere în:

**I. Echilibrate** (nu modifică fenotipul normal) și care la rândul lor se divizează în:

**Inversie (inv)** – este cauzată de prezența a două rupturi și urmată de rotația de 180° a fragmentului intercalar. Inversiile pot fi de două tipuri:

**a) inversie paracentrică** – rupturile au loc de o singură parte a centromerului, deci, se găsesc pe un singur braț cromozomial. De exemplu: 46,XY, inv(6)(p12;p23);

**b) inversie pericentrică** – include și centromerul, deoarece cele două rupturi sunt localizate de o parte și de alta a acestuia. De exemplu: 46,XY, inv(6)(p12;q22).

Inversiile nu determină modificări cantitative în genom, ele schimbă ordinea genelor în segmentele inversate. Inversia nu are repercursiuni fenotipice, dar se presupune că perturbă împerecherea omologilor în meioză, când se formează o buclă în regiunea inversiei. Consecințele inversiilor sunt diferite și depind de tipul ei: în inversiile paracentrice se formează gameții anormali, care concep zigoți neviabili; în inversiile pericentrice se produc duplicații și deleții. Deci, inversiile afectează serios fertilitatea.

**Translocație (t)** – schimbarea poziției unui fragment cromozomial în același cromozom (translocație simplă), transferarea unui fragment cromozomial pe alt cromozom (inserție – translocație neechilibrată) sau schimbul de material genetic între doi cromozomi omologi sau neomologi (translocație reciprocă).

**Translocație simplă - transpoziție** – este cauzată de prezența a trei rupturi, care permit translocarea cu sau fără inversarea fragmentului situat între două puncte de ruptură,

în spațiul format de cea de a treia ruptură, situată în același cromozom. De exemplu: 46,XY, dir ins(7)(p13;q21;q31);

**Translocația reciprocă (rcp)** – are loc un schimb reciproc de segmente, care pot fi egale sau inegale, cauzate de două rupturi în cromozomii neomologi. În asemenea cazuri indivizii purtători ai unei astfel de aberații nu prezintă tulburări clinice și au fenotip normal, deoarece complexul cromozomial este echilibrat, conținutul genetic rămânând practic intact. Dar în meioză la asemenea indivizi se pot produce gameți anormali, există un risc de 50% pentru urmașii lor de a prezenta în cariotip o monosomie parțială sau o trisomie parțială, un risc de 25% de a avea copii cu o translocație și o șansă de 25% de a avea copii normali. De exemplu: 46,XX, t(18;22)(q22;q13);

**Translocația robertsoniană (trob)** – are loc în urma fuziunii centrice a doi cromozomi acrocentrici (cromozomii 13, 14, 15, 21, 22) din care rezultă un cromozom metacentric în cazul translocației brațelor mari ale cromozomilor din grupa D/D sau G/G și un cromozom submetacentric în cazul translocației D/G. Rezultatul este un cariotip cu 45 cromozomi, inclusiv cromozomul translocat. Pierderea brațelor scurte nu acționează asupra fenotipului și nu provoacă anumite modificări clinice, deoarece pierderea de material genetic este foarte redusă, fiindcă brațele scurte sunt bogate în heterocromatină. De exemplu: 45,XX, t(13;14)(p11;q11).

**II. Neechilibrate** (produc fenotipuri anormale) și care se grupează în:

**Deleție (del)** - pierderea unei porțiuni de cromozom, care la rândul său se divizează în:

**a) deleție terminală** – are loc o singură ruptură în regiunea terminală a brațului cromozomului cu pierderea fragmentului terminal. De exemplu: 46,XX, del(5)(p15.1→pter);

**b) deleție interstițială** – au loc două rupturi de aceeași parte a centromerului. Fragmentul acentric cuprins între rupturi se pierde, iar extremitățile se reunesc. O altă cauză poate fi crossing-over-ul inegal între cromozomii omologi. De exemplu: 46,XX, del(15)(q11;q13).

**Duplicație (dup)** – duplicarea unui fragment de cromozom, care are loc în urma unor rupturi cromozomiale, urmate de încorporarea fragmentului respectiv la cromozomul omolog, astfel dublând un număr oarecare de gene. Duplicațiile pot fi de două tipuri:

**a) duplicația în tandem directă** – urmează ordinea normală a genelor. De exemplu: 46,XY, dup(17)(p11;p13);

**b) duplicația în tandem inversă** – fragmentul anexat suportă o rotație de 180°, conducând la o ordine inversă a genelor numită **polindrom**. De exemplu: 46,XY, inv dup(2)(p23;p14).

Duplicațiile pot rezulta în urma: unui crossing-over inegal între cromozomii omologi sau în urma unei translocații sau inversii. Duplicațiile au urmări mai puțin grave decât delețiile.

**Cromozom inelar (r)** – dacă cele două rupturi au loc de ambele părți ale centromerului, se formează cromozom în inel. Fragmentele terminale, lipsite de centromer (acentrice), se pierd, iar extremitățile terminale se reunesc, formând cromozomi inelari. Cromozomii inelari sunt instabili în cursul meiozei, în anafază rezultă cromozomi cu duplicații și deleții. De exemplu: 46,XX, r(10)(p11→q22); 46,XX, r(14)(p13;q31).

**Cromozomi dicentrici (dic)** – rezultă prin îndepărtarea telomerilor de la doi sau mai mulți cromozomi, aceștia pot fuziona prin extremitățile lor, formând structuri dicentrice, tricentrice, care sunt instabile în meioză și pot genera deleții și duplicații. De exemplu: 46,X,dic(Y)(q12).

**Izocromozomi (i)** – rezultă în urma unei diviziuni anormale a centromerului (clivare transversală) și care după replicare duc la formarea unor cromozomi metacentrici ale căror brațe au un conținut genetic echivalent, conținând aceleași gene. În genetica medicală sunt bine cunoscuți izocromozomii X, care reprezintă suportul citogenetic în unele cazuri de sindrom Turner, aproape 15% din acești pacienți conțin i(Xq) pur sau în mozaic. De exemplu: 46,Xi(X).

**Insertie (ins)** – prezintă translocații neciproce ce rezultă atunci când fragmentul cromozomic este inserat în alt cromozom neomolog. Insertiile sunt relativ rare, pentru că cer prezența a trei puncte de ruptură. De exemplu: 46,XX, ins(2;3)(p13;q11q31); 46,XY, ins(17;15)(p12;q21q23).

**Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai recunoscute patologii cromozomiale structurale**  
**SINDROMUL WOLF-HIRSCHORN – 46,XX(XY), 4p-**

**a) Citogenetică:**

- 80% ⇒ 46,XX(XY), del(4)(p16→pter)
- 10-15% ⇒ translocații 46,XX(XY), tr(4;C); 46,XX(XY), tr(4;G)
- 5% ⇒ cromozom în inel 46,XX(XY), r(4)

**b) Incidența:** 1:100000; sex ratio 1b: 1f

**c) Semne clinice:**

**La nou-născuți:**

- Greutatea, talia, perimetrul capului sub medie;
- Hipotonie și hipotrofie musculară;
- Dismorfism cranio-facial – fața rotundă în formă de „lună”;
- Craniul: mic (microcefalie), craniu asimetric, dolicocefalie.

**Aspect general:**

- Ochii: epicantus, hipertelorism, strabism, fantele palpebrale scurte, orientate orizontal (antimongoloide), atrofia nervilor optici;

- Gura: mică cu unghiul lăsat în jos, micrognație, filtrul scurt; despicătură labio-palatină;

- Nasul: proeminent, în formă de cioc;

- Urechi: clăpăuge, jos inserate, slab lobulate;

- Gât: subțire și scurt;

- Trunchiul: lung, anomalii ale coastelor, lordoză, scolioză;

- Membrile superioare: subțiri, scurte, palmele late cu degete scurte, clinodactilie V;

- Membrile inferioare: „picior în piolet”, deformarea calcaneului;

- Dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;

- Malformații viscerale: cardiace (canal atrioventricular, defect septal interventricular, defect septal interatrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale (hipoplazie, polichistoză);

- SNC: hidrocefalie, retard mintal profund (idiotie, imbecilitate), retard motor și verbal pronunțat;

- Organe genitale: la bărbați – criptorhidie, hipospodias; la femei – aplazia uterului;

**d) Prognostic vital:** majoritatea mor în primul an de viață; cazuri solitare supraviețuiesc până la 20-25 de ani;

**e) Cauze de deces:** malformații cardiace, gastrointestinale, renale.

**SINDROMUL „ȚIPĂTULUI DE PISICĂ” – 46,XX(XY), 5p-**

**a) Citogenetică:**

- 80% ⇒ 46, XX(XY), del(5)(p15.1 →pter)

- 10-15% ⇒ translocății 46,XX(XY), tr(5;C); 46,XX(XY), tr(5;G)

- 5-10% ⇒ cromozom în inel 46,XX(XY), r(5).

**b) Incidența: 1:50 000; sex ratio: b < f**

**c) Semne clinice**

**La nou-născuți:**

- Greutatea, talia, perimetrul capului sub medie;

- Plâns specific (mieunat de pisică);

- Hipotonie și hipotrofie musculară;

- Dismorfism cranio-facial: fața rotundă în formă de „lună”, fața asimetrică;

- Craniul: mic (microcefalie), craniu asimetric, dolicocefalie;

**Aspect general:**

- Ochi: exoftalm, microftalmie, epicantus, hipertelorism, coloboma iridisului, strabism;

- Gura: palatin înalt, micrognație, anomalii ale mușcăturii;

- Nasul: plat;

- Urechi: jos inserate, slab lobulate, deformat;

- Gât: scurt, anomalii ale faringelui (îngustarea, micșorarea, cartilaje moi);

- Trunchiul: hernii inghinale;

- Membrile superioare: subțiri, degetele mâinii contractate în mod special, palmele scurte, late cu degete scurte, clinodactilie V;

- Membrile inferioare: „picior în piolet”, picior plat, sindactilie;

- Dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;

- Malformații viscerale: cardiace (canal atrioventricular, defect septal interventricular, defect septal interatrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale (hipoplazie, polichistoză);

- SNC: atrofia difuză a creierului, atrofia cerebelului, hidrocefalie, retard mintal profund (idiotie, imbecilitate), retard motor și verbal pronunțat;

- Organele genitale: la băieți – criptorhidie, hipospodias; la fete – aplazia uterului;

**d) Prognostic vital:** majoritatea mor în primii ani de viață; 10% cazuri supraviețuiesc până la 10 ani, au fost descrise cazuri unice de supraviețuire până la 50 de ani;

**e) Cauze de deces:** malformații cardiace, gastro-intestinale, renale.

**Consecințele anomaliilor cromozomiale**

Consecințele anomaliilor cromozomiale depind de tipul anomaliilor și de gradul dezechilibrului **genic**. Anomaliile cromozomiale neechilibrate (aneuploidiile, poliploidiile, anomaliile de structură neechilibrate) sunt modificări cantitative de dozaj ale materialului genetic cu consecințe grave asupra fenotipului individului și determină diferite **sindroame cromozomiale**. Anomaliile cromozomiale echilibrate modifică doar poziția genelor în cromozomi, fără consecințe fenotipice, dar cu consecințe nefaste pentru reproducere (sterilitate, infertilitate, nou-născuți morți, nou-născuți vii cu anomalii cromozomiale).

**Indicații pentru investigații citogenetice**

În caz de suspectare a unei anomalii cromozomiale, unor cercetări citogenetice vor fi supuse următoarele categorii de persoane:

1. Bolnavii cu retard mintal și care prezintă concomitent diverse malformații congenitale multiple și stigme disemбриogenetice;

2. Femei ce au avut avorturi spontane repetate în anamneză, cazuri de nou-născuți morți sau copii născuți cu malformații congenitale multiple (MCM);

3. Părinții copiilor decedați, dacă la copii s-au depistat MCM sau sindroame cromozomiale;

4. Bolnavi cu malformații congenitale multiple și anomalii congenitale minore;

5. Frații și surorile (sibșii) probandului și alte rude de vârstă reproductivă, în cazul depistării la proband a unei anomalii de structură, iar la părinții probandului – translocăție echilibrată;

6. Retard în dezvoltarea sexuală, disgenezia gonadelor, amenoree, sterilitate primară;

7. Cazuri familiale de sindroame cromozomiale.

### Sindroamele submicroscopice (microcitogenetice)

**Sindroamele submicroscopice** reprezintă un grup de sindroame caracterizate prin deleții neînsemnate sau duplicațiile unor fragmente de cromozomi strict delimitate.

Acestea se mai numesc sindroame microdeleționale și microduplicaționale.

**Etiologia** sindroamelor microcitogenetice încă nu este cert stabilită. Nu este clar stabilit ce stă la baza dezvoltării acestor sindroame – lipsa genei structurale sau a unui segment mai lung care include o genă concretă.

Natura **manifestărilor clinice** a sindroamelor submicroscopice este polimorfă.

Clinica unor sindroame microdeleționale este determinată nu doar de deleția propriu-zisă, ci și de manifestările imprinting-ului cromozomial și disomiile uniparentale.

### Caracteristici generale ale unor sindroame submicroscopice

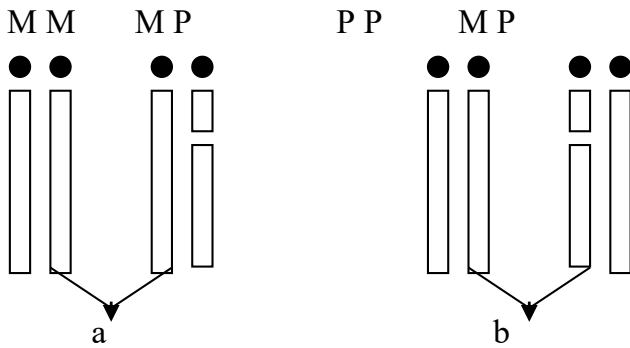
Sindromul	Segmentul de cromozom implicat	Manifestările clinice principale
Sindr. Langher-Ghideon (S. triho-rino-falangeal)	del (8q-23-q24)	Dismorfism cranio-facial, exostoze multiple, talie joasă, urechi mari deformate, clinobrahidactilie, retard mintal moderat.
Sindr. Prader-Willi	del (15q-11 – q12) (în cromozomul patern)	Obezitate, dismorfism cranio-facial, hipotonie, hipogonadism, retard mintal, mâini și picioare mici.
Sindr. Angelman	del (15q-11 – q12) (în cromozomul matern)	Facies neobișnuit, microcefalie, ataxie, hipotonie, epilepsie, paroxisme de râs, lipsa vorbirii.
Sindr. Beckwit-Widemanne	dup (11p-p15)	Hernia funiculului ombilical, macroglosie, gigantism, hipoglicemie, macrocefalie, malformații congenitale ale organelor interne.
Sindr. Di George	22q-11	Convulsii (hipocalciemice), aplazia sau hipoplazia timusului, dismorfism cranio-facial, malformații congenitale de cord.
Sindr. Rubinstein-Taybi	16p-13.3	Retard psihic și fizic, degetul I la mâini și picioare scurt și lat, hipertelorism, facies caracteristic cu nas lung ca „cârligul”, fante palpebrale antimongoloide, craniu brahimicrocefalic.

Majoritatea sindroamelor microcitogenetice au o incidență mică (1 la 50 000 – 100 000 nou-născuți).

Tabloul clinic al acestor sindroame este specific, dar variază semnificativ în dependență de lungimea segmentului deleționat sau duplicat, precum și de originea paternă sau maternă a cromozomului.

Fenomenul imprintingului la nivel cromozomic, determinat de originea microanomaliei moștenite de la unul dintre

părinți, a făcut posibilă, prin metode molecular-citogenetice, diferențierea și stabilirea etiologiei celor două sindroame ce se deosebesc clinic – sindr. Prader-Willi și Angelman. În ambele cazuri se constată o microdeleție a cromozomului 15 (segmentul q11 – q12). Aceste sindroame sunt cauzate de disomiile uniparentale.



**Fig. 2.** Etiologia sindroamelor Prader-Willi (a) și Angelman (b) (imprinting și disomia uniparentală).

Disomia cromozomului matern cauzează sindromul Prader-Willi (deoarece lipsește segmentul q11 – q12 de origine paternă), similar deleția acestui segment în cromozomul patern în disomia heteroparentală. În cazul sindromului Angelman situația este inversă.

#### **Sindroamele submicroscopice:**

**SINDROMUL LANGER-GIEDION** (sindromul triho-rhino-falangeal, tip I)

Descris pentru prima dată de A. Gieion în a. 1966.

#### **Manifestări clinice caracteristice:**

- Facies caracteristic: - nas lung, în formă de „pară”;
- filtrul lung (distanța cuprinsă între nas și buza superioară);
- sprâncene late și rare;
- gura mică cu buze subțiri.
- Părul: subțire, fragil.
- Falangele degetelor deformate.

Deformarea falangelor se constată mai tardiv, deseori în deceniul doi de viață. Măinile devin late, degetele scurte; ulterior se deformează lateral, articulațiile interfalangiene se îngroașă.

#### **Alte manifestări și anomalii:**

- Scurtarea oaselor metacarpiene, scolioză, lordoză, luciu caracteristic de „perlă” a ojei unghiale.

- Retard fizic;
- Deficiență mintală de diferit grad.

Roentgenologic:

- lungime diferită a falangelor degetelor;
- epifize triunghiulare;
- sinostoză timpurie a zonelor de creștere.

#### **Sindromul triho-rhino-falangeal, tip II**

Sinonime: sindromul Langer-Giedion.

Se deosebește de sindromul triho-rhino-falangeal, tip I, deși atinge în procesul patologic aceleași structuri.

#### **Manifestări clinice caracteristice:**

- Faciesul:

- nas lung, dar lat și cu o tăietură caracteristică a nărilor;
- gura mare, cu buza superioară subțire, uneori macrostomie;
- fultrul lung, proeminent, mandibula mică, micrognatie;
- sprâncene late și rare;
- palatinul înalt, arcuit, defecte de poziție a dinților.
- Anomalii de configurare a corpului: cutie toracică în formă de „butoi”, scolioză, cifoză, scapula alata.
- Falangele degetelor deformate, chiar de la naștere;
- Gambe caracteristice – pline, păstoase și ușor deformate, bazinul înalt și lat.

#### **Alte manifestări și anomalii:**

- microftalmie, strabism, ptoză, coloboma irisului;
- retard mintal și fizic, rareori pareze ale n. abducens;
- exostoze (după 3 ani).

#### **SINDROMUL BECKWITH-WIEDEMAN**

**Sinonime:** sindromul macroglosiei, gigantismului, exomfalosului.

Sindromul a fost descris pentru prima dată de J. Beckwith în a. 1963 la un nou-născut care prezenta hipoglicemie însoțită de un șir de modificări somatice.

Incidența – 1 la 12 000 de nou-născuți.

#### **Manifestările clinice caracteristice:**

1. Hernie ombilicală (omfalocele) – uneori atinge dimensiunile unui cap de copil;
2. Macroglosia – simptom foarte caracteristic, depistat la orice vârstă și întâlnit în 95% cazuri;
3. Gigantismul general, uneori al unei jumătăți a corpului sau al organelor interne, care se depistează de la naștere;
4. Osificarea precoce constituie unul dintre simptomele timpurii ale afecțiunii.

#### **Alte simptome și anomalii:**

- Din partea organelor interne: hepatomegalie, splenomegalie, malformații congenitale de cord, hernie diafragmală;
- Mai tardiv: neuroblastome, hepatoblastome.
- Hiperplazia aparatului insular al pancreasului ce cauzează hiperinsulinemie;
- Retard mintal (în 12% cazuri).

#### **SINDROMUL RUBINSTEIN-TAYBI**

**Sinonime:** sindromul degetului I al mâinilor și picioarelor lat cu anomalii faciale.

A fost descris primar în a. 1963 la 7 copii cu retard mintal. Incidența – 1 : 25 000 – 30 000 de nou-născuți.

#### **Manifestările clinice:**

- Retard psihic și fizic;
- Degetul I la mâini și picioare scurt și lat;
- Facies caracteristic: - nasul lung în formă de „cârlig”;
- fante palpebrale antimongoloide, hipertelorism;
- mandibula superioară nedevelopată;

- craniu brahimicrocefalic;
- palatinul înalt, uneori despicătura palatinului și buzei.
- Sindactilie sau polidactilie;
- Modificări cutanate: hipertrihoză, hemangioame, depigmentări ale pielii;
- Diverse malformații congenitale: de cord, ale sistemului urinar, sistemului digestiv;
- Afecțiuni oculare: cataractă, colaboma irisului, nistagm, glaucom, strabism etc.

Roentgenologic: scurtarea oaselor tubulare, lărgirea fangelor terminale, rămânere în osificare; precum și: microcefalie, simptome de hidrocefalie.

## BOLILE MONOGENICE

### Ereditatea monogenică sau mendeliană

Caracter „mendelian” sau „monogenic” se numește acel caracter (trăsătură, fenotip), normal sau patologic, determinat de o singură pereche de gene alele situate pe același locus al unei perechi de cromozomi omologi.

Ereditatea mendeliană sau monogenică este acea formă de ereditate în care transmiterea caracterelor de la părinți la descendenți se poate explica prin existența unor **determinanți ereditari**, numiți **gene**, transmitere care se face conform principiilor descoperite de Mendel.

În cei doi cromozomi omologi, unul matern și celălalt patern, pe același locus, se găsesc gene care controlează același caracter. Când cele 2 gene de pe cei 2 cromozomi omologi sunt identice, individul este homozigot pentru gena dată; când cele 2 alele sunt diferite, individul este heterozigot pentru gena respectivă.

Gena care se exprimă fenotipic atât în stare homozigotă, cât și în stare heterozigotă se numește dominantă; gena care se manifestă numai în stare homozigotă se numește recesivă.

#### Criteriile eredității mendeliene

Sunt 2 criterii după care se clasifică modelele de ereditate mendeliană:

1. Tipul de cromozomi pe care este situată gena:
  - Autozomal (gena situată pe una din cele 22 perechi de autosomi);
  - Gonozomal (gena situată pe unul din cei 2 cromozomi sexuali); acest tip de ereditate se referă cu deosebire la cromozomul X și se numește X-linkat („legat” de X), deoarece cromozomul Y are un număr foarte redus de gene care exprimă caractere somatice.
2. Tipul de exprimare fenotipică a genei:
  - dominant;
  - recesiv.

În funcție de aceste criterii există 5 modele de ereditate monogenică:

- I. Ereditate autozomal-dominantă (AD)
- II. Ereditate autozomal-recesivă (AR)
- III. Ereditate X-linkată dominantă (XD)
- IV. Ereditate X-linkată recesivă (XR)
- V. Ereditatea Y-linkată (holandrică).

**Tipurile de transmitere. Legițile de bază ale transmiterii ereditare.**

Orice organism cu reproducere sexuată are două alele pentru fiecare caracter elementar. Această pereche de alele ocupă aceeași poziție pe cromozomii omologi, unul și același locus. Astfel, pe cei doi cromozomi omologi, dintre care unul este de origine maternă și altul – paternă, se localizează gena care controlează un caracter anumit. Gena poate fi localizată în cromozomii autozomi și gonozomi, ea poate fi dominantă sau recesivă. Astfel, există două moduri de transmitere a caracterelor, de fapt două tipuri de transmitere a genelor: autozomal și cuplat cu sexul.

Alelele dominante se notează «A», iar cele recesive «a». În populație sunt prezente trei tipuri de genotipuri: «AA», «Aa» și «aa». Primul genotip este homozigot după alela dominantă, al doilea – heterozigot, iar ultimul – homozigot după alela recesivă. Purtătorii genotipului «AA» formează numai gameți «A», purtătorii genotipului «Aa» formează – 50% de gameți «A» și 50% de gameți «a», gomozi-goții «aa» formează numai gameți «a».

Vom examina două tipuri de bază ale transmiterii ereditare: ereditatea autozomală și ereditatea gonozomală (cuplată cu sexul).

#### Ereditatea autozomală

Ereditatea autozomală este acel tip de ereditate care se transmite prin gene situate pe autozomi.

##### I. Ereditatea autozomal-dominantă (AD):

1. Ambele sexe sunt la fel de frecvent afectate.
2. Caracterul AD se transmite de la o generație la altă, fiind caracteristică continuitatea.
3. Manifestarea clinică a bolii poate apărea în orice perioadă a vieții.
4. Un individ afectat are cel puțin un părinte afectat.
5. Persoana sănătoasă nu transmite patologia copilului său cu următoarele excepții: mutația *de novo* și penetranța incompletă.
6. Riscul de recurență este de 50% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu unul din părinți afectat.
7. Trăsătura autozomal-dominantă este independentă de sex.

Exemple: anomalii ale degetelor: brahidactilia, clinodactilia, ectrodactilia, polidactilia; acondroplazia, boala



exostozelor multiple; sindromul Marfan; neurofibromatoza; osteogeneza etc.

#### **Deosebiri:**

- penetranța incompletă;
- expresivitatea variabilă;
- apariția spontană;
- transmiterea limitată cu sex.

**Penetranța** se definește ca frecvența, redată în procente, cu care se exprimă un genotip particular detectabil la heterozigoți.

**Penetranța completă** (100%) este atunci când toți purtătorii unui genotip particular manifestă fenotipic trăsătura sau, altfel spus, când toți homozigoții în ereditatea recesivă și toți heterozigoții în ereditatea dominantă prezintă fenotipul respectiv.

**Penetranța incompletă** sau penetranța redusă este atunci când o categorie din indivizi cu un genotip particular nu poate să exprime fenotipic trăsătura.

**Expresivitatea variabilă** este gradul de realizare fenotipică a unei mutații, este intensitatea manifestărilor clinice ale unei boli.

#### **II. Ereditatea autozomal-recesivă:**

1. Un individ afectat are ambii părinți sănătoși clinic.
2. Tulburarea apare într-o singură generație.
3. Trăsătura este independentă de sex.
4. Sunt boli mai severe decât autozomal-dominante.
5. Consangvinitatea crește frecvența patologiei, multe trăsături recesive sunt descoperite în populații izolate.
6. Riscul de recurență este 25% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu doi părinți purtători heterozigoți.

Exemple: fenilcetonuria, albinism, galactozemia, mucoviscidoza, hemoglobinopatiile, ihtioza.

#### **Ereditatea gonosomală**

Din punct de vedere genetic, cromozomul X conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, cca 2500-3000 de gene pentru trăsături somatice, în timp ce cromozomul Y conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, foarte puține gene somatice.

Mutațiile pe cromozomul X se manifestă diferit la cele 2 sexe.

La fetițe, cu 2 cromozomi X omologi, o mutație își manifestă efectul în funcție de natura alelei, dominantă sau recesivă, exact ca în transmiterea autozomală dominantă sau recesivă; la băieți, cu un singur cromozom X, orice mutație pe acest cromozom își manifestă efectul fenotipic, indiferent dacă gena este dominantă sau recesivă, deoarece cromozomul Y nu are genele omologe cromozomului X.

#### **III. Ereditatea X-lincată dominantă:**

1. Un individ afectat are cel puțin un părinte afectat.

2. Transmiterea se efectuează de la o generație la alta prin continuitate.

3. Tatăl afectat transmite mutația tuturor fiicelor sale și ele vor fi afectate.

4. Mama afectată are 50% din băieți și 50% din fete afectate.

5. Riscul de recurență este dependent de sexul părintelui afectat.

Exemple: rahitismul vitamino-D rezistent (hipofosfatemia familială); sindromul Alport, sindromul oro-facio-digital, incontinența pigmenti, sindromul Goltz etc.

#### **IV. Ereditatea X-lincată recesivă:**

1. Femeile sunt de regulă heterozigote, purtătoare.

2. Afecțiunea se manifestă la băieții care moștenesc gena recesivă X-lincată, în doză unică; fenomenul poartă denumirea de hemizigoție; este o formă particulară de „heterozigoție” la băieți, atunci când alela mutantă este localizată pe cromozomul X, fără a avea o alelă corespondentă pe cromozomul Y.

3. Băieții afectați sunt totdeauna fiii unor mame purtătoare sau afectate.

4. Transmiterea se face prin discontinuitate, se „sar” generații.

5. Femeile afectate provin din tată afectat căsătorit cu femei purtătoare sau afectate.

Exemple: distrofia musculară Duchenne/Becker, hemofilia A și B etc.

#### **V. Ereditatea Y-lincată (holandrică):**

1. Este foarte rară.

2. Există câteva caractere somatice legate de cromozomul Y. Exemple: hipertrihoza urechilor, unele forme de alopecie.

3. Tipul obișnuit de căsătorie este între tatăl afectat și mama normală.

4. Este caracteristică „continuitatea în generații”.

5. Sunt afectați doar băieții.

6. Bărbatul afectat are toți feciorii afectați și fiicele normale.

Urmărirea transmiterii caracterului normal sau patologic în succesiunea generațiilor se realizează utilizând datele anchetei familiale sau istoricul familial și alcătuirea arborelui genealogic sau pedigree-ul probandului.

*Criterii de alcătuire și interpretare a arborelui genealogic sau pedigree-ului:*

1. Aprecierea modului de transmitere a caracterului ereditar sau a patologiei:

50% din trăsăturile curent descrise sunt moștenite după modelul dominant, cca 30% după modelul recesiv, iar cca 10% după modelul X-lincat.

2. Aprecierea stării de heterozigoție sau homozigoție, urmărindu-se:

- dacă trăsătura este transmisă de la o generație la alta sau se sar generații;
  - dacă părinții care transmit trăsătura sunt afectați sau neafectați;
  - rata de segregare;
  - severitatea manifestărilor clinice la diferite persoane ale aceleiași familii;
  - dacă există consangvinizare în familie;
  - vârsta de manifestare a bolii.
3. Diferențierea modului de transmitere: autozomal sau gonozomal, aprecierea criteriului gender.

Pentru aceasta se va urmări:

- dacă persoanele afectate sunt de același sex sau sunt de ambele sexe;
- dacă sexul părintelui (sau părinților) care transmite trăsătura este identic sau diferit de cel al persoanelor afectate.

**Bolile monogenice** reprezintă afecțiuni genetice, cauzate în special de mutații ale unei singure gene.

**Clasificarea bolilor monogenice:**

- **După modul de transmitere:**
  1. Autozomal-dominant – coreea Huntington, sindromul Marfan, neurofibromatoza Recklinghausen, acondroplazia, retinoblastomul, hipercolesterolemia familială, boala polichistică renală a adultului, osteogeneza imperfecta etc.
  2. Autozomal-recesiv – fenilcetonuria, mucoviscidoza, maladia Willson, sindromul adrenogenital, hemoglobinopatiile, beta-talasemia, galactozemia etc.
  3. X lincat-dominant – rahitismul rezistent la vit. D sau hipofosfatemia familială, incontinența pigmenti, sindromul Goltz, sindromul oro-facio-digital, displazia smalțului dentar etc.
  4. X lincat-recesiv – hemofilia A și B, daltonismul, distrofia musculară progresivă Duchenne / Becker, albinismul oculo-cutanat etc.
  5. Y lincat (holandric) – hipertrichoza pavilionului urechii, unele forme de alopecie.

- **În funcție de clasa din care face parte proteina anormală sau mutantă:**

1. Boli enzimatice (erori înnăscute de metabolism) – care afectează funcționarea normală a unor căi metabolice prin: absența produsului final (pigmentul melanic în albinism), acumularea de precursori (galactozemia, mucopolizaharidozele), cantitatea crescută a unui metabolit (sindromul adrenogenital datorat producției excesive de androgeni prin absența 21-hidroxilazei) sau devierea unei căi metabolice (ex. producerea de acid fenilpiruvic în fenilcetonurie);
2. Boli produse prin anomalii ale proteinelor de transport - ex. proteina canalului ionilor de clor în fibroza chistică;

3. Boli prin anomalii ale proteinelor structurale – ex. distrofia musculară Duchenne (afectarea distrofinei), sindromul Marfan (afectarea fibrilinei), osteogeneza imperfecta (afectarea colagenului de tip I și II), microsferocitoza ereditară (afectarea spectrinei); sindromul Ehlers-Danlos (afectarea colagenului de tip I);

4. Boli prin anomalii ale proteinelor implicate în comunicarea intracelulară și controlul dezvoltării – ex. hipercolesterolemia familială, neurofibromatozele, boala polichistică renală autozomal-dominantă.

5. Boli ale proteinelor implicate în controlul homeostazei extracelulare și prin absența unor proteine de importanță vitală – ex. imunoglobulinele în agamaglobulinemie, factorul VIII al coagulării în hemofilia A, factorul IX al coagulării în hemofilia B, hormonul somatotrop în nanismul hipofizar etc.;

6. Boli prin anomalii ale receptorilor – ex. testiculul feminizant (receptor anormal pentru androgeni), rahitismul rezistent la vitamina D (receptor anormal pentru vitamina D).

## COREEA HUNTINGTON

Boală neurologică degenerativă, progresivă, caracterizată printr-un sindrom extrapiramidal, însoțit de tulburări psihice ce evoluează spre demență.

Este determinată de mutații dinamice ale genei HD (coreei Huntington (*Huntington disease*)) pentru proteina *huntingtina*. Frecvența bolii este de 1:20 000. Modul de transmitere – autozomal-dominant.

Coreea Huntington (din greacă *horea*=dans) este prima boală studiată prin screeningul sistematic al înlănțuirii unor markeri genotipici polimorfici. După testarea a 12 markeri polimorfici, cu sonda D8 a fost identificat un polimorfism al enzimei de restricție Hind III ce produce pentru locusul D4S10 4 alele diferite asociate genei HD. Locusul detectat de sonda G8 e situat la o distanță de 3-5 cm de la gena HD, situată pe crs 4p16.3 (lângă regiunea telomerică 4p), având o lungime de circa 1000 kb. În 1972 Wallace & Hall au înaintat ipoteza existenței a două alele diferite ale genei HD, responsabile de debutul precoce sau tardiv al bolii. Nu există corelații dintre numărul de repetiții și alte trăsături ale bolii, în afară de vârsta debutului.

### Patogenia

Genă HD codează proteina *huntingtina* cu funcții puțin elucidate. Se presupune că această proteină este implicată în: a) acetilarea histonelor (în celulele bolnavilor HD a fost identificată dereglarea acetilării histonelor H3 și H4); b) producerea receptorilor pentru serotonină (la bolnavii HD numărul receptorilor de serotonină în nucleii caudați diminuează cu

50%); c) apoptoza neuronilor, ceea ce duce la degenerarea lor.

Expansiunea CAG sau expansiunea tractului poliglutamitic din structura huntingtinei reprezintă o mutație cu câștig de funcție. Huntingtina mutantă duce la acumulări ale unor agregate în citoplasma și nucleii neuronilor, ceea ce implică modificarea neuroreceptorilor și are ca rezultat moartea neuronală. Sunt afectați preponderent nucleii bazali, putamenul, cortexul. Mecanismul exact al acțiunii huntingtinei nu se cunoaște.

#### **Simptomatologie:**

- manifestări neurologice motorii (mișcări forțate (coreice), începând cu fața și predominând la nivelul mâinilor; rigiditate, akinezie, uneori epilepsie), dereglări extrapiramidale;
- tulburări cognitive și de personalitate (impulsivitate, agresivitate, depresie, deficiență intelectuală);
- în stadiile avansate – tulburări motorii severe, afectând și mersul, cașexie, tulburări de somn, demență și mutism.

La nivel anatomic se atestă atrofia nucleului caudat, afecțiunile cortexului cerebral, dereglarea funcțiilor neuromediatorilor.

**Fenomenul de anticipație:** Transmiterea mutațiilor dinamice, din care face parte și cauza HD, în succesiunea generațiilor, este însoțită de un risc de amplificare a numărului de repetiții trinucleotidice, ceea ce determină fenomenul de anticipație – agravarea simptomelor din generație în generație. Este mai mare, în cazul genei HD, în gametogeneza masculină, ceea ce explică efectul patern (indivizii ce moștenesc alela mutantă de la tată au un risc mai mare de a dezvolta forme de boală cu debut juvenil (80% de cazuri severe)).

#### **Heterogenitatea de locus:**

În cazul HD se atestă efectele heterogenității de locus – sunt prezente bolile cu simptomatologia asemănătoare celei a HD. (HDL=Huntington disease like): HDL1 (cauzată de repetarea a 8 octapeptizi de pe crs 20p12-pter); HDL2 (50 de repetiții CAG/GTG); HDL3 (legată de aberațiile genei de pe crs 4p15.3).

**Prognosticul:** De obicei, decesul survine peste 10 - 17-30 de ani (vârsta medie a decedaților – 55 de ani). Boala manifestă penetranță dependentă de vârstă. În medie, primele semne apar la 25-45 (după altă sursă: 37-40) de ani. Există variații considerabile ale simptomatologiei HD. Astfel, Scwach (1994), efectuând studiul asupra 110 pacienți, a atestat: depresia – la 39%; schizofrenia – la 20%; schimbări ale personalității – la 92%.

**Tratamentul:** În prezent nu există niciun tratament curativ, se utilizează numai cel de suport și ameliorarea tulburărilor neurologice și comportamentale (vitamine B6, B1,

C, gimnastica curativă etc.). Recent au fost încercate metode operatorii.

**Cercetări:** CoQ10; Molecula C2-8; Cisteamina; tratamentul chirurgical, celule-stem – rezultate insuficiente.

**Sfat genetic:** probabilitatea mare de transmitere la descendenți; riscul de transmitere a mutației complete este de 50%; purtătorii de premutații în cazul meiozei masculine au riscul de expansiune de circa 3%.

## **SINDROMUL MARFAN**

**Sindromul Marfan** reprezintă o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a țesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope.

De-a lungul istoriei au existat multe persoane celebre care se pare că au fost afectate de această maladie: Iulius Cezar, Maria Stuart, violonistul Nicolo Paganini, Abraham Lincoln, Serghei Rahmaninov, Charles de Gaulle.

Prevalența bolii în populația generală este de 1/10000 (1/3000-1/5000).

#### **Genetica**

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv. În matrice moleculele fibrilinei 1 și a altor proteine formează microfibrilii, aceștia devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine.

#### **Manifestări clinice**

##### **1. Manifestări scheletale:**

- **Arahnodactilia** – degete lungi „de păianjen”.
- **Membrele** extrem de lungi, având o lungime mai mare decât înălțimea și de obicei au degetele lungi și subțiri.
- **Articulațiile** sunt laxe, permițând mișcări dincolo de limitele normale (hipermobilitate).
- **Facies caracteristic**, poate fi de asemenea lung și îngust.
- **Deformări ale coloanei vertebrale** (cifoza toracală sau lombară, scolioza, spondilolistezis).
- **Pectus excavatum** (stern înfundat, putând duce la tulburări de respirație).
- **Pectus carinatum** (stern împins spre exterior).

##### **2. Manifestările cardiovasculare:**

- dilatația aortică;
- prolapsul de valvă mitrală;
- endocardita infecțioasă;

- aneurism de aortă.

3. **Manifestări oculare** (luxație de cristalin, cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom).

#### Investigații paraclinice

Investigațiile imagistice pot fi utile pentru confirmarea diagnosticului:

- *Radiografiile standard* evidențiază modificările scheletice.
- *Examenul cu computer tomograf* poate arăta protruzia acetabulară.
- Studiile de *rezonanță magnetică* sunt utile pentru ectazia durală și protruzia acetabulară.
- Prin *ultrasonografia oculară* se pot măsura axele globului ocular.
- *Electrocardiograma* este investigația de primă intenție pentru evidențierea anomaliilor cardiace, putând arăta inversarea undelor T (în prolapsul de valvă mitrală), anomalii de conducere, aritmii, deviere axială stângă (în caz de cardiomegalie).

#### Criteriile Ghent de diagnostic al sindromului Marfan

##### Criterii minore:

- Pectus excavatum de severitate moderată
- Scolioză mai mică de 20 grade
- Lordoză toracică
- Hipermobilitate articulară
- Modificări faciale/dentare/la nivelul palatului.

**Istoricul familial și studiile moleculare reprezintă criterii majore:**

- Rudă de gradul I care îndeplinește criteriile de diagnostic pentru sindromul Marfan
- Prezența unei mutații FBN 1 cunoscută drept cauză a sindromului Marfan
- Alt membru al familiei cu afectare a două organe/sisteme din care cel puțin una este majoră.

**Afectare scheletică (minim 2 criterii majore sau 1 major + 2 minore)**

##### Criterii majore:

- Pectus excavatum ce necesită corectare chirurgicală sau pectus carinatum
- Arahnodactilie (semnul Walker – al încheieturii mâinii, semnul Steinberg – al policelui)
- Reducerea raportului dintre partea superioară a corpului și cea inferioară sau creșterea raportului dintre amplitudinea brațelor/talie
- Scolioză mai mare de 20 grade
- Deplasarea medială a maleolelor interne și pes planus
- Protruzie acetabulară (indiferent de gradul de severitate)
- Extensie redusă a coatelor (<170 grade).

**Manifestări oculare (minim 1 criteriu major sau 2 criterii minore):**

- Singurul criteriu major este ectopia lentis (subluxație de cristalin)
- Criteriile minore includ: cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă sau glaucom (la pacienți sub 50 de ani), iris hipoplazic, dezlipire de retină etc.

**Manifestări cardiovasculare (minim un criteriu major).**

##### Criterii majore:

- Dilatare a aortei ascendente, implicând și sinusurile Valsalva

- Disecție a aortei ascendente.

##### Criterii minore:

- Prolaps de valvă mitrală
- Dilatarea trunchiului arterei pulmonare în absența altor cauze

- Calcificarea inelului mitral (pacienți < 40 de ani)

- Dilatarea aortei ascendente.

##### Manifestări pulmonare (doar criterii minore):

- Pneumotorax spontan
- Vezicule apicale pe radiografia toracică.

##### Manifestări cutanate (doar criterii minore):

- Striuri atrofice în absența reducerii ponderale marcate, a sarcinii (striurile apar de obicei la nivelul umerilor sau coapselor)

- Hernie recurentă.

##### Manifestări durale (doar criteriul major):

- Ectazia durală, confirmată CT/RMN. Ectazia durală are o frecvență de 65-92% la pacienții cu sindrom Marfan; apare de obicei la nivel lombosacrat.

##### Diagnosticul diferențial

O serie de alte afecțiuni autozomal-dominante, asociate cu mutații în gena FBN1, au fenotip similar sindromului Marfan și trebuie considerate în diagnosticul diferențial:

- sindromul de prolaps de valvă mitrală (cu sau fără modificări scheletice);
- fenotipul MASS-miopie, prolaps de valvă mitrală, dilatare aortică moderată și nonprogresivă, modificări scheletice nespecifice; modificări scheletice tipice sindromului Marfan, dar izolate;
- ectopia de cristalin familială;
- sindromul Shprintzen Goldberg – modificări scheletice și cardiace tipice sindromului Marfan asociate cu craniostenoză.

##### Tratamentul

Simptomatic: Pentru a reduce stresul asupra aparatului valvular aortic și mitral, se folosesc  $\beta$ -blocante și medicamente care scad postsarcina (de exemplu, nitroprusiatul). Mai

nou se studiază efectul blocantelor canalelor de calciu (de exemplu, Verapamilul).

Chirurgical: Prognosticul pacienților cu sindrom Marfan s-a îmbunătățit remarcabil în ultimii ani datorită posibilităților de diagnostic precoce și datorită aplicării unor tehnici chirurgicale și farmacologice moderne.

## NEUROFIBROMATOZA RECKLINGHAUSEN

Maladia Recklinghausen sau NF de tip I (NF1) este cea mai frecventă dintre facomatoze (boală neuroectodermală) cauzată de o anomalie a cromozomului 17 cu debutul manifestărilor clinice cel mai frecvent în adolescență.

NF de tip II (NF2) (neurofibromatoza centrală sau sindromul de neurinom acustic bilateral) este foarte rară, provocată de mutații la nivelul cromozomului 22.

Istoricul: În 1882, F. D. von Recklinghausen a descris pentru prima dată caracteristicile acestei boli, denumind-o neurofibromatoză.

### Genetica:

Modul de transmitere: Neurofibromatoza de tip I este o boala autozomal-dominantă care se poate transmite la fiecare dintre copiii cu risc de 50%, indiferent de sex. Circa 30-50% din pacienți prezintă manifestări neurologice. Variabilitatea fenotipică a NF1 poate face necunoscută prezența antecedentelor.

Gena NF1 identificată în 1990 la om este localizată la nivelul regiunii pericentromerice a brațului lung al cromozomului 17: 17q11.2. Gena NF1 are lungimea de 350 kb de ADN genomic. Este formată din 60 exoni separați prin introni cu lungimea ce variază de la 60 la 40 000 perechi de baze azotate.

Rolul biologic al neurofibrominei: Gena NF1 codifică neurofibromina, o proteină citoplasmatică, care controlează proliferarea celulară și acționează ca factor supresor tumoral. Ea înglobează alte 3 gene: EVI2A, EVI2B și OMGP (Oligodendrocyte Myelin GlycoProtein) care sunt localizate în intron 27b și care sunt transcrise în sensul invers al genei NF1. O pseudogenă AK3 (Adenylate Kinase 3), situată în intronul 37, este orientată în același sens ca și NF1.

Rolul tumoral al genei NF1: Gena NF1 este o genă supresoare a tumorilor. Indivizii care posedă mutații la nivelul NF1 au predispunere la dezvoltarea tumorilor.

**Frecvența:** NF1 afectează 1,5 milioane de persoane (1:3000), NF-2 – 1:50-100000.

Vârsta și debutul: NF1 corespunde unei maladii în evoluție, unele semne clinice sunt prezente la naștere, iar altele apar progresiv odată cu vârsta.

Sexul: Bărbații și femeile sunt afectați în proporție egală.

Neurofibromatoza se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice, iar gravitatea bolii poate varia: de la câteva pete café au lait, neurofibroame mici, scolioză, retard mintal până la tumori cerebrale și neurofibroame gigantice.

### Principalele manifestări clinice sunt:

**1) Manifestări cutanate - petele café-au-lait** sunt repartizate pe suprafața corpului și orientează precoce diagnosticul. Pentru a diagnostica boala Recklinghausen: a) la adulți – dimensiunea petelor mai mare de 1,5 cm, b) la copii – 0,5 cm. Numărul – mai mult de 6 pete. Sunt prezente în 99% cazuri și pot avea dimensiuni variabile de la 1 mm la 50 cm. La biopsia acestor pete se evidențiază densitatea crescută a celulelor ce conțin pigmentul melanina. Numărul melanocitelor este normal.

**2) Neurofibroamele** sunt de 4 tipuri:

a) cutanate; b) subcutanate; c) nevromul plexiform; d) neurofibroame plexiforme difuze.

**3) Manifestări neurologice:** retard mintal de diferit grad; cefalee; prurit; dureri abdominale; simptome de focar; simptome de afectare a nervilor cranieni etc.

**4) Manifestări oculare:**

**a) Uveea: nodulii Sakurai-Lisch** – semn patognomic al afecțiunii și corespunde melanocitelor grupate cu celulele gliale. Depistate în 95% cazuri.

**b) Nevrom plexiform al pleoapei superioare:** această tumoare pe rebordul palpebral provoacă ptoza.

**c) Gliomul nervului optic:** tumoare prezentă pe nervul optic ce cauzează pierderea vederii la ochiul afectat.

**d) Alte patologii:** îngroșarea nervului intracornean, unghiul irido-cornean patologic, hemangiom retinian.

### Criterii de diagnostic:

- Minim șase pete café au lait de minim 5 mm diametru pentru pacienții cu vârsta sub 10 ani și minim 15 mm în diametru pentru pacienții mai mari de 10 ani
- Două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform
- Pete freckling în regiunea axilară și inghinală
- Gliom optic
- Doi sau mai mulți noduli Lisch (hamartoame iriene)
- Leziuni osoase distincte – displazie sfenoidă, pseudoartroză tibială
- Rudă de grad I afectată de neurofibromatoză periferică
- Diagnosticul clinic pozitiv trebuie urmat de evaluări seriate: Istoricul familial, urmărind atent trăsături de NF1; Radiografii de torace, craniu, coloană vertebrală; Evaluarea oftamologică; Examinarea neuropsihologică; Examinarea

RMN a orbitei și cerebrale; Electroencefalogramă; Audiogramă.

**Tratamentul:** Nu există un tratament specific pentru această patologie, ci doar pentru ameliorarea complicațiilor: distrucția neurofibroamelor cutanate cu laser-coagulare; înlăturarea pe cale chirurgicală a neurofibroamelor plexiforme dacă devin masive și jenante; corecția deformațiilor coloanei vertebrale; operarea glaucomului depistat; tratamentul complicațiilor implică o decizie multidisciplinară, ținând cont de specificitatea patologiei.

## FENILCETONURIA

**Fenilcetonuria** reprezintă o afecțiune autozomal-recesivă, cauzată de mutația genei de pe cromozomul 12 (12q22-12q24.1) responsabilă de sinteza enzimei fenilalanin-hidroxilaza, esențială pentru hidroxilarea aminoacidului fenilalanina (Phe) în tirozină (Tyr).

Fenilcetonuria a fost descrisă de Feling în 1934. Forma lejeră a fenilcetonuriei sau hiperfenilalaninemiei benigne este legată de mutația altor gene, care, de asemenea, sunt implicate în metabolismul fenilalaninei.

Fenilcetonuria (PKU) este o eroare genetică a metabolismului aminoacizilor. Insuficiența enzimei duce la dereglarea procesului de hidroxilare a fenilalaninei în tirozină, ceea ce se soldează cu mărirea eliminării acidului fenil-piruvic cu urina, sau acumularea fenilalaninei în sânge, dereglarea formării tecii mielinice în jurul axonilor în sistemul nervos central.

**Manifestările clinice:** Copiii cu fenilcetonurie se nasc sănătoși, dar în primele săptămâni după naștere în legătură cu pătrunderea fenilalaninei în organism cu laptele matern și lipsa totală sau parțială a fenilalanin-hidroxilazei, responsabile de metabolismul Phe, se dezvoltă manifestările clinice precum:

- hiperexcitabilitatea;
- hipereflexia;
- mărirea tonusului muscular;
- tremor;
- convulsii epileptiforme;
- miros specific „de șoarece” al urinei;
- comportament anormal cu episoade de agitație, legănat repetat;
- retard mintal, microcefalia secundară;
- retard al creșterii și dezvoltării;
- hipopigmentația tegumentelor, părului, irisului.

Evoluția bolii este progredientă.

La heterozigoți se constată doar hiperfenilalanilemia determinată de o dietă bogată în fenilalanină. Observațiile clinice au dovedit existența indivizilor heterozigoți fără

exprimarea clinică a fenilcetonuriei. Diversitatea clinică a maladiei dovedește modificările mutaționale ale moleculei fenilalaninei-4-hidroxilazei, dar instabilitatea moleculei și insuficiența producerii ei hepatice împiedică apariția mutațiilor la nivelul succesiunii aminoacizilor și a caracterelor fizico-chimice enzimatiche.

Studiul aprofundat al fenilcetonuriei a dus la descoperirea genocopiilor formei clasice, care sunt determinate de mutații genice ale altor formațiuni ce participă la oxidarea fenilalaninei ca: dihidropteridindereductaza și dihidrofolatredeductaza. Acești doi fermenți sunt necesari pentru funcționarea normală a cofactorilor necesari BH2 și BH4. Insuficiența BH4 blochează oxidarea fenilalaninei. Prin urmare, se poate aștepta dezvoltarea formelor asemănătoare formei clasice de fenilcetonurie, acestea sunt forme grave, dietorezistente, sensibile numai la tratamentul cu cofactorul BH4.

**Diagnosticul** se bazează pe manifestările clinice și pe rezultatele analizelor biochimice ale sângelui sau urinei. Testul de screening neonatal (testul Guthrie) poate depista la naștere copiii afectați cu fenilcetonurie. La 3-5 zile de viață a nou-născutului se înțeapă călcâiul cu un ac steril și două picături de sânge se aplică pe o hârtie specială, care va fi testată în laborator pentru concentrația fenilalaninei. Rezultatul pozitiv este trimis părinților în două săptămâni de la naștere. Diagnosticul precoce al fenilcetonuriei și tratamentul profilactic (dieta) stopează evoluția clinică a maladiei. Diagnosticarea prenatală prin testul genetic molecular (identificarea mutației în gena PHA de pe cromozomul 12) este posibilă atunci când se cunoaște mutația la părinți. La 16 săptămâni de sarcină se efectuează amniocenteza (punționarea sacului amniotic) cu extragerea de lichid amniotic, care va fi folosit la izolarea ADN-ului fetal. ADN-ul fetal este analizat pentru mutații în genele PHA de pe cei doi cromozomi 12.

**Sfat genetic.** Fenilcetonuria este o boală monogenică autozomal-recesivă. Părinții unui copil afectat cu fenilcetonurie au un risc de 25% de a mai avea alți copii afectați, indiferent de sexul acestora. O persoană afectată cu fenilcetonurie, care este diagnosticată la naștere și urmează toată viața dieta specifică hipoprotidică, poate avea o viață normală și se poate reproduce. Riscul acesteia de a avea copii afectați este 0% dacă partenerul de viață nu este purtătorul aceleiași mutații. Dacă partenerul de viață este purtător, atunci cuplul are un risc de 50% de a avea copii afectați.

Femeile cu PKU care doresc să aibă copii trebuie să urmeze o dietă hipoprotidică preconcepțională și prenatală și să mențină un nivel al fenilalaninei între 2 și 6 mg/dl. Nivelul crescut de fenilalanină la mame în timpul sarcinii poate duce la nașterea de copii cu microcefalie, greutate mică sau anomalii cardiace congenitale.

**Evoluție și prognostic.** Dacă este diagnosticată în prima lună de viață și se începe terapia nutrițională adecvată, PKU are o evoluție și un prognostic bun, pacienții având o dezvoltare neuropsihică și motorie normală. Absența diagnosticului precoce și a terapiei nutriționale se asociază cu un prognostic prost, definit de retardul mintal sever, profund, ireversibil. Diagnosticul după primele 6 luni de viață, urmat de instituirea rapidă a terapiei, poate reduce din progresia leziunilor cerebrale, cu o recuperare parțială a deficitului neurologic și mintal.

**Tratamentul.** În cazul confirmării diagnosticului de fenilcetonurie copilul este trecut pe dietă cu conținut redus de fenilalanină, a cărui bază este hidrolizatul cazeinei laptelui. Vitaminele și sărurile minerale se introduc sub formă de preparate farmacologice. Cu timpul dieta se lărgțește. Tratamentul cu dietă decurge sub controlul biochimic regulat al concentrației fenilalaninei în sânge: până la vârsta de 1 lună – 2 ori pe săptămână; până la vârsta de 6 luni – 1 dată pe săptămână; 6 luni-1 an – de 2 ori pe lună; după 1 an – 1 dată pe lună. Deși orice lezare a creierului sau a sistemului nervos este ireversibilă, șansele de a dezvolta aceste probleme sunt mai mici dacă tratamentul pentru fenilcetonurie începe până la vârsta de 3 săptămâni. O dietă cu puține proteine trebuie urmată consecvent, toată viața. Pe măsură ce copilul crește, dieta este individualizată și ajustată în funcție de nevoile specifice. Nivelul crescut de fenilalanină la adolescenți și adulți afectează în mod negativ IQ (indicele de inteligență) și funcțiile cognitive.

## BOALA WILSON

Boala Wilson (BW) reprezintă o afecțiune ereditară, progresivă, cu prognostic grav, determinată de tulburări ale metabolismului cuprului, în sensul diminuării excreției hepatice de cupru, provocată de deficitul de ceruloplasmînă, și are ca rezultat acumularea toxică de metal în ficat, creier, cornee, piele, ligamente și rinichi.

**Epidemiologie:** Patologia are o prevalență relativ constantă în populația generală de 1:30000. În unele zone ale lumii prevalența poate fi de 1:5000.

**Etiopatogeneza.** Boala are transmitere autozomal-recesivă. Gena ATP7B, situată pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21), codifică o proteină transportoare a cuprului, care funcționează ca o pompă, folosind ca sursă de energie ATP. S-au descoperit circa 80 de mutații la nivelul acestei gene. Mutațiile masive, care produc o distrucție completă a genei, conduc la forme severe de boală, cu apariția precoce a simptomatologiei, la vârsta de 2-3 ani.

La bolnavii din cadrul aceleiași familii există aceleași mutații. Boala apare în cazul homozigoților (cca 1% din populație), heterozigoții putând prezenta valori scăzute ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala și nu necesită tratament. Legătura apropiată dintre locusul genei specifice bolii Wilson și alți indicatori cunoscuți pe acest cromozom 13 face posibilă identificarea stării de purtător, permițând diagnosticul prenatal și în funcție de complexitatea mutațiilor descoperite, putându-se stabili momentul optim pentru inițierea tratamentului și eventual terapia genică.

Defectul metabolic în boala Wilson constă în imposibilitatea menținerii unei balanțe apropiate de zero a cuprului în organism. Excesul de cupru, care în cantități mici este esențial pentru viață, se acumulează din cauza lizozomilor hepatici, care blochează mecanismul de excreție al cuprului în bilă, clivat catabolic de ceruloplasmînă. Aceasta poate cauza deficiența ceruloplasminei, *in vitro* constatându-se faptul că excesul de cupru inhibă formarea ceruloplasminei din apo-ceruloplasmînă și cupru.

Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru de la nivelul SNC, provocând necroza neuronilor. În rinichi, depunerile de cupru produc puține modificări structurale și nu alterează în general funcția renală.

Nou-născuții au niveluri scăzute de ceruloplasmînă în plasmă și concentrații hepatice crescute de cupru. Fiziologic, în timpul primului an de viață aceste valori tind să se normalizeze, în timp ce la bolnavii cu BW concentrația de cupru hepatic rămâne ridicată. Manifestările clinice ale excesului de cupru sunt totuși rare, înaintea vârstei de 5-6 ani, iar circa jumătate dintre pacienți rămân asimptomatici până la adolescență.

### Tabloul clinic:

Manifestările de debut al bolii pot fi hepatice (mai frecvente în copilărie), neurologice (debut mai frecvent după 20 de ani) și mai rar ambele.

- **Manifestările hepatice:** hepatomegalie însoțită sau nu de splenomegalie; hepatită acută, hepatită fulminantă, hepatită cronică agresivă sau ciroză, HTP, ascită, edeme, sângerări din varice esofagiene, anemie hemolitică.

- **Manifestări extrahepatice:** tulburările neurologice și psihiatrice sunt primele care apar, în cadrul debutului tardiv al bolii (după adolescență) și sunt întotdeaunaacompaniate de inelele Kayser-Fleischer (IKF), rareori cataractă. Absența IKF (la examenul cu lampa cu fantă) la un pacient cu manifestări neurologice sau psihiatrice exclude diagnosticul de BW.

### Diagnostic

Apariția BW poate fi evocată în prezența manifestărilor neurologice menționate anterior, cu evoluție progresivă, asociate sau nu cu hepatita acută sau cronică agresivă, creșteri

persistente și inexplicabile ale AST, cu anemie hemolitică, cu ciroză "criptogenică" sau la orice pacient care are antecedente familiale de BW.

Diagnosticul este confirmat de o scădere a concentrației serice de ceruloplasmină sub 20 mg/dl și inele Kayser-Fleischer sau o concentrație serică de ceruloplasmină sub 20 mg/dl și o concentrație de cupru (la biopsia hepatică) peste de 250 mg/ gram de greutate uscată.

Majoritatea pacienților simptomatici au o creștere a excreției urinare de cupru (mai mare de 100 mg/zi) și prezintă anomalii specifice la biopsia ficatului.

La circa 5% din pacienți poate exista o concentrație serică de ceruloplasmină peste 20 mg/dl, asociată cu nivelul crescut al cuprului hepatic în alte boli hepatice, în special în ciroza biliară primitivă. În aceste cazuri, se poate face un test diagnostic, administrându-se oral 1 g de D-penicilamină la pacienții cu BW, excreția de cupru fiind de 1 200 – 2 000 mg/zi.

#### Tratament

Tratamentul constă în îndepărtarea și detoxifierea depozitelor de cupru și trebuie instituit odată cu diagnosticarea pacientului, chiar dacă este asimptomatic. Importanță pentru acești bolnavi este dieta, care trebuie menținută pe tot parcursul vieții și care limitează aportul de cupru la sub 1 mg/zi. Alimentele care trebuie excluse din alimentație sunt nucile, ciocolata; este necesară demineralizarea apei.

Tratamentul medicamentos (Penicilamina, Trientina) constă în principal din chelatori de cupru, care leagă cuprul și cresc excreția lui.

#### Evoluție și prognostic

Pacienții cu BW netratată decedează din cauza complicațiilor hepatice, neurologice, renale, hematologice.

Pentru bolnavii tratați, evoluția depinde de manifestările clinice de la debutul bolii, de momentul inițierii terapiei și mai ales de complianța bolnavului la tratament. În general, evoluția este satisfăcătoare la bolnavii depistați la timp și la care s-a inițiat precoce tratament dietetic și cu penicilamină. Pentru bolnavii asimptomatici, dar la care se confirmă diagnosticul, obligatoriu se inițiază tratamentul profilactic, confirmându-se prin trialuri clinice faptul că terapia continuă cu D-penicilamină poate preveni pe durata întregii vieți apariția manifestărilor bolii. La membrii familiilor pacienților cu vârsta de peste 3 ani se practică obligatoriu examenul fizic, oftalmologic și monitorizarea funcției hepatice, ca și dozarea ceruloplasminei serice, iar dacă e posibil și analiza genetică (dacă este posibil) pentru determinarea homozigoților care vor dezvolta boala, în vederea inițierii cât mai precoce a tratamentului.

## SINDROMUL EHLERS-DANLOS

**Sindromul Ehlers-Danlos (SED)** reprezintă un grup heterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații ale genelor care specifică diferite tipuri de collagen (I, III, V etc.), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară.

**Istoricul bolii:** Sindromul a fost denumit în cinstea lui Edward Ehlers, dermatolog danez (1901) și a lui Henri-Alexandre Danlos, medic francez specializat în patologii dermatologice (1908). Acești medici au descris fenotipul grupului de patologii.

#### Modul de transmitere:

Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă, X-lincată. Incidența patologiei – 1: 5000 și 1: 50000.

**SED** se caracterizează prin: heterogenitate genetică de locus (crs 1, 2, 5, 7, 9, 17, X), heterogenitate alelică (substituții, deleții, inversii etc.), penetranță incompletă, expresivitate variabilă.

Clasificarea Villefranche a sindromului Ehlers-Danlos (a.1997) diferențiază următoarele tipuri:

1. clasic, tip I și II (AD) - COL5A1, COL5A2; 9q34.2-34.3, 2q31
2. hipermobil, tip III - COL3A1
3. vascular, tip IV (AR) - COL3A1, 2q31
4. cifoscotic, tip VI (AR) - PLOD1, 1p36.3-36.2
5. artrocalasis, tip VII A/B (AD) - COL1A1, COL1A2, 17q31-22.5, 7q22.1
6. dermatosparaxis, tip VII C (AR) - ADAMST2, 5q23-24

**Formele clasice (tipurile I și II)** sunt forme transmise autozomal-dominant, determinate de mutații ale collagenului tip V (genele COL5A1 și COL5A2) sau, mai rar, ale collagenului tip I (COL1A1 – numai în tipul I).

**Tipul hipermobil (III)** este determinat de mutații ale collagenului tip III (COL3A1). Aceași genă este implicată și în producerea formei vasculare (IV) de boală, dar mutațiile implicate sunt diferite, iar unele mutații produc fenotipuri mai severe decât altele.

**Tipul V** este caracterizat prin transmitere X-lincată, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

**Tipul VI (Cifoscotic)** asociază transmitere autozomal-recesivă și este consecința mutației genei pentru lizil-hidroxilază (gena PLOD) implicată în modificarea posttranslațională a collagenurilor tip I și III.

**Tipurile VIIA și VIIB (Artrocalasis)** sunt transmise autozomal-dominant și determinate de mutații ale genelor care codifică collagenul tip I (COL1A1 și COL1A2).



**Tipul VIIC (Dermatosparaxis)** este transmis autozomal-recesiv și determinat de mutațiile unei procologen proteinaze (gena ADAMTS2).

**Tipul VIII (cu periodontit A)** este transmis autozomal-dominant, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

**Etiopatogeneza:** SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor ce controlează sinteza și metabolismul collagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, indivizii cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietății de regenerare.

Trăsături clinice comune pentru toate formele SED:

1. **Manifestări cutanate:** cutix laxa (hiperextensibilitatea pielii); textură moale și catifelată; escare atroifice; echimoze; hemoragii frecvente; cicatrizarea complicată și îndelungată a plăgilor.

2. **Manifestări osteoarticulare:** hiperlaxitate articulară; luxații și subluxații chiar până la dislocații ale șoldului; entorse; artrocaloze; cifoscolioză; hipotonie musculară; picior plat etc.

3. **Manifestări oculare:** chertoconus; sclere albastre; subluxație de cristalini; dezlipirea de retină.

#### Complicații:

Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragilitate tisulară crescută: fragilitate a vaselor, rupturile vasculare sau un anevrism disecant de aortă; perforații intestinale; rupturi uterine; 25% din pacienți suferă de o complicație gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 80% până la 40 de ani. Riscul de deces în jurul vârstei de 48 ani este de cca 50%.

**Tratamentul:** Se recomandă consumarea vitaminei C, stabilirea unui program special de exerciții pentru întărirea mușchilor și articulațiilor, evitarea efortului fizic exagerat (pentru prevenirea luxațiilor, rupturilor la nivelul vaselor și organelor cavitate), evitarea intervențiilor chirurgicale, în cazul intervențiilor – aplicarea suturilor fine.

## SINDROMUL X-FRAGIL

**Sinonime:** sindromul Martin-Bell, deficiența mintală X-lincată dominant.

**Definiție.** Sindromul *X-fragil* reprezintă o afecțiune ereditară monogenică, transmisă, cel mai frecvent, X-lincată dominantă, însoțită de diferit grad de retard intelectual și tulburări de comportament.

**Istoricul.** Deficiența mintală cu manifestări clinice ne-specifice sau sindromul X-fragil a fost pentru prima dată descrisă de J. Martin și J. Bell în anul 1943. Asocierea dintre

sistemul fragil de pe crs X-FRAXA și handicapul mintal a fost făcută de H. Lubs în anul 1969. În urma unor cercetări citogenetice ale unei familii cu deficiență mintală diagnosticată la mai multe generații, H. Lubs a constatat în culturile de celule a 4 bărbați afectați, pe brațul lung al cromozomului X în poziția Xq 27.3 [fra (X)(q27.3)] o genă mutantă, răspunzătoare de producerea anomaliilor fenotipice care definesc sindromul X-fragil.

Rata prevalenței sindromului X-fragil a fost apreciată prin screeningul citogenetic și analiza moleculară 0,4-0,8% pentru bărbați și 0,2-0,6% pentru femei.

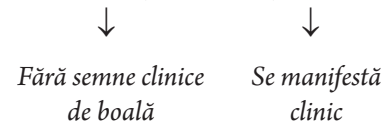
**Incidența.** 1:3000 de nou-născuți de sex masculin și 1:7000 – de sex feminin.

Este cea mai frecventă cauză a deficienței mintale ereditare. În ansamblul cauzelor întârzierii mintale, sindromul X-fragil ocupă locul doi, după sindromul Down.

**Tipul de transmitere:** X-lincată dominant.

**Genetică:** mutația genei FMR 1, localizată pe cromozomul Xq27.3, se caracterizează prin amplificarea unei secvențe trinucleotidice CGG, existentă în regiunea netranslată a genei. În mod normal există mai puțin de 60 de repetiții CGG; în cursul ovogenezei printr-o aliniere eronată a secvențelor CGG se poate produce creșterea numărului de repetiții la mai mult de 200 de secvențe, cu apariția bolii la descendenți.

**Alela normală → premutație → mutație completă**



**Fig. 3.** Corelația mutațiilor genetice cu manifestările clinice în cazul sindromului X-fragil.

Riscul de recurență depinde de sexul părintelui transmitător și de dimensiunile alelei premutaționale. Crește penetranța în succesiunea generațiilor. Un factor important în determinarea magnitudinii riscului de apariție X-fragil este sexul copilului. Copiii cu mutații complete sunt mai frecvent băieții.

#### Patogenie:

– în cazul penetranței unei amplificări trinucleotidice de 60-200, persoana are o premutație, existând un risc crescut de a avea descendenți anormali;

– prezența a mai mult de 200 de repetiții trinucleotidice determină hipermetilarea citozinei la nivelul regiunii promotore a genei, ceea ce duce la pierderea funcției genei;

– hipermetilarea citozinei modifică replicarea regiunii respective și condensarea cromatinei, ceea ce este corelat cu apariția situsului fragil caracteristic, evidențiat prin cultivarea

limfocitelor în mediu sărac în acid folic sau prin introducerea în mediu de cultură a metotrexatului;

– este prezent fenomenul de anticapație, corelat cu creșterea numărului de repetiții CGG în cursul ovogenezei.

Investigarea prin metodele Southern blot și PCR a unor loturi de subiecți normali a permis estimarea frecvenței în populație a premutațiilor la locusul FRAXA. Pierderea stabilității alelei – 1:510 crsX, adică 1 bărbat : 510 și 1 femeie : 255 sunt grevați de riscul de a avea descendenți purtători ai mutației complete afectați de sindromul *X-fragil*.

#### Diagnostic clinic

Spectrul și intensitatea manifestărilor clinice ale sindromului X-fragil diferă în funcție de sex. La femeile heterozigote simptomatologia bolii este mai săracă și mai atenuată decât la bărbații hemizigoți. Ele au doi cromozomi X, unul fiind inactivat prin lionizare, care are un caracter aleator, deci 50% din celulele cromozomului X activ transcripțional este cel purtător al alelei normale. Cromozomul X compensează parțial deficitul rezultat în urma mutației. Bărbații au un singur cromozom X, de aceea deficitul rămâne necompensat. Starea somatică a copiilor se caracterizează prin diferite dismorfisme slab exprimate. O particularitate semnificativă a stării psihice a subiecților cu s. X-fragil este corelația și simbioza dintre nedezvoltarea intelectuală, pe de o parte, și gradul de maturizare și diferențiere a sferei emoțional-volitivă, pe de altă parte. La copil afecțiunea este sugerată de întârzierea apariției limbajului, hiperactivitate cu deficit de atenție sau comportament de tip autist.

**Trăsăturile clinice** caracteristice sunt:

1) Manifestări cranio-faciale: dismorfism facial, cap mare cu o frunte înaltă și lată, urechi mari și clăpăuge, ovalul feței alungit cu mandibula mare, proeminentă. Nasul de obicei are o bază lată și vârful în formă de gheară. Deseori irisul este de culoare deschisă.

2) Măinile și picioarele sunt mari, falangele distale ale degetelor sunt late.

3) Modificările din partea țesutului conjunctiv întâlnite la 49% din copii se manifestă prin: piele hiperplastică, însoțită de vergeturi, ligamente și articulații hipermobile. Dintre malformațiile congenitale de cord mai frecvent se întâlnește prolapsul de valvă mitrală (28% cazuri).

4) Simptomatologia neurologică este nespecifică și cel mai des este similară celei întâlnite la majoritatea copiilor cu retard mintal: hipotonie musculară slab exprimată (47% cazuri), tulburări de coordonare (34% cazuri), reflexe osteo-tendinoase ușor majorate (22% cazuri), mai rar (15% cazuri) se constată hiperchineze extrapiramidale manifestate prin grimase stereotipe – încruntarea frunții, sprâncenelor,

atetoză etc. Sindromul convulsiv se întâlnește în 8-10% din cazuri.

5) Retardul mintal moderat prezent la băieții afectați în 35% cazuri. Cel mai des subiecții cu sindromul X-fragil prezintă o deficiență mintală ușoară și moderată, mult mai rar – un intelect liminar și retard mintal sever. Imaturitatea psihică în 85% cazuri este însoțită de sindromul de hiperactivitate motorie și de un grad accentuat de labilitate afectivă – 94% cazuri. De asemenea, 86% dintre copiii cu sindr. X-fragil au manifestări precum: izolare, timiditate, frică, indiferență, negativism față de anturaj.

6) Tulburările de limbaj sunt întâlnite practic la toți copiii (99% cazuri) cu sindr. X-fragil în 38% cazuri din copiii de vârstă fragedă și se caracterizează printr-un ritm majorat însoțit de numeroase perseverențe, care apar sub forma unor fraze sau a unor cuvinte ce se repetă.

**Diagnostic paraclinic:** evidențierea prin PCR a numărului de repetiții CAG la descendenții unui individ afectat; evidențierea situsului X fragil prin tehnici citogenetice clasice.

**Prognostic** – retard mintal moderat.

**Tratamentul** este simptomatic, neurologic, psihocorecție individualizată.

## OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

**Osteogeneza imperfectă (OI)** reunește un grup de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I) și care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii.

Osteogeneza imperfectă sau boala oaselor fragile este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvența bolii este de 1:10000 – 1:20000.

Modul de transmitere: autozomal-dominant (85-90% cazuri), autozomal-recesiv.

**Genetică.** OI este determinată de mutații în genele COL1A1, COL1A2, responsabile de sinteza procolagenului tip I. Moleculele de procolagen tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa 1 (I), codificat de gena COL1A1 de pe cromozomul 17, și un lanț alfa 2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7. Alte mutații: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Heterogenitatea clinică este explicată cel puțin în parte prin heterogenitatea alelică și de locus: fenotipul variază în funcție de tipul de lanț al procolagenului I care este afectat și de localizarea mutației la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutații diferite ce afectează genele pentru colagenul I.

**Tabloul clinic** se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la deces intrauterin al fătului până la simptome minime. Se constată:

I. **Manifestări scheletale:** susceptibilitate crescută la fracturi – fragilitate osoasă excesivă cu fracturi nontraumatice; deformații osoase: cifoscolioză, torace „în butoi”, coxa valga, macrocefalie, fața „triunghiulară”, platispondilie; nanism disproporțional.

II. **Manifestări extrascheletale:** sclere albastre, dentinogeneză imperfectă, hipoacuzie progresivă, laxitate ligamentară, slăbiciune musculară, insuficiență cardiopulmonară, nefrolitiază.

Clasificarea Sillence (1979, 2002, 2007) descrie 8 tipuri de OI.

Pentru toate tipurile de OI este caracteristică osteopenia și tendința spre o deformare progresivă a oaselor.

- Tipurile 1-5 – cauzate de mutații cu mod de transmitere AD.

- Tipul 1 (maladia Lobstein) este cea mai ușoară formă a bolii și este, de asemenea, cea mai frecvent întâlnită formă. Se caracterizează prin asocierea fragilității osoase cu sclere albastre și eventual surditate presenilă; deformațiile scheletice sunt absente.

- Tipul 2 – forma letală; poate duce la deces în primul an de viață sau chiar din perioada intrauterină. Frecvent decesul survine în perioada neonatală, iar manifestările clinice se asociază cu fracturi osoase, deformații scheletice grave și sclere de culoare albastru-închis.

- Tipul 3 – forma gravă. Cei afectați au o speranță de viață scurtă, necesitând deplasarea în scaunul cu roțile. Deseori, se constată fracturi prezente la naștere cu deformații osoase progresive, hipostatură, sclere albastre, tulburări ale dentiției și surditate.

- Tipul 4 este de gravitate medie. Bolnavii au o speranță de viață relativ satisfăcătoare. Sclerele au aspect normal, deformațiile osoase sunt ușoare sau moderate, dar persistă susceptibilitatea la fracturi; surditate și anomalii ale dentiției.

- Tipurile 6-8 rezultă ca urmare a mutațiilor AR și sunt de gravitate medie-gravă.

#### **Diagnostic și sfatul genetic.**

Deși manifestările fenotipice în OI sunt caracteristice, totuși aceasta poate fi uneori dificil de diagnosticat. Formele grave pot fi diagnosticate prenatal prin examen ecografic sau imediat postnatal datorită fracturilor frecvente. Formele moderate sunt adesea târziu diagnosticate, prin acumularea unui număr mare de fracturi cu deformări evidente ale oaselor și retard statural. Examinările radiografice ale oaselor lungi evidențiază fracturile, calusurile vicioase postfractură și osteoporoza.

Consultul medico-genetic, testarea genetică (diagnosticarea molecular-genetică), asocierea care există între mutații și tipul de transmitere (dominant sau recesiv) permit o apreciere mai corectă a riscului de recurență a bolii și stabilirea diagnosticului clinic definitiv.

**Tratamentul bolii** este rezervat și constă, în mare măsură, în corecția chirurgicală a efectelor fracturilor osoase. În prezent se asociază cu succes biofosfonații, o clasă de compuși care reduc resorbția osoasă, crescând densitatea și conținutul mineral al acestora la pacienții cu forme severe de boală.

## **MIODISTROFIA DUCHENNE-BECKER**

**Miodistrofia Duchenne-Becker (MDB)** este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, cauzată de mutația genei răspunzătoare de sinteza proteinei distrofina. Distrofina se conține în cantități mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei duc la degenerarea componentelor citoplasmatici, mărirea fluxului de  $R^+$  în interiorul celulei, ceea ce duce la moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne-Becker se împarte în două forme clinice: Miodistrofia Duchenne și Miodistrofia Becker.

*Miodistrofia Duchenne* sau distrofia musculară Duchenne (DMD) este cea mai frecventă și gravă formă de distrofie musculară. Incidența este de 1:3500 nou-născuți de sex masculin. **Femeile sunt purtătoare, dar pot prezenta în rare cazuri simptome minime.**

În 1986 Kunkel a identificat gena DMD ca fiind localizată la nivelul benzii Xp21 și a confirmat astfel modul X-lincat recesiv al bolii.

**Genetica.** Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) și Becker (DMB) codifică o proteină, distrofina. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe brațul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate, are 2-10<sup>6</sup> nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16.000 baze nucleotide. În legătură cu particularitatea dată în această genă au loc des mutații. Proteina distrofina este constituită din:

**partea I** – asemenea *a*-acetinei (240a-a). Este o proteină citoscheletică legată de alte proteine membranare, fiind importantă pentru menținerea stabilității distrofinei; deleția ei duce la o formă gravă de *MDB*.

**partea II** – este ca un pilon, ca o verigă de legătură între partea I și a III-a. Deleția părții centrale se manifestă asimptomatic, cea a porțiunii pericentrice – forma clasică a *MDB*.

**partea III** – e bogată în cisteină; deleția ei => *MDD*.

**partea IV** – C terminală are o structură unică. Porțiunea proximală e importantă pentru funcționarea distrofinei, deleția ei duce la *MDD*, modificarea porțiunii caudale apare sub forma neprogresivă a *MDB*.

Distrofina este legată de un ansamblu de glicoproteine: Dag-ul (distrofina asociată glicoproteinelor), care constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura de această legătură și provoacă o fragilitate a membranei celulare, putând astfel explica eliberarea enzimelor musculare (CPK), al căror procent măsurat în plasmă este crescut.

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu este produsă. În distrofia musculară Becker distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu asigură decât parțial funcția sa.

#### **Manifestări clinice.**

Primele semne clinice apar până la 2 ani – copiii încep mai târziu să meargă, nu pot fugi și sări. Semnele clinice mai evidențiate apar la 2-3 ani, sub formă de dereglări ale mersului („mers de rață”) și pseudohipertrofia mușchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofie a mușchilor are un caracter ascendent: mușchii coapsei → mușchii centurii pelviene → mușchii centurii scapulare → mușchii brațului. Pseudohipertrofia poate afecta și mușchii feței, deltoizi, abdominali și mușchii limbii.

Se poate asocia hiperlordoza și „scapulae alatae”. Procesul atrofie poate afecta miocardul (miocardiopatii), cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute, explicând cauza letalității înalte. Apar dereglări motorice gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intellectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare a mușchilor și înapoierea mentală. În ultimul stadiu al atrofiei musculare sunt afectați mușchii mimici, ai laringelui, respiratori.

**Prognosticul** de viață este rezervat. Bolnavii de obicei mor la 20-30 de ani.

**Miodistrofia Becker** este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența – 1:20 000 de nou-născuți băieți.

Miopatia Becker poate fi descoperită prin semnele caracteristice: crampe musculare după efort sau o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar nu mai devreme de 10-15 ani și decurg cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatiile. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită într-o măsură mai mică decât în *MDD*.

Forma ușoară a *MDB* se datorează faptului că are loc dereglarea sintezei distrofinei într-o măsură mai mică, aici are loc sinteza unei cantități micșorate de distrofină sau sinteza unei distrofine anormale.

#### **Diagnostic:**

- Biochimic se depistează nivelul ridicat al creatininfosfokinazei (10 – 100 ori) în serul sangvin.
- Diagnosticul prenatal: RPL – reacția de polimerizare în lanț, metoda indirectă.
- Diagnosticul postnatal: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (mai puțin informativă); creatininfosfokinaza în serul sangvin (CFC); electromiografia (EMG); biopsia musculară cu studiul distrofinei.

#### **Metode contemporane de studiere a patologiilor genetice**

Genetica medicală se dezvoltă în concordanță cu elaborările metodelor noi de studiu. Până în anii '60 ai secolului XX se utilizau numai trei metode de bază: clinico-genealogică, metoda gemenilor și metoda statistică. În anii precedenți genetica medicală s-a îmbogățit cu noi metode de studiu: metoda citogenetică, metoda molecular-genetică, metoda molecular-citogenetică, metode biochimice etc.

#### **Metoda clinico-genealogică**

Această metodă include elaborarea și analiza arborelui genealogic, adică urmărirea moștenirii caracterelor și patologiilor în familie și reprezintă metoda de bază în genetica clinică.

Scopul metodei:

1. Determinarea caracterului ereditar al patologiei;
2. Determinarea tipului de transmitere;
3. Determinarea cercului de persoane din familia dată, care necesită investigații pentru depistarea:
  - caracterelor preclinice ale patologiei;
  - purtătorilor heterozigoți;
  - predispunerii ereditare la patologie.

Diferențierea caracterelor anormale de cele normale nu este întotdeauna simplă.

**Mijloacele de identificare** a unor trăsături fenotipice particulare sunt:

1. examenul fizic (examinarea clinică a bolnavului);
2. mijloace somatometrice care folosesc instrumente uzuale: metrul, cântarul, compasul etc. pentru măsurarea taliei, a unor segmente ale corpului;
3. mijloace imagistice: radiologice, ecografice, tomografie computerizată, tomografie prin rezonanță magnetică etc.;
4. examinări de laborator clinic: biochimice, imunologice, imagistice, hematologice ș.a.;
5. examinări psiho-comportamentale (teste psihologice, coeficient de inteligență etc.).

**Examenul clinic obiectiv** al bolnavului în cadrul consultului medico-genetic are unele particularități. El trebuie să fie:

- **precoce** (chiar de la naștere, începând cu cele mai timpurii stadii ontogenetice);
- **complet** (în caz că se determină o anomalie unică izolată examenul este complet pentru a se exclude altele, deoarece anomaliile congenitale sunt deseori asociate);
- **repetat** (deseori în evoluție pot să apară manifestări clinice noi, iar examenul repetat permite stabilirea corectă a diagnosticului).

**Metoda gemenilor** – se bazează pe compararea frecvenței caracterelor la două grupe de gemeni: identici (monozi-goți) și neidentici (dizigoți). Metoda permite de a judeca despre aportul relativ al eredității și mediului în forme concrete de patologie.

**Metoda citogenetică** – constă în cercetarea garniturii normale de cromozomi și a anomaliilor de număr și de structură ale cromozomilor.

**Metoda molecular-genetică** permite determinarea modificărilor structurale și funcționale ale acizilor nucleici în patologia ereditară.

**Metoda biochimică** – studiază grupul de patologii ereditare – fermentopatiile.

**Metoda imunogenetică** – se utilizează în studiul pacienților și rudelor lor în cazurile de imunodeficiență ereditară. Permite determinarea predispoziției ereditare cu ajutorul markerilor genetici (sistemul HLA).

#### Consultul medico-genetic

Consultul medico-genetic reprezintă un tip de asistență medicală specializată și este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare. În sistemul de preîntâmpinare a maladiilor genetice, consultul medico-genetic este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile medical, genetic, psihologic, pedagogic și social. Consultul medico-genetic este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu scopul profilaxiei bolilor ereditare și congenitale.

Consultul medico-genetic începe cu cercetările clinico-genealogice. Culegerea datelor anamnestic se efectuează standard, luându-se în considerare informația cel puțin a trei generații. Arborele genealogic se alcătuiește cu utilizarea simbolurilor clasice, internaționale utilizate în genetica medicală. Esența consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului nașterii unui copil cu patologii ereditare și congenitale, în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie vizavi de nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat

femeilor însărcinate revine diagnosticului prenatal genetic pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale care se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic ( $\alpha$ -fetoproteina,  $\beta$ -HCG, estriol neconjugat, PAPP-A) și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

#### Obiectivele consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic este realizat de **medicul genetician**. Rolul acestuia este de a integra diagnosticul inițial al altor specialiști cu elementele examenului clinic, în colaborare cu datele teoretice referitoare la numeroasele sindroame din domeniu și criteriile de diferențiere între entități asemănătoare.

Consultul genetic vizează trei obiective:

1. stabilirea diagnosticului bolii;
2. estimarea implicării factorilor genetici în patogenia bolii și precizarea naturii genetice;
3. acordarea sfatului genetic, consilierea bolnavului și/sau familiei sale.

**Scopul** consultului medico-genetic constă în:

- determinarea riscului genetic;
- formarea grupelor de risc pentru apariția patologiei genetice la urmași;
- elaborarea planului de profilaxie a patologiei ereditare în familie.

Este obligatoriu ca **diagnosticul bolii** să fie corect și complet, prin identificarea tuturor semnelor și simptomelor și verificarea tuturor sistemelor. Pentru realizarea acestor deziderate sunt necesare colaborări interdisciplinare cu alți clinicieni sau specialiști în explorări, geneticianul fiind cel care stabilește diagnosticul final.

Stabilirea naturii sau a componentei genetice a bolii este o activitate specifică medicului genetician, care permite diferențierea bolii genetice de cele condiționate genetic sau cele negenetice. Aceasta se realizează prin anamneză familială și explorări genetice (analize citogenetice sau moleculare).

*Sfatul genetic* este un act medical specific, prin care bolnavul sau rudele cu risc primesc informații de la medicul genetician referitoare la natura și consecințele bolii, riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus sau prevenit.

#### Circumstanțele de acordare a consultului medico-genetic și indicațiile acestuia

Consultul medico-genetic este acordat, de regulă, în două situații: premarital și postmarital. Premarital esecutarea consultului genetic se impune când:

- viitorul cuplu este consangvin;
- unul din membrii cuplului este afectat;
- în familia unuia sau ambilor membri ai cuplului există cazuri de boală genetică sau condiționată genetic.

Circumstanțele de acordare a consultului medico-genetic postmarital apar în condițiile când:

- cuplul are un copil afectat de o boală genetică;
- cuplul este steril;
- istoricul reproductiv al cuplului este marcat de eșecuri (avorturi spontane sau nașterea de copii morți) sau cuplul este neliniștit în raport cu evoluția unei sarcini în curs de desfășurare.

Principalele **indicații de acordare a consultului medico-genetic** sunt:

1. **Anamneza familială pozitivă.** Existența unor persoane afectate în familie este asociată cu un risc crescut de recurență a bolii. În cazul căsătoriilor consangvine crește riscul cuplului de a avea un descendent afectat de o boală recesivă.

- Prezența în familie a unor copii cu anomalii de dezvoltare sau patologii ereditare;
- Cupluri sănătoase, la rudele cărora au fost diagnosticate patologii genetice;
- Copii cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida etc.;
- Căsătoriile consangvine.

2. **Vârsta maternă avansată** (peste 35 de ani) crește riscul cuplului de a avea un copil cu trisomie, în special 21 (sindromul Down).

3. **Tulburări de sexualizare sau reproducere** (sterilitate, avorturi spontane, nou-născuți morți) – de multe ori aceste manifestări patologice sunt consecința unor anomalii cromozomiale echilibrate prezente la naștere la unul dintre părinți.

- Avorturi spontane repetate, sarcini stagnante în evoluție, anembrionie;
- Deces perinatal, nașteri premature în anamneză;
- Evoluție nesatisfăcătoare a sarcinii (oligo-, polihidroamnios, iminență de avort spontan);
- Sterilitatea primară și secundară a cuplului;
- Unul din părinți (mai rar ambii) sunt purtători de aberații cromozomiale structurale echilibrate.

4. **Anomalii congenitale multiple** – sunt frecvent produse de defecte genice sau cromozomiale, iar riscul de recurență este semnificativ.

5. **Retard mintal cu sau fără tulburări de comportament.** Majoritatea cazurilor de retard mintal moderat sau sever sunt produse de anomalii genetice (monogenice sau cromozomiale), ceea ce implică un risc crescut la descendenți.

- Copiii cu deficiențe mintale, retard în dezvoltarea psiho-motorie, cognitiv-verbală și socială;
- Reținerea în dezvoltarea fizică și sexuală a copilului.

6. **Boală monogenică** – indivizii afectați de o astfel de boală au un risc semnificativ de a avea descendenți bolnavi,

riscul depinzând de tipul bolii (recesivă sau dominantă) și de sexul persoanei afectate.

- Mame purtătoare de patologie X-lincată;
- Nașterea copilului cu patologie recesivă gravă;
- Părinți purtători sau bolnavi de patologii monogenice cu mod de transmitere autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-lincat, Y-lincat;
- Intoleranță la unele produse alimentare;
- Cazuri de patologii ce prezintă o evoluție lentă progresivă și rezistență la tratament.

7. **Boala multifactorială** – riscul este crescut în cazul în care există rude de gradul întâi afectate.

8. **Diagnosticul prenatal** – depistarea unor semne ecografice de alarmă la examenul ecografic sau valori anormale ale triplului test (screeningului ecografic) reprezintă o indicație majoră de consult medico-genetic.

- Markerii ecografici caracteristici pentru aberații cromozomiale (îngroșarea translučenței nucleale, profil facial aplătat cu nedezvoltarea osului nazal etc.);
- Malformații fetale diagnosticate la gravide în timpul sarcinii.

9. Acțiunea factorilor mutageni în timpul sarcinii:

- Radiația ionizantă, radiografia și alte investigații imagistice;
- Utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC în perioada periconcepțională.

#### **Etapele consultului medico-genetic**

Consultul medico-genetic se desfășoară în mai multe etape, succesiunea lor fiind următoarea:

1. *Înregistrarea datelor personale și a motivelor de consult* – în cadrul acestei etape sunt analizate și documentele medicale existente;
2. *Anamneza familială, materno-fetală, neonatală și postnatală;*
3. *Examenul fizic* – corelarea datelor anamnestice cu rezultatele examenului fizic permite stabilirea unor ipoteze de diagnostic;
4. *Examenul paraclinic, inclusiv cele genetice;*
5. *Analiza și sinteza datelor clinice și paraclinice* pe baza cărora este stabilit diagnosticul pozitiv și cel diferențial;
6. *Evaluarea prognosticului, a posibilităților de recuperare și a riscului genetic;*
7. *Comunicarea verbală și scrisă a rezultatelor* – comunicarea acestor date trebuie făcută individualizat, verificând dacă persoanele care s-au adresat geneticianului au înțeles interpretarea datelor medicale și valoarea riscului de recurență; comunicarea rezultatului consultului genetic se face în scris atât pacientului, cât și medicului de familie sau medicului specialist care a trimis pacientul sau cuplul la consultație;

#### 8. Urmărirea evoluției bolii la pacienții diagnosticați.

Activitatea de bază a medicului genetician constă în elucidarea și concretizarea fiecărei situații genetice, referirea ei către un anumit tip de problemă genetică, calcularea riscului genetic și formarea grupelor de risc pentru patologiile genetice.

Formarea grupelor de risc pentru patologia ereditară se efectuează după următoarele criterii:

##### Grupul de risc pentru patologia cromozomială:

- Vârsta avansată a mamei mai mare de 35 de ani (crește riscul nașterii copiilor cu sdr. Down);
- În familie sunt deja copii cu patologie cromozomială;
- Unul din părinți este purtător de aberații structurale echilibrate;
- La mamă se remarcă anamneza obstetrică și familială nefavorabilă (sarcini pierdute, nou-născuți morți, copii cu anomalii multiple de dezvoltare, mai ales dacă mama are microanomalii sau malformații congenitale, care pot servi drept semne clinice pentru mozaicism în patologia cromozomială);
- Contactul părinților cu factorii mutageni.

##### Grupul de risc pentru patologia monogenică:

- Diagnosticul de patologie genică la părinți, la sibzi probandului;
- Persoanele care sunt rude apropiate cu probandul au un risc major pentru starea de purtător heterozigot al genei mutante.
- Căsătoriile consangvine.

##### Grupul de risc pentru patologiile multifactoriale

Se referă la persoanele care, în funcție de gradul de complexitate a patologiei, vor intra în grupul de risc în dependență de gravitatea patologiei, gradul de rudenie cu bolnavul și numărul de bolnavi în familie. Consultul medico-genetic în patologiile multifactoriale este îndreptat nu spre preîntâmpinarea nașterii copiilor bolnavi, dar către profilaxia patologiei la persoanele cu predispoziție ereditară pe calea excluderii factorilor de mediu, care contribuie la manifestarea fenotipului patologic.

##### Diagnosticul prenatal

Diagnosticul prenatal genetic (DPG) cuprinde un complex de măsuri și metode, îndreptate spre diagnosticarea dereglărilor morfologice, structurale, funcționale și biologice de dezvoltare intrauterină a organismului fătului. DPG a devenit un instrument important de cercetare în medicină, ce contribuie la reducerea semnificativă a mortalității infantile și micșorarea numărului copiilor nou-născuți cu anomalii cromozomiale și malformații congenitale.

Metodele de diagnostic prenatal genetic sunt considerate niște teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul genetician în cadrul consultului medico-genetic

informează corect și complet, pe înțelesul gravidei (probandului), rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații.

În Republica Moldova DPG se realizează la nivel populațional prin intermediul *metodelor de DP invazive* (biotehnologii de diagnostic citogenetic și molecular-genetic) și *neinvazive* (testele screeningului biochimic și ecografic).

*Diagnosticul prenatal invaziv* are o însemnătate excepțională pentru consultul medico-genetic, deoarece permite trecerea de la probabilitate la prognosticul concret al sănătății copilului în grupele cu risc genetic înalt pentru boli genetice – anomalii cromozomiale și boli monogenice.

*Amniocenteza* cu studiul cariotipului fetal efectuată la a 16-a – a 18-a săptămâni de gestație (s.a.) permite diagnosticarea celor mai frecvente anomalii cromozomiale numerice și structurale. Amniocenteza este procedura de obținere a unei probe de lichid amniotic prin puncție transabdominală, ghidată ecografic în scopul examinării genomului fetal.

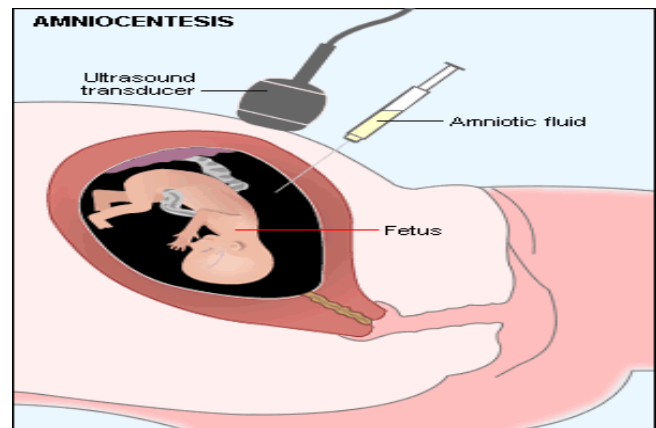


Fig. 4. Metoda invazivă de diagnostic prenatal – amniocenteza.

Lichidul amniotic conține celule de origine fetală, care pot fi supuse investigațiilor citogenetice și molecular-genetice, testelor ADN pentru depistarea mutațiilor sau cultivate pentru a efectua analiza cromozomilor. Complicația majoră a amniocentezei comportă un risc de 0,5-0,7% de avort spontan. Alte complicații rare sunt: infecțiile, scurgerile de LA – în cca 0,3% de cazuri.

Selecția gravidelor pentru diagnosticul prenatal citogenetic este efectuată de medicii geneticieni conform indicațiilor clinice:

- vârsta avansată a genitorilor;
- sarcini cu anamneza obstetricală agravată (avorturi spontane, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, infertilitate etc.);
- părinți purtători de aberații cromozomiale echilibrate sau mozaici;

- markeri ecografici pentru patologie cromozomială;
- nașterea anterioară a copiilor cu malformații congenitale unice sau multiple, nou-născuți morți, boli cromozomiale;
- acțiunea factorilor mutageni și teratogeni în perioada precoce a sarcinii, periconcepțional, în perioada de organogeneză etc.

Dintre metodele de diagnostic prenatal neinvaziv al bolilor genetice, inclusiv al malformațiilor congenitale, menționăm screeningul biochimic (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugal, cel mai frecvent în săptămâna a 14-a – a 16-a de sarcină. Screeningul biochimic prenatal are anumite limite și specific de utilizare:

- nu poate stabili un diagnostic cert;
- nu poate determina toate cazurile de anomalii cromozomiale;
- evidențiază un grup de gravide, la care riscul de dezvoltare a anomaliilor cromozomiale și malformațiilor congenitale este mai mare comparativ cu riscul complicațiilor diagnosticului prenatal invaziv.

USG fătului reprezintă, practic, cea mai utilizată metodă de diagnostic prenatal neinvaziv și profilaxie secundară a bolilor genetice, la care se recurge în scopul:

- determinării exacte a termenului sarcinii;
- evaluării stării fătului (corelând datele obținute în mai multe etape de examinare);
- diagnosticării anomaliilor de dezvoltare;
- depistării unor markeri ecografici specifici pentru malformații și aberații cromozomiale (îngroșarea pliului nucal, defectele de tub neural, spina bifida, anencefalia sunt doar unele semne ecografice care pot suspecta patologii fetale grave) la termeni informativi (11-14 s.a. și 20-21 s.a.).

Actualmente este posibil diagnosticul prenatal practic al tuturor sindroamelor cromozomiale, al multor malformații congenitale de dezvoltare și a circa 100 de patologii ereditare, al căror defect biochimic este cert determinat.

De asemenea, metodele de diagnostic prenatal se divizează în directe și indirecte:

**1. Metode indirecte** – consultul medico-genetic (metoda genealogică, citogenetică, molecular-biologică), examinarea obstetrico-genicologică, bacteriologică, imunologică, serologică și biochimică a gravidelor, la care se referă metodele de selectare a femeilor cu risc avansat de naștere a copiilor cu patologii ereditare și congenitale.

Metoda biochimică de screening în diagnosticul patologiei fătului constă în determinarea concentrației alfa-feto-proteinei (AFP) în serul sangvin matern. Aceasta este o proteină organo-specifică, produsă numai de celulele fetale și reprezintă un marker biochimic al stării fătului. Nivelul de

AFP se determină prin metodele radioimunologică și imunofermentativă. Indicii medii ai nivelului AFP în serul matern de 31, 40, 44 ng/ml la săptămâna 16, 17 și 18 de sarcină. În herniile spino-cerebrale deschise, anencefalie, gastroschizis depistate la făt nivelul de AFP se majorează până la 188, 453 și 226 ng/ml corespunzător, deci depășesc indicii normali mai mult de 4 ori. Nivelul AFP în serul gravidei (16-18 s.a.) și în lichidul amniotic se majorează evident în defectele de tub neural deschis (în 90% cazuri), în defectele peretelui abdominal anterior (gastroschizis, omfalocel), polichistoză renală, hidronefroza, teratoame, uneori în micro- și hidrocefalie, atrezie esofagiană. În unele patologii cromozomiale la făt, mai cu seamă în cazul sindromului Down, nivelul AFP deseori este scăzut (20%). Testarea concomitentă în serul gravidelor a altor markeri – proteine fetale (nivelul gonadotropinei corionice umane, estriolului neconjugal) permite diagnosticarea prenatală a sindromului Down în 68% cazuri.

**2. Metode directe** – cercetarea directă a stării fătului prin examenul ultrasonografic (EUS), care este o parte componentă indispensabilă a programelor de screening al examenului gravidelor în toate țările dezvoltate din lume, sunt practicate și în Republica Moldova. EUS are o specificitate a metodei până la 94.7% și o sensibilitate până la 91.5%. Cu ajutorul EUS se depistează în prezent peste 50 de anomalii, dintre care anomalii grave de dezvoltare a creierului: anencefalie, hidrocefalie, hernii spinale și spino-cerebrale, prozencefalie, microcefalie pronunțată, depistate în până la 95% din cazuri. Metoda de exocardiografie în 4 proiecții la termenul de până la 18 săptămâni de sarcină permite depistarea a 50 de malformații cardiace. Prenatal, cu un grad mare de probabilitate se depistează anomaliile de dezvoltare a extremităților (lipsa extremităților sau a unei porțiuni a lor), anomalii ale rinichilor (agenesia sau hipoplazia, hidronefroza, polichistoză, distopii), atrezie tractului gastrointestinal, hernii ombilicale și diafragmale, situs inversus, despicătura labio-palatină și microftalmul, malformații multiple de dezvoltare.

Practic toate metodele neinvazive, atât cele directe, cât și cele indirecte, permit depistarea gravidelor din grupa de risc avansat pentru nașterea copiilor cu anomalii congenitale, cărorora le este indicat examenul prenatal al fătului cu utilizarea metodelor invazive de cercetare.

Astfel, de exemplu, depistarea pliului cervical îngroșat la EUS reprezintă indicație pentru examenul citogenetic al fătului, deoarece acesta este caracteristic pentru un șir de sindroame de etiologie cromozomială, mai cu seamă pentru sindromul Down. În afară de aceasta, semnul dat, asociat cu alți markeri ecografici precum hipoplazia oaselor nazale, profilul facial aplatizat, focar hiperecogen în ventricolul stâng etc., se depistează în 67% cazuri de malformații multiple.



Este cunoscut faptul că 5-10% dintre copiii cu anomalii congenitale se nasc în familiile din „grupa de risc”, iar 95% – în familiile care nu au avut motive să solicite consultul medico-genetic. De aceea, diminuarea frecvenței patologiei ereditare poate fi atinsă numai la examenul în masă (screening) al tuturor gravidelor prin cele mai simple teste: EUS, determinarea nivelului de AFP în serul sangvin și a altor indici nespecifici. Deci, diagnosticul prenatal va juca un rol important în profilaxia patologiei genetice atunci când ea va fi utilizată cât mai larg. Căutarea căilor care permit diagnosticul malformațiilor congenitale după anumite criterii indirecte – iată direcția cea mai practică, ce atrage atenția cercetătorilor în prezent.

**Anomaliile de dezvoltare.** Malformațiile congenitale sunt considerate stări patologice, caracterizate prin abateri de la dezvoltarea embrionară normală, însoțite de defecte morfologice ale unui organ, ale unei părți din organ sau ale unui sistem de organe, ce cauzează tulburarea funcției organului sau a întregului organism. Dezvoltarea intrauterină la făt parcurge mai multe etape, iar apariția malformațiilor congenitale include nu doar perioadele critice ale organogenezei, dar și morfogeneza propriu-zisă. Totodată, dezvoltarea și apariția anomaliilor la făt este influențată de factori de risc ce acționează în perioada preconcepțională. Cunoscut este faptul că insuficiența anumitor vitamine, microelemente, aportul redus de acid folic, fier, iod duc la apariția anomaliilor de dezvoltare la făt.

**Clasificarea anomaliilor congenitale potrivit criteriului structural:**

**1. Malformația** este un defect morfologic al unui organ, al unei părți de organ sau unei zone mai mari din organism, care rezultă dintr-o anomalie intrinsecă a dezvoltării, prezentă de la debutul embriogenezei. Toate malformațiile sunt congenitale, prezente la naștere, iar în 85% cazuri pot fi diagnosticate la naștere.

**2. Disrupția** este un defect morfologic al unui organ, al unei părți de organ sau unei zone mai mari din organism, care rezultă din interferența extrinsecă anormală cu un proces de dezvoltare original normal. Factorii care determină disrupția – *factorii teratogeni* – sunt agenți de mediu ce acționează în perioada embrionară sau fetală, determinând o alterare permanentă a structurii sau funcției organismului. Teratogenii acționează în perioadele cele mai vulnerabile ale dezvoltării embriofetale.

**3. Deformația** este o anomalie de formă sau poziție a unei părți din organism, care se produce prin forțe mecanice anormale: anomalii sau tumori uterine, oligohidramnios, feți multipli ș.a. Exemple de deformații: picior strâmb congenital, craniostenoză, torticolisul.

**4. Displazia** este o anomalie morfologică, ce se produce prin organizarea anormală a celulelor într-un țesut sau în mai multe țesuturi, fiind consecința unei dishistogeneze. Exemple: hemangioamele, nevii pigmentari, fibroamele, polipii.

**5. Secvența** este o asociere de anomalii care derivă dintr-un defect inițial singular de la care apar apoi în cascadă anomalii morfologice sau funcționale. Exemple: secvența mielomeningocel: primară este spina bifida, care angajează, în cascadă, hidrocefalia, paralizii ale membrelor, picior strâmb.

**Impactul medico-social al patologiei genetice**

Luată ca entități clinice distincte, bolile genetice sunt în general rare. Ansamblul celor peste 6000 de anomalii genetice, precum și gravitatea celor mai multe dintre ele au însă deosebite implicații atât pe plan strict medical, cât și pe plan social.

**Impactul medico-social al anomaliilor congenitale:**

- 50% din toate avorturile cunoscute din primul trimestru de sarcină au o anomalie cromozomială;
- 2-3% din nou-născuții au o anomalie cromozomială;
- 0,6% din toți nou-născuții au o anomalie cromozomială;
- 50% din toți copiii cu cecitate, din toți copiii cu surditate și din toți copiii cu retard mintal sever au o cauză genetică;
- 30% din din toți copiii internați în spitale au o boală genetică;
- 40 – 50% din decesele copilăriei au o cauză genetică;
- 1% din toate cazurile de malignitate sunt direct determinate de factori genetici;
- 10% din cazurile comune de cancer ca cel de sân, de colon sau de ovar au o puternică componentă genetică;
- 5% din populația până la vârsta de 25 de ani va avea o tulburare în care factorul genetic are un rol important.

Marea majoritate a acestor copii au un handicap fizic sau/și mintal grav, solicitând intens bugetul familiei și/sau al societății pentru întreținerea, educarea și recuperarea lor. Nașterea unui copil handicapat genetic declanșează deseori adevărate drame familiale, perturbând serios armonia și echilibrul familiei. Importanța medico-socială este reliefată și de către experții Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care încă din 1982 avertizau că orice program național care vizează sănătatea pentru toți, dacă nu ține seama de bolile genetice, va fi condamnat la eșec.

Spectrul larg pe care l-a câștigat genetica în practica medicală i-a făcut pe unii să afirme că orice boală implică un coeficient genetic, iar pe alții, să se întrebe dacă mai există și altă patologie decât cea genetică.

## SINDROAMELE GENETICE

Majoritatea sindroamelor genetice la copii sunt diagnosticate în baza unor semne și trăsături comune ale manifestărilor clinice.

Chiar și în secolul nostru există încă multe deosebiri de opinie a ceea ce reprezintă un sindrom. Cel mai des acestea se împart în două categorii (sau grupe):

1. Sindroame prin definiție.
2. Sindroame prin etiologie.

**Sindromul prin definiție** constituie o asociere de defecte morfologice, fiziologice, structurale și funcționale observate de autorul care a descris primul patologia, iar sindromul respectiv poartă numele acestui autor (sindromul Rubinstein-Taybi „police lat și haluce mare”, sindromul Cornelia de Lange etc.).

**Sindromul prin etiologie** include toate combinațiile de anomalii cunoscute produse de etiologie (mutații cromozomiale, genice și genomice: sindr. Down, Patau, Edwards; sindroamele monogenice – sindr. Lourence-Moon-Biedl, sindr. Marfan, sindr. Elers-Danlos).

Inițial multe sindroame genetice erau descrise ca sindroame prin definiție. Ex.: sindromul Turner era original recunoscut ca asocierea a 4 trăsături: hipostatură, edem, gât palmat și amenoree primară la sexul feminin. Ulterior s-a constatat cauza etiologică a acestui sindrom genetic – cromatina sexuală negativă la fetițe, determinarea unui cariotip 45,X.

Sindroamele genetice sunt diagnosticate luându-se în considerare particularitățile fenotipice:

1. **Tegumentele:** fără patologie (obișnuite), palide, cenușii, cianotice, anomalii de culoare: depigmentare (vitiligo), hiperpigmentare (pete café-au-lait); hemangioame, melanoame, teleangiectazii, nevuși, fibroame, lipoame, urticarii, atrofie, hipertrofie, hipercheratoză, elasticitate (cutis hiperelastica, hiperextensibilă), cicatrice, hipertrihoză, albinism; piele subțire, fragilă, ihtioziformă, fotosenzitivitate.

2. **Țesutul subcutan:** dezvoltat suficient, cu surplus, insuficient, edeme;

3. **Tonusul muscular și mușchii:** hipotonie, hipertonie, atonie, hipertrofie, hipotrofie, aplazie.

4. **Craniu:** hidrocefalie, microcefalie, macrocefalie, macrocefalie, craniosinostoza, craniostenoză, dolicocefalie, acrocefalie, oxicefalie, trigonocefalie, brahicefalie, plagiocefalie, scafocefalie.

**Hidrocefalia** reprezintă un sindrom caracterizat prin creșterea cantității de lichid cefalorahidian în spațiile preformate ale creierului (ventriculi cerebrali, spații subarahnoidiene) și care determină și evoluează în paralel cu creșterea perimetrului cranian.

**Microcefalia** – stare patologică caracterizată prin dezvoltarea insuficientă a craniului și a creierului.

**Macrocefalia** – anomalie congenitală caracterizată prin alungirea craniului și dezvoltarea lui exagerată în comparație cu corpul.

**Macroencefalia** – creșterea exagerată a craniului și encefalului în comparație cu corpul.

**Craniosinostoza** sau craniostenoză reprezintă deformarea craniului produsă când oasele craniului fuzionează prea devreme.

**Craniostenoză** – sudură prematură a unuia sau a mai multor oase ale cutiei craniene, care provoacă o oprire în dezvoltarea normală a acesteia.

**Dolicocefalia** – malformație de formă a craniului, caracterizată prin alungirea diametrului său antero-posterior.

**Acrocefalia** – malformație de formă a craniului, conștând în aspectul ascuțit, conic al cutiei craniene.

**Oxicefalia** este rezultatul unei sinostoze bicoronale, asociată frecvent cu afectarea suturii interparietale. Arcadele sprâncenoase sunt înfundate, iar fruntea este aplatizată și înclinată anormal spre înapoi, pereții laterali ai craniului suferă aceeași înclinație spre centru, culminând într-un punct bregmatic, iar unghiul fronto-nazal este foarte deschis, asociat constant cu exorbitismul.

**Turicefalia** reprezintă o deformitate a oaselor cutiei craniene, care au aspect de turn.

**Trigonocefalia** este rezultatul afectării suturii metopice. În această craniostenoză, fruntea este îngustată și triangulară, sugerând forma unei prove de corabie și prezintă o creastă mediană de la nazion la bregmă. Lărgimea craniului este micșorată și extinsă, determinând hipotelorism.

**Brahicefalia** – conformație craniană datorată sinostozei precoce a suturii coronare, ceea ce face ca să se dezvolte craniul numai în diametrul lateral, rămânând turtit în diametrul antero-posterior.

**Plagiocefalia** este o asimetrie fronto-parietală datorată sinostozei uneia dintre suturile coronale. Bosa frontală este ștearsă, orbita este înfundată și ridicată și există o bombare temporală, rădăcina nasului fiind deplasată spre partea afectată. Rezultatul acestei craniostenoze în plan morfo-funcțional este o dezaxare facială, axa orbitară pierzându-și orizontalitatea, iar axa nazală verticalitatea.

**Scafocefalia** reprezintă o deformitate craniană, determinată de craniostenoză congenitală prin afectarea suturii interparietale, craniul fiind micșorat în lățime și alungit.

5. **Faciesul:** obișnuit, triunghiular, plat, „de lună plină”, „de păpușa”, amimic, imobil, inexpresiv, rigid, atrofie, asimetric, leonin (mutilat, lepromatos), marfanoid, elfin, mongoloid,

aplatizat, proeminent, hipoplazic, cu profil de pasăre, cu aspect de „boxer”.

6. **Fruntea:** mărime normală, formă bombată, îngustă, joasă, rotundă, cute absente, brăzdată, ridicată, mare, largă, „olimpiană”.

7. **Părul:** fără patologii, aspru, fin, subțire, fragil, alopecie (totală, parțială), mat, cârlionțat, hipertrichoză, hipotrichoză, hirsutism, culoare deschisă, implantare vicioasă joasă.

8. **Sprâncenele:** obișnuite, lipsă, sinofriz, rotunjite, armonioase, orizontale, ridicate, lateralizate, dezordonate, rare, exuberante, hiperplazice.

9. **Genele:** stufoase, rare, lipsă, obișnuite.

10. **Pleoapele:** fantele palpebrale mongoloide, antimongoloide, blefarofimoză, epicanthus, telecanthus, ptoză palpebrală.

11. **Ochii:** anoftalmie, microftalmie, buftalmie, exoftalmie, enoftalmie, cataractă, colaboma, hipertelorism, hipotelorism, nistagmus, strabism, retinită pigmentară, coloboma irisului, sclere albastre, teleangiectazie.

12. **Paveleoanele urechilor:** anotia, macrotia, microtia, fistule și papiloame periauriculare, deformarea pavilionului urechii, pavilioanele urechilor jos inserate, aplazie, hipoplazie, hiperplazia pavilionului, urechi clăpăuge, muguri rudimentari, atrezia canalului auditiv.

13. **Obraji:** atrofia, asimetria, hemiatrofia, hemihipertrofia obrazilor.

14. **Nasul:** mare, proeminent, scurt, mic, „în șă”, în formă de „pară”, în formă de „cioc”, aplatizat, drept, lărgit, ascuțit, hipoplazia aripilor nazale, rădăcina nasului despicată, aripile nasului largite, cu fisură mediană.

15. **Filtrul:** lung, scurt, plat, adânc, șters.

16. **Cavitatea bucală și buzele:** microstomie, macrostomie, palatul dur arcuit, aplatizat, înalt, îngust, gotic, despicat, dehiscenta labio-palatină, buzele groase, cărnoase, subțiri, ascuțite, egale, eversate, comisuri bucale coborâte, buza superioară proeminentă, buza inferioară proeminentă.

17. **Limba:** obișnuită, macroglosie, microglosie, brăzdată, protruzia limbii, glosoptoză, despicată, fisurată, lobulată, glesată (atrofie papilară), frenulă scurtă.

18. **Mandibula:** progenie, retrogenie, macrogenie, microgenie, micrognatie, macrognatie.

19. **Dinții:** hipoplazie, adontie, discoloroză, anomalii de număr – anodontia parțială sau totală, absența incisivilor superiori, dinte supranumerar, polidontie; anomalii de mărime – hipodonția, oligodonție, dinți mici, mari, rari, atrofici; anomalii de poziție – dentiție mixtă, încâlecați, dublați, diastemă, ectopici; anomalii de erupere, întârzierea eruperii.

20. **Urechile:** poliotia, muguri rudimentari de pavilioane ale urechilor, anomalii de lobulație, fistule preauriculare, anomalii de poziție (jos sau posterior situate), anotia, surditate.

21. **Gâtul:** scurt, lung, palmat, pterigium coli, torticollis.

22. **Torace:** hipoplazie, „de scut”, alungit, îngustat, scurt, pectus excavatum, carinatum, dolicoxenomelia, mameloane îndepărtate (hipertelorism), mameloane hipoplastice, supra-numerate (politelia), cutie toracică mică, deformări ale cutiei toracice, scolioză, lordoză, chifoză, hernii, concreșcența vertebrelor, anomalii costale, coaste bifide, îngroșate.

23. **Abdomenul:** mărit, hepatomegalie, splenomegalie, hernie ombilicală, gastroschizis.

24. **Membrele:** lungi, scurte, hipoplazia, aplazia de radius, polidactilie preaxială, postaxială, ectrodactilie, brahidactilie, sindactilie, arahnodactilie, degetul mare lat, oligodactilie, contracturi, ecvinovar asimetrice, fracturi, dermatoglife modificate, articulații hipermobile, hipomobile, clinodactilia degetului V, pliu palmar transvers unic, picior strâmb congenital, picior plat, hemihipertrofie.

25. **Organele genitale:** conform vârstei, hipospadie, epispadie, fisura scrotului, criptorhism (unilateral, bilateral), hipertrofie (sau) hipoplazia labiilor genitale sau clitorului, stări intersexuale, pseudohermafroditism.

## AGANGLIOZA CONGENITALĂ INTESTINALĂ

Sinonime: megacolon congenital veritabil, boala Hirschsprung.

**Criterii minime de diagnostic:** constipații persistente, agenezia ganglionilor plexurilor nervilor intermusculari și submucoși în diferite porțiuni ale intestinului.

**Manifestări clinice caracteristice:** afecțiunea este cauzată de absența congenitală a ganglionilor parasimpatici intramurali și a plexurilor simpatice în diferite porțiuni ale intestinului gros. În dependență de localizarea plexurilor aganglioase, deosebim: forma rectală (21,9%), rectosigmoidală (69,2%), subtotală (3,2%), totală (0,6%) și segmentară (5,1%). În ultimul caz segmentul aganglios se află între 2 segmente sănătoase sau invers.

Tabloul clinic se caracterizează prin constipații persistente (100%). În 45% din cazuri se constată vomă, iar în 85% – meteorism. Porțiunea intestinului mai sus de porțiunea lipsită de inervare se dilată enorm, pereții se hipertrofiază, formând megacolon care poate da complicații – enterocolită și perforarea intestinului. Intoxicarea cronică cu mase fecale duce la distrofia adipoasă a ficatului. Roentgenologic se constată o îngustare a segmentului intestinal afectat cu dilatarea fragmentului supraadiacent, reținerea substanței de contrast.

Etiologia este multifactorială. În cazul afectării unui segment scurt de intestin riscul pentru frați este de 5%, pentru

surori – 1%. În afectarea segmentului intestinal lung riscul pentru sibși este de 10%.

Corelarea între sexe: M 2-3: F1.

**Diagnosticul diferențial:** megacolon funcțional; megacolon psihogen.

## ATROFIA NERVULUI OPTIC LEBER

**Criterii minime de diagnostic:** scotom central, atrofia nervului optic.

**Manifestările clinice caracteristice:** sindromul se manifestă prin apariția scotomului central în a decada 2-3 a vieții. Se constată proeminarea papilei nervului optic, edemul fasciculului nervului optic. Ca rezultat al atrofiei progresive a nervului optic papila devine palidă, aplatizată. În urma examinării câmpului vizual se determină scotom central. Pot să apară cefaleea, insuficiența piramidală și cerebelară. Mutația este localizată pe gena NADP-hidrogenaza mitocondriilor ADN.

## SINDROMUL ADRENOGENITAL

**Criterii minime de diagnostic:** virilizare progresivă, dezvoltare somatică accelerată, majorarea excreției hormonilor cortexului suprarenalelor.

**Manifestări clinice caracteristice:** sunt descrise 5 forme crinice ale afecțiunii, care se deosebesc prin defectul biochimic al steroidogenezei: deficitul 21-hidroxilazei, deficitul 11  $\beta$ -hidroxilazei, deficitul 17  $\alpha$ -hidroxilazei; deficitul 20, 22-desmolazei, deficitul 3  $\beta$ -hidroxisteroiddehidrogenazei. Cele mai frecvente 2 forme clinice sunt:

**Sindromul adrenogenital cu pierdere de sare sau fără aceasta** (deficitul 21-hidroxilazei) sau pseudohermafroditismul feminin. Aceasta este cea mai frecventă formă de hiperplazie a cortexului suprarenalelor. Deficitul de 21-hidroxilază duce la tulburarea formării dezoxicorticosteronului și 11-dezoxicortizolului. Biosinteza androgenilor nu este dereglată, ceea ce duce la sinteza lor exagerată încă intrauterin. La fetele nou-născute se constată un grad diferit de masculinizare de la hipertrofia moderată a clitorului până la concreșterea completă a plicii labioscrotale cu formarea prostatei, scrotului, penisului cu fisura uretrei. Organele sexuale interne sunt formate corect, cariotipul 46,XX. Se constată o hiperpigmentare a regiunii perimamelonare și genitale. La băieți simptomele clinice de bază – dezvoltarea sexuală precoce și hipostatură, legată de închiderea precoce a zonelor de creștere a epifizelor. În cazul unui deficit incomplet de 21-hidroxilază, nivelul electrolitic, nivelul cortizolului și aldosteronului este în limitele normale. În lipsa totală a deficitului de 21-hidroxilază (forma cu pierdere de sare) manifestările

clinice caracteristice sunt: vomă, tahicardie, dehidratare, hiponatriemie, hiperkaliemie. Această simptomatologie poate simula clinica pilorostenozei congenitale. În toate cazurile se constată majorarea în urină a nivelului de 17-chetosteroizi și pregnantiol.

**Sindromul adrenogenital cu hipertensiune arterială** (deficit de 11  $\beta$ -hidroxilază). La baza acestui tip de sindrom adrenogenital stă deficitul de 11  $\beta$ -hidroxilază, ce contribuie la conversia 11-dezoxicortizolului în cortizol (biosinteza glucocorticoizilor) și dezoxicorticosteronului în corticosteron (biosinteza mineralocorticoizilor).

Clinic se manifestă prin virilizare progresivă și în unele cazuri hipertensiune arterială. La femei se constată hipertrofia clitorului, concreșterea plicilor labioscrotale cu formarea scrotului. Dezvoltarea organelor sexuale interne este în limitele normale. La băieți se determină pigmentația scrotului. Datele de laborator determină majorarea excreției cu urina a 17-oxicorticosteroidelor și 17 hidroxicorticosteroidelor, micșorarea nivelului de cortizol și aldosteron în sânge.

**Modul de transmitere** – autozomal-recesiv. Gena este localizată pe 6p21.3 (deficit de 21-hidroxilază).

**Diagnostic diferențial:** alte forme de insuficiență a hormonilor cortexului suprarenalelor.

## SINDROMUL ALPORT

**Sinonime:** nefrită congenitală cu surditate.

Descris pentru prima dată de A. Alport.

**Criterii minime de diagnostic:** hematurie, proteinurie, hipoacuzie.

**Manifestările clinice caracteristice:** simptomele de bază – hematuria (100%), proteinuria (70-80%), bacteriuria. Funcția rinichilor, de regulă, nu suferă. La bărbați afecțiunea decurge mai grav, deseori se dezvoltă insuficiența renală. Se constată anomalii de dezvoltare a rinichilor: rinichi dublu, curbură incompletă, îngustarea ureterului în apropierea bazinetului. În 50% din cazuri (mai des la băieți) se constată o hipoacuzie neurosenzomotorie. 15% din pacienți prezintă anomalii de dezvoltare a ochilor: lenticonus anterior sau posterior, sferofachia, cataractă congenitală. La rudele bolnavilor se determină patologia izolată a rinichilor și sistemului auditiv.

Se presupune că există 6 forme clinice ale sindromului Alport: 1) s. Alport forma clasică, juvenilă autozomal-dominantă cu surditate; 2) s. Alport X-lincat recesiv cu surditate; 3) s. Alport al adultului, X-lincat recesiv, cu surditate; 4) s. Alport al adultului, X-lincat recesiv, fără surditate și alte defecte; 5) s. Alport, autozomal-dominant, cu surditate și trombotopenie; 6) s. Alport juvenil, autozomal-recesiv, cu surditate.

**Modul de transmitere:** A-D, X-lincat D, posibil A-R. În cazul X-lincat D se determină mutații pe gena COL4A5, localizată pe Xq22.

**Diagnosticul diferențial:** nefropatie ereditară fără surditate, hematurie familială benignă, nefronoftiz.

## SINDROMUL ALSTROM

Descris de C. Alstrom în a. 1959.

**Criterii minime de diagnostic:** degenerația pigmentară a retinei, obezitate, diabet zaharat, nefropatie.

**Manifestările clinice caracteristice:** în primul an de viață apare nistagmul și fotofobia, retinita, diminuarea acuității vizuale periferice, care progresează și către vârsta de 7 ani poate duce la cecitate; este posibilă și cataracta. Obezitatea apare timpuriu, în primii ani de viață. După perioada pubertară apar semne clinice ale diabetului zaharat insulino-dependent și nefropatia, care duce la insuficiența renală. Dezvoltarea sexuală este normală, doar prin biopsia testiculelor se determină aplazia celulelor germinale, scleroza canalelor testiculare. Nivelul gonadotropinelor în urină este majorat. Intellectul de obicei este păstrat.

**Modul de transmitere** – autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial** – sindromul Barde-Bidlle; sindrom Clein.

## SINDROMUL ANGELMAN

**Sinonime:** sindromul „păpușii fericite”.

Descris pentru prima dată de H. Angelman în a. 1965.

**Criterii minime de diagnostic:** deficiență mintală profundă, reținere în dezvoltarea cognitiv-verbală, convulsii, mers caracteristic, răs nemotivat.

**Manifestări clinice caracteristice:** retardul dezvoltării psihomotorii se întâlnește în 100%, iar ulterior se dezvoltă deficiența mintală profundă, retard verbal pronunțat. Este caracteristică ataxia, mersul neobișnuit (mersul păpușii mecanice), accese de răs nemotivat, ușor provocabile și spontane.

Manifestările neurologice includ convulsii, majorarea reflexelor osteo-tendinoase, hipotonia musculară, uneori mișcări stereotipe ale mâinilor.

Sunt caracteristice microbrahicefalia, progenia, macrosomia, anomaliile de poziție a dinților cu spații interdentare largi, strabism convergent. Bolnavii deseori scot limba din cavitatea bucală. Este posibilă hipopigmentarea pielii și părului. Pronosticul pentru viață este favorabil.

**Modul de transmitere** – se presupune cel autozomal-recesiv. Majoritatea cazurilor sunt sporadice. A fost demonstrată existența imprintingului genomic. S-a constatat

microdeleția 15q11-q13 de origine maternă sau disomia uniparentală (paternă).

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Rett.

## AHONDROPLAZIA

**Sinonime:** hondrodistrofia.

**Criterii minime de diagnostic:** nanism neproportional pe seama micșorării porțiunilor proximale ale extremităților, manifestări roentgenologice caracteristice.

**Manifestările clinice caracteristice:** talie joasă caracteristică (la naștere – 46-48 cm, la adulți – 120-130 cm), craniu mare cu occiput proeminent, puntea nasului aplatizată (nas în formă de șa), prognatism la adulți. Membrele superioare și inferioare se scurtează în lungime pe seama porțiunilor proximale, mâinile sunt late și scurte, degetele poziționate în formă de trident, deseori se constată izodactilia, lordoza lombară pronunțată. Copiii rămân în dezvoltarea psiho-motorie, deficiența mintală nu se constată. Roentgenologic se determină o disproporționalitate între porțiunea cerebrală și facială, scurtarea bazei craniului, micșorarea foramenului occipital. Oasele tubulare sunt scurte și îngroșate; caracteristic bazinul mic, deformat.

Incidența la populație este de 1 : 100 000.

**Modul de transmitere** – autozomal-dominant, 80% cazuri sunt determinate de mutații de novo.

**Diagnosticul diferențial:** diferite tipuri de ahondrogeneză.

## SINDROMUL BASAN

**Sinonime:** displazia ectodermală cu hipotrihoză, hipohidroză, anomalie dentară și dermoglifică caracteristică.

**Criterii minime de diagnostic:** hipohidroză, hipotrihoză, pliu palmar transvers unic, displazia unghiilor.

**Manifestările clinice caracteristice:** manifestări de bază – uscăciunea pielii și a mucoaselor, unghii scurte cu strii îngroșate longitudinale, pliu palmar transvers unic, hipotrihoză, hipohidroză. Părul, sprâncenele și genele sunt rare de la naștere. Cantitatea glandelor sudoripare este micșorată, conjunctiva ochilor este uscată, deseori se dezvoltă conjunctivita. Nasul de obicei este îngust cu hipoplazia aripilor nasului, filtru lung, buza superioară subțire. Dinții se distrug timpuriu și cad.

**Modul de transmitere** – autozomal-dominant.

**Diagnosticul diferențial:** displazia ectodermală hidrotică, displazia ectodermală anhidrotică; discheratoza congenitală.

## SINDROMUL BARDET-BIEDL

A fost descris pentru prima dată de G. Bardet în 1920 și A. Biedl în 1922.

**Criterii minime de diagnostic:** obezitate, hipogonadism, deficiență mintală, degenerarea pigmentară a retinei, polidactilia.

**Manifestările clinice caracteristice:** sunt specifice toate cele 5 criterii descrise, dar concomitent acestea se întâlnesc în mai puțin de jumătate din cazuri. De obicei, sunt prezente 3-4 simptome de bază (forma incompletă a sindromului). Cel mai des se determină degenerarea pigmentară a retinei (90%). La oftalmoscopie se observă depunerea pigmentului la periferia retinei și în regiunea papilei nervului optic. Degenerarea progresivă a retinei duce la cecitate nocturnă și ambliopie. Către vârsta de 20 de ani, 75% din pacienți orbesc. Sunt descrise și alte anomalii de dezvoltare a ochilor: degenerare maculară, cataractă, miopie, atrofia nervilor optici, nis-tagm și microftalm.

Obezitatea se întâlnește în 91% din cazuri, se manifestă începând cu primul an de viață și cu vârsta progresează. În 86% cazuri determinăm o deficiență mintală. Polidactilia postaxială se constată la 75% din pacienți și de obicei este asociată cu sindactilia și brahidactilia. Alte anomalii scheletale includ microcefalia, brahicefalia și oxicefalia. Hipogenitalismul se constată în 66% din cazuri și mai des este diagnosticat la persoanele de sex masculin. La băieți se manifestă prin hipoplazia organelor sexuale externe, hipospadie și criptorhidism, uneori se constată anomalii de dezvoltare a scrotului; la bărbații adulți – impotență. La femei se constată o rămânere în dezvoltarea sexuală, atrezia vaginului, uter bicorn și sept vaginal, hipoplazia ovarelor, oligo- și amenoree. Este caracteristică patologia rinichilor (displazie, chisturi, nefroscleroză, glomerulonefrită, pielonefrită). Sunt descrise MC de cord.

**Modul de transmitere** – autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Alstrom, sindromul Lurens-Moon; sindromul Prader-Willi; sindromul Usher, acrocefalopolisindactilia.

## SINDROMUL BECKWITH-WIEDEMANN

**Sinonime:** sindromul cu omfalocele, macroglosie, gigantism; sindromul-EMG.

Prima dată a fost descris în a. 1964 de către H. Wiedemann și J. Beckwith.

**Criterii minime de diagnostic:** macroglosie, hernia funicolului ombilical, macrosomia, strii pe uvula urechii, hipoglicemie.

**Manifestările clinice caracteristice:** cel mai frecvent se întâlnesc macroglosia și omfalocele (hernia ombilicală mai rar – dehiscența mușchilor dreپți abdominali). Macrosomia cu majorarea masei musculare și țesutului adipos subcutanat se constată de la naștere (lungimea nou-născuților cu s. Beckwith-Wiedemann depășește 52 cm, iar greutatea la naștere – 4 kg) sau se dezvoltă postnatal. Uneori se întâlnește microcefalie moderată, hidrocefalie, occiput proeminent, hipoplazia maxilarului și hiperplazia relativă a mandibulei; exoftalm; hipoplazia relativă a orbitei. Unul din semnele caracteristice – strii verticale pe uvula urechii. Deseori se determină hemihipertrofie și nevuși pigmentari. Se constată visceromegalie (hepatomegalie, nefromegalie, pancreatomegalie, mai rar – cardiomegalie), precum și hiperplazia uterului, a vezicii urinare, clitorului, timusului. Microscopic în pancreas se determină hiperplazia celulelor insulelor Langerhans, în rinichi – blastem nefrogen, în suprarenale – majorarea vândită a celulelor și nucleelor.

Din alte manifestări menționăm: uter bicorn, criptorhidism, hernie diafragmală, divizare incorectă a lobulilor pulmonari, defectul septului interventricular, splina suplimentară; dereglări de osificare precoce – dilatarea metafizelor oaselor tubulare lungi, îngustarea inelară a diafizelor. Este posibilă dezvoltarea unei stări imunodeficitare. În 5% din cazuri se dezvoltă tumori maligne (tumoarea Wilms, cancerul suprarenalelor).

Se constată policitemie, hipoglicemie (foarte caracteristică îndeosebi la nou-născuți), hiperlipidemie, hipercolesterolemie, hipocalciemie. Dezvoltarea intelectuală de obicei corespunde vârstei; uneori – deficiență mintală moderată, legată de hipoglicemie.

**Modul de transmitere** – autozomal-dominant. Uneori – microdeleții cromozomiale – 11pter-p15.4.

**Diagnosticul diferențial:** deficitul iodtirozinei diiodinazei, omfalocele, hipoglicemie congenitală familială.

## SINDROMUL BORJESON-FORSSMAN-LEHMANN

A fost descris pentru prima dată de către M. Borjeson și coaut. în anul 1961.

**Criterii minime de diagnostic:** deficiență mintală severă, hipogonadism, macrotia.

**Manifestările clinice caracteristice:** de la naștere se constată o hipotonie musculată, retard pronunțat cognitiv-verbal, retard psihomotor – copiii încep să meargă la vârsta de 4-5 ani. Este caracteristic retardul fizic, talia joasă, obezitate moderată (cu vârsta se micșorează), deficiența mintală gravă, o rămânere evidentă în dezvoltarea verbală.

Dismorfismele cranio-faciale includ microcefalie, facies caracteristic cu sprâncene proeminente, macrotie, ptoză. Se constată nistagmul, diminuarea acuității vizuale ca urmare a afectării retinei și nervilor optici; micropenia, criptorhismul, reținerea în apariția caracterelor sexuale secundare, hipogonadismul hipogonadotropinic. Roentgenologic se constată îngroșarea oaselor craniului, scolioza moderată sau chifoza, anomalii ale coloanei vertebrale, lărgirea metafizelor oaselor tubulare lungi și oaselor mâinii, hipoplazia falangelor distale și medii.

**Modul de transmitere** – X-lincat recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Prader-Willi, Koffin-Louri, Bardet-Biedl.

## SINDROMUL CORNELIA DE LANGE

Descris pentru prima dată de C. de Lange în anul 1933.

**Criterii minime de diagnostic:** retard în dezvoltarea psihomotorie, microcefalie, sinofrizis, filtru alungit, aripile nasului întoarse în exterior, buza superioară subțire, micromelia, hipertrihoză, retard fizic.

**Manifestările clinice caracteristice:** microbrahicefalia (93%), deformarea pavilioanelor urechilor (58%), sinofrizis, (99%), sprâncene înguste, gene lungi și întoarse (100%), nasul mic cu nările largi (100%), atrezia coanelor, filtru lung prominent (94%), microgenia (97%), buza superioară subțire (94%), gura în formă de semilună (94%), palatin înalt arcuat (86%), uneori dehiscenta palatinului. Sunt descrise anomalii ale ochilor – miopia, microcorneea, astigmatismul, atrofia și colaboma nervului optic, strabismul.

Dintre malformațiile caracteristice menționăm malformațiile reducționale ale membrilor, acromicria (93%), limitarea mobilității articulațiilor cotului (64%), focomelia și oligodactilia (30%), clinodactilia degetului V (69%); mai rar hipoplazia osului ulnar, scurtarea oaselor metacarpiene I. Deseori se constată hipertrihoză (78%), pielea marmorată (60%), hipoplazia mameloanelor (55%). Toți pacienții rămân în dezvoltarea fizică, prezintă deficiența mentală profundă, hipertonie musculară, la 74% – voce subțire, la 20% – convulsii. Sunt descrise malformații ale organelor interne: MC de cord (17%), în cazuri izolate – polichistoza renală, hidronefroza, dublarea sau încurbarea incompletă a intestinului, pilorostenoză, hernii inghinale și diafragmale, criptorhism (73%), hipoplazia organelor sexuale externe (la băieți – 57%). Infecții recidivante tipice.

Deosebim două variabilități fenotipice ale sindromului

### Cornelia de Lange:

1. Forma clasică – hipoplazia prenatală pronunțată, deficiență mintală și fizică pronunțată, însoțită de malformații congenitale de dezvoltare.

2. Forma benignă este însoțită de dismorfisme cranio-faciale similare și anomalii scheletale minore, retard psiho-motor liminar; malformațiile congenitale lipsesc.

**Incidența** în populație este de 1: 12000.

**Corelația** dintre sexe: M1:F1.

**Modul de transmitere** este necunoscut. Majoritatea cazurilor sunt sporadice. La unii pacienți se determină unele aberații microstructurale la nivelul cromozomului 3q26.3.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Koffin-Siris.

## SINDROMUL COSTELLO

**Criterii minime de diagnostic:** talie joasă, surplus de piele pe gât, mâini și picioare, păr cârlionțat, facies caracteristic, deficiență mintală.

**Manifestările clinice caracteristice:** dismorfism cranio-facial – macrocefalie, urechi jos inserate, rotate în jos, epicant, nas aplatizat în formă de ș, buze îngroșate. Gâtul este scurt, limitarea mișcărilor în articulațiile cotului, falanșele distale groase, surplus de piele, pliuri cutanate profunde pe pielea mâinilor și plante, hiperpigmentare cutanată, părul rar și cârlionțat. Se constată un retard fizic postnatal, deficiență mintală, MC de cord; papilomatoza în regiunea gurii și nasului.

**Modul de transmitere** – se presupune autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** leprechaunism.

## SINDROMUL COFFIN-LOWRY

A fost descris pentru prima dată în anul 1966 de către G. Coffin.

**Criterii minime de diagnostic:** ochi antimongoloizi, nasul în formă de ceapă, talie joasă, degete conice, deficiență mintală.

**Manifestările clinice caracteristice:** dismorfism cranio-facial caracteristic, frunte patulateră, arcurile supraorbitale proeminente, ochii antimongoloizi, hipertelorism, surplus de țesut periorbital, puntea nasului lată, aripile nasului larg deschise, buzele groase proeminente, gura deschisă, prognatism, urechi clăpăuge; mâinile mari, moi, hipermobile, groase, degetele mâinii conice. Din partea sistemului osos se determină cutia toracică scurtă, scolioză toracolombară, picior plat, talie joasă. Roentgenologic se evidențiază îngroșarea oaselor faciale, chifoscolioză, spații intervertebrale scurte, scurtarea oaselor tubulare lungi, coxa valga.

Deficiența mintală este caracteristică, iar coeficientul de inteligență de obicei este mai mic decât 50.

**Modul de transmitere** – X-lincat-dominant, cu manifestări mai exprimate la bărbați și mai puțin pronunțate la femei. Gena este localizată pe Xp22.2-p22.1.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Coffin-Siris.

## SINDROMUL COFFIN-SIRIS

**Sinonime:** sindromul degetului cinci.

Descris pentru prima dată de G. Coffin și E. Siris în 1970.

**Criterii minime de diagnostic:** trăsături faciale caracteristice, hipoplazia sau aplazia degetului V și unghiilor la degetele picioarelor.

**Manifestările clinice caracteristice:** retard fizic intrauterin, hipotonie musculară moderată sau pronunțată, microcefalie neînsemnată, facies caracteristic, sprâncene groase, buze groase, deficiență mintală, de obicei profundă.

Este caracteristică hipoplazia sau lipsa degetului V și unghiilor degetelor la picioare (unghiile degetelor la mâini sunt mai puțin hipoplaziate); hiperlaxitate ligamentară și articulație cu subluxația osului radial în art. cotului. La bolnavi părul rar se asociază cu hirsutism generalizat. Din alte manifestări clinice: hipotelorism, ptoză, noduli preauriculari, hemangiom, criptorhism, scolioză, gâtul scurt, MC de cord, antebraț scurt, anomalii de dezvoltare a vertebrelor, dehiscenta palatului, hidrocefalie. Roentgenologic – coxa valga, hipoplazia claviculelor și patelei, rămânerea în urmă a vârstei osoase.

**Modul de transmitere** nu este cunoscut. Toate cazurile descrise au fost sporadice.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Cornelia de Lange, trisomia parțială 9 p, sindromul fetal hidantoinic.

## SINDROMUL COHEN

Descris în 1973 de M. Cohen.

**Criterii minime de diagnostic:** hipotonie musculară, obezitate, incisivii proeminenți.

**Manifestările clinice caracteristice:** semnele de bază ale sindromului – greutate și talie mică la naștere (61%), hipotonie musculară (90%), retard în dezvoltarea psihomotorie (96%), deficiență mintală, microcefalie nepronunțată (61%), obezitate.

Facies caracteristic: poziție antimongoloidă a ochilor (52%), puntea nasului înaltă (94%), filtru scurt (90%), gura deschisă (84%), incisivi proeminenți (56%), hipoplazia mandibulei (81%), microgenia (97%); manifestările din partea ochilor includ: miopie, strabism, microftalmie, colaboma irisului.

Mâinile și picioarele sunt înguste (90%) cu oasele metacarpene și metatarsiene îngustate, degetele lungi, subțiri, hipoplazia tenarului și hipotenarului.

Este caracteristică hiperlaxitatea ligamentară (58%), hiperlordoza lombară, scolioza și chifoza (41%), coxa valga (35%), sindactilia (35%), fisura sandaliformă.

**Modul de transmitere:** autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Bardet-Biedl.

## DISPLAZIA CRANIO-CARPO-TARSALĂ

**Sinonime:** sindromul Freeman-Sheldon, sindromul feței șuierătoare. Desrris în 1938.

**Criterii minime de diagnostic:** microstomia, hipoplazia aripilor nasului, devierea ulnară a degetelor mâinii, contracturi multiple ale articulațiilor.

**Manifestările clinice caracteristice:** semnele de bază ale sindromului – defecte de dezvoltare a feței și a sistemului osteo-muscular. Dismorfism cranio-facial: hipertelorism, enoftalm, epicant, strabism convergent, blefarofimoza, nas mic cu căile nazale înguste și aripile nasului hipoplaziate, filtru lung, buza superioară mică, microgenie. Manifestările descrise conferă bolnavului un aspect caracteristic de „om care șuieră”. Palatinul este înalt, limba este mică. Dintre anomaliile scheletale se enumeră: scolioză, luxații ale articulațiilor coxofemorale, contracturi flexorii multiple ale articulațiilor mari, campodactilia, picior strâmb congenital. Modificările roentgenologice caracteristice – deviere ulnară a degetelor mâinii, care este legată nu de schimbările osoase, ci de afectarea nervului ulnar sau de motoneuronul corespunzător. Malformațiile congenitale de dezvoltare ale organelor interne nu sunt caracteristice.

Dezvoltarea intelectuală de obicei corespunde vârstei, se constată un retard fizic nepronunțat. Pronosticul pentru viață nu este modificat.

**Modul de transmitere:** autozomal-dominant. Se presupune existența și a formelor autozomal-recesive.

## CRANIOSINOSTOZA

**Criterii minime de diagnostic:** dismorfism cranio-facial, formă anormală a craniului.

**Manifestările clinice caracteristice:** craniosinostoza – concreșterea timpurie a suturilor craniene, care cauzează asimetrie (plagiocefalie) și deformarea craniului. Cel mai des se întâlnește scafocefalia (craniu lung și îngust cu frunte proeminentă și occipit) ca urmare a concreșterii timpurii a suturii sagitale; turicefalia (craniu în formă de turn) și brahicefalia.



**Modul de transmitere** – A-D. Posibil și A-R. Gena formei A-D este localizată pe 7p21.3-p21.2

**Diagnostic diferențial:** dizostoza cranio-facială; acrocefalosindactilia.

## HIPOPLAZIA DERMALĂ FOCALĂ

**Sinonime:** sindromul Goltz. Afecțiunea a fost descrisă în anul 1962.

**Criterii minime de diagnostic:** atrofia locală a pielii.

**Manifestările clinice caracteristice:** porțiuni vaste li-neare sau în formă de plasă cu subțierea pielii și extravazarea țesutului adipos subcutanat (100%); lipsa completă a pielii pe unele porțiuni; strii pigmentare sau de depigmentare; teleangiectazii; papiloame pe buze, gingii, baza limbii, în vagin. Papiloamele se întâlnesc, la fel, în regiunile inghinală, subaxială și periombilicală. Afecțarea pielii poate trece câteva stadii: inflamatorie, de descuamare, buloasă, urticarie (stadiul eritemului exprimat). Se constată hipercheratoză foliculară, modificări papuloase, păr rar și fragil, lipsa sau distrofia unghiilor.

Defectele scheletale includ talia joasă, microcrania, chifoza, scolioza, contopirea și sacralizarea vertebrelor, dehiscenta latentă a coloanei vertebrale, asimetria facială, a cutiei toracice și extremităților (oligodactilia, polidactilia, ectrodactilia, sindactilia, simfalangia, campodactilia, clinodactilia, deformația valga), osteoporoza generalizată.

Din alte manifestări: anoftalmie, microftalmie, hipertelorism, aniridia, nistagm, strabism, heterocromia și colaboma irisului, sclere albastre, subluxație de cristalini, colaboma retinei și a nervului optic, depigmentarea și/sau hiperpigmentarea irisului, ectropionul pleoapei, ptoză, obturarea canalului lacrimar; nedeveloparea mandibulei, anomalii dentare, microdontia, displazia și agenezia dinților, anomalii de poziție a dinților, defectele emailului și caries, dehiscenta buzei, palatin înalt arcuat, defectele papilelor alveolare, dehiscenta mediană a limbii, frenulum dublu, hemihipoplasia limbii, hipertrofia gingiilor. Sunt descrise și hipoplazia aripilor nazale, urechi proeminente asimetrice, conrescențe preauriculare, surditate mixtă, fistule cervicale, dehiscenta mușchilor dreپٹی ai abdomenului, hernii inghinale și ombilicale, MC de cord, a rinichilor și ureterului.

Este caracteristică deficiența mintală.

**Modul de transmitere:** X-lincat-recesiv, letal pentru băieți.

**Diagnosticul diferențial:** poikilodermie congenitală, sindromul incontinenței pigmentare, sindromul nevusilor epidermali.

## DISPLAZIA DIASTROFICĂ

**Sinonime:** sindromul nanismului diastrofic. Afecțiunea este descrisă de M. Lami și P. Maroteaux în a. 1960.

**Criterii minime de diagnostic:** talie joasă, microcefalie, contracturile articulațiilor, picior strâmb congenital, deformarea și îngroșarea pavilioanelor urechilor.

**Manifestările clinice caracteristice:** retard de dezvoltare prenatală, intrauterină, microcefalie, contracturile articulațiilor coxofemorale și ale genunchilor, picior strâmb congenital bilateral.

În primele zile ale vieții apare inflamarea pavilioanelor urechilor, după care la 80% din pacienți acestea rămân îngroșate și deformate. În 25% cazuri se constată dehiscenta palatinului. Intelectul este păstrat. La un examen radiologic se determină scolioză, contractura și deformarea oaselor tubulare lungi, sunt prezente numeroase subluxații și luxații în articulațiile cotului, coxofemorale și ale genunchiului. Semnele clinice constante sunt deformarea oaselor carpiene, metacarpiene, scurtarea falangelor degetelor mâinii și piciorului.

**Modul de transmitere:** autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** artrogripoza, ahondroplazia.

## SINDROMUL DUBOWITZ

Sindromul a fost descris pentru prima dată în anul 1965 de V. Dubowitz.

**Criterii minime de diagnostic:** retard prenatal și postnatal în dezvoltarea fizică, microcefalie, facies neobișnuit, afectarea exematoasă a pielii.

**Manifestările clinice caracteristice:** hipotrofie la naștere. Retardul fizic se menține pe parcurs, deși predomină deficitul ponderal. Este caracteristică voma, inapetența, diareea. Semn caracteristic obligatoriu – microcefalie progresivă.

Dismorfismul craniofacial include frunte oblică, hipoplazia arcurilor supraorbitale, nas în formă de șa, ptoză, deseori unilaterală, epicant, telecant, blefarofimoză, micrognatie, palatin înalt sau dehiscenta palatinului. Vocea deseori este răgușită, aspră. Părul și sprâncenele sunt rare. Se constată tulburarea erupției dentare și caries multiplu. Un semn diagnostic important este descuamarea pielii, mai mult pe față și suprafețele flexorii ale membrilor, deseori confundată cu exema. Din alte semne caracteristice – clinodactilia, picior plat congenital, criptorhism și hipospadia, hipoplazia organelor sexuale externe. Malformațiile de dezvoltare a organelor interne nu sunt caracteristice. Copiii rămân în dezvoltarea intelectuală.

**Modul de transmitere** – A-R.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Sechel, sindromul fetopatiei alcoolice, sindromul Bloom.

## HEMIHIPERTROFIA

**Criterii minime de diagnostic:** asimetrie corporală.

**Manifestările clinice caracteristice:** gradul hipertrofiei variază de la majorarea în dimensiuni a unei jumătăți de corp până la hemihipertrofie segmentară sau parțială cu majorarea unor părți ale corpului. Uneori se poate constata hemihipertrofie încrucișată. Se hipertrofiază nu doar pielea, țesuturile moi și sistemul osteo-muscular, dar și organele interne ale hemicorpului afectat, modificări specifice ale indicilor de laborator nu se constată. În cadrul cercetărilor roentgenologice se constată osificare precoce, majorarea organelor interne în dimensiuni.

În aproximativ 20-30% din cazuri se constată nevuși pigmentari, hemangioame, deficiență mintală, anomalii de dezvoltare a sistemului uro-genital. Pacienții sunt predispuși către tumori renale (tumoare Williams), ale cortexului suprarenalelor și ficatului (în copilăria precoce).

## HIDROCEFALIA

**Criterii minime de diagnostic:** majorarea creierului în dimensiuni, lărgirea ventriculelor cerebrale.

**Manifestările clinice caracteristice:** în 30% din cazuri mărirea creierului se observă de la naștere, în 50% din cazuri peste 3 luni de la naștere. Se constată subțierea și dehiscența oaselor craniene, rețeaua venoasă subcutană este exprimată, proeminarea și pulsația fontanelor, disproporție în partea facială și craniană a craniului, facies mic și porțiunea craniană mare. Părul pe cap este rar.

Majorarea tensiunii intracerebrale este însoțită de simptomatologie neurologică: vomă, strabism, pareză spastică cu majorarea reflexelor osteotendinoase. Este caracteristică deficiența mintală. La fundul de ochi se observă semne de stază venoasă și edem al papilei nervului optic. În cazul deformației oaselor craniene pot să apară semne de compresie cerebelară, a trunchiului cerebral și a părții superioare a măduvei osoase, patologie din partea nervilor cranieni, tulburări de motricitate și coordonare, nistagm. La pneumoencefalogramă se constată majorarea ventriculelor creierului. În 99% din cazuri hidrocefalia congenitală este determinată de tulburări de circulație a lichidului cefalorahidian. Există hidrocefalie internă și externă. În cazul hidrocefaliei interne lichidul cefalorahidian se colectează în sistemul ventricular, îndeosebi în ventriculii laterali, iar în hidrocefalia externă – în spațiul subdural.

Tulburările de circulație a LCR pot fi cauzate de stenoză sau atrezia apeductului Silvi, atreziei foramenului Lușca și Mojandi, anomalii ale bazei craniului.

Atrezia foramenului Lușca și Mojandi este însoțită de anomalia Dendi-Uoker (hidrocefalie internă, aplazia ventriculară totală sau parțială). La autopsie se constată atrofia substanței albe a emisferelor și tulburarea citoarhitectonicii cortexului cerebral. Etiologia este multifactorială. În unele cazuri – embriopatii și fetopatii (toxoplasmoză, citomegalovirus, listerioza). În cazul hidrocefaliei izolate riscul de recurență este de 2-3%.

## NANISMUL HIPOFIZAR, TIP LARON

**Sinonime:** nanism familial cu majorarea nivelului hormonului de creștere imunoreactiv în plasmă; nanism pituitar, tip II.

**Criterii minime de diagnostic:** nanism proporțional, majorarea nivelului hormonului de creștere, lipsa reacției la hormonul de creștere, deficitul receptorilor hormonului de creștere.

**Manifestările clinice caracteristice:** copiii se nasc cu un retard neînsemnat în creștere și greutate normală; retardul proporțional în creștere apare din frageda copilărie. Se constată o disproporționalitate în scheletul cranio-facial din contul hipoplaziei mandibulei superioare și inferioare, nas în formă de șa. Măinile și picioarele nu sunt mari. Este descrisă fragilitatea, distrofia și distrugerea precoce a dinților. Părul este rar, crește greu. Este caracteristică supraponderabilitatea, glas subțire, retard în dezvoltarea sexuală, dezvoltarea lentă a funcțiilor motorii și necorespunderea vârstei osoase cu vârsta de buletin. Dezvoltarea intelectuală de obicei este în limitele normale. Se constată nivelul crescut al hormonului de creștere imunoreactiv, hipersensibilitate la insulină, hipoglicemie spontană.

**Modul de transmitere:** autozomal-recesiv. Gena se localizează pe 5p13-p12.

**Diagnosticul diferențial:** deficitul izolat al hormonului de creștere, panhipopituitarism, nanism proporțional de altă etiologie.

## NANISMUL DE TIP LEVI

**Sinonime:** nanism și nas mic în formă de șa.

**Criterii minime de diagnostic:** greutate mică la naștere, retard în creștere, nas mic, constituție hiperstenică.

**Manifestările clinice caracteristice:** în cazul unei nașteri la termen copiii se nasc cu greutate mică la naștere. Manifestări caracteristice – retard în creștere, constituție hiperstenică, nasul cârn, brahicefalie. Se întâlnesc la fel hernii inghinale, criptorhism.

Corelarea între sexe: B1:F1.

**Modul de transmitere** – posibil autozomal-dominant și autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențiat:** alte forme de nanism cu greutate mică la naștere.

## SINDROMUL NIEMANN-PICK

**Sinonime:** sfigomieliolipidoza.

Descris pentru prima dată de Niemann în anul 1914 și L. Pick în anul 1926.

**Criterii minime de diagnostic:** hepatosplenomegalia: acumularea de sfigomielină în celulele reticuloendoteliale și alte celule.

**Manifestările clinice caracteristice:** se evidențiază câteva forme ale afecțiunii, ce se diferențiază clinic după debutul, evoluția bolii, gravitatea manifestărilor neurologice și viscerele, având un substrat genetic diferit. Manifestările clinice comune pentru toate formele sunt mărirea în dimensiuni a ficatului și splinei, mărirea generalizată în dimensiuni a ganglionilor limfatici. De obicei se constată semne de hipersplenism. Manifestările neurologice (care lipsesc în forma viscerală a afecțiunii – tipul B) includ reținerea în dezvoltarea psihomotorie, ataxie, convulsii, micșorarea tonusului muscular și abolirea reflexelor osteotendinoase. La unii pacienți examenul fundului de ochi denotă semnul „sâmburelui de vișină”. Uneori pe piele sunt constatate xantome nodulare mici. Modificările metabolismului în boala Niemann-Pick sunt determinate de micșorarea activității sfigomielinazei acide, ceea ce duce la tulburările catabolismului sfigomielinei și acumularea acesteia în celule.

Tipul A (forma clasică infantilă), care constituie peste jumătate din cazuri, se manifestă prin hepatosplenomegalie pronunțată, reținere în dezvoltarea fizică și intelectuală, tulburări neurologice grave.

Primele manifestări clinice se constată începând cu primele luni de viață. Majoritatea copiilor decedază până la vârsta de 3 ani.

Tipul B (forma viscerală sau cronică) se caracterizează prin debut tardiv și afectarea difuză a organelor interne. Afectarea sistemului nervos nu este caracteristică.

Tipul C (forma subacută sau juvenilă) se caracterizează printr-o afectare neurologică lent progresivă, hepatosplenomegalie, anemie, convulsii și tulburări cerebeloase.

**Modul de transmitere** – autozomal-recesiv. Gena sfigomielinazei este localizată pe cromozomul 11p15.4-p15.1

**Diagnosticul diferențial:** GM2-gangliozidoza, tipul I; GM1-gangliozidoza, tipul I; boala Gaucher.

## SINDROMUL NOONAN

**Sinonime:** fenotip caracteristic pentru sindromul Turner cu cariotip normal.

Pentru prima dată a fost descris în a. 1928 de S. Weissenberg.

**Criterii minime de diagnostic:** plici alatae pe gât, anomalii ale cutiei toracice, criptorhism, malformații congenitale de dezvoltare a camerelor drepte ale cordului.

**Manifestările clinice caracteristice:** dismorfism cranio-facial specific: hipertelorism (84%), epicant (51%), fante palpebrale oblice antimongoloide (83%), ptoza palpebrală (66%), micrognatia (69%), urechi jos inserate (62%), palatin înalt, dehiscenta frenulum linguae. Gâtul scurt și gros. Deformare a cutiei toracice, hipertelorismul mameloanelor.

Este caracteristică talia joasă (72%), deformare valgus a articulațiilor cotului (86%), uneori se asociază cu deformarea neînsemnată a articulațiilor mâinii și picioarelor; chifoscolioză, anomalii ale coloanei vertebrale. Posibil – edem periferic limfatic (37%), rareori – piele hiperelastică, cicatrice cheloase. În 55% cazuri se constată malformații congenitale de cord și ale vaselor de calibru mare; stenoza art. pulmonare, conduct arterial deschis, defecte septale, tetradă Fallo. În aproximativ 80% cazuri este afectată jumătatea dreaptă a cordului; este descrisă hipertrofia ventriculului stâng și septului interventricular. La 27% din pacienți se constată malformații congenitale din partea sistemului urogenital (uropatia obstructivă, hidronefroză, bazinet dublu, hipoplazia rinichilor). Hirsutism caracteristic. Funcția glandelor sexuale variază de la agonadism total până la păstrarea fertilității. La femei se poate constata atât ciclul menstrual normal, cât și amenoree primară sau secundară. Criptorhism uni- sau bilateral. Fertilitatea este păstrată. Masculinizarea în perioada pubertară decurge normal.

**Modul de transmitere** – A-D la 61%.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul lentigo multiplu; anomalia Klipel-Feil; sindromul monosomiei X; sindromul Aarscoga.

## SINDROMUL PRADER-WILLI

Descris pentru prima dată de A. Prader și H. Willi în anul 1956.

**Criterii minime de diagnostic:** hipotonia musculară, hipogonadism, obezitate, retard mintal, micromicrie.

**Manifestările clinice caracteristice:** Copiii cu sindromul Prader-Willi de obicei se nasc la termen cu o hipotrofie slab exprimată. Se deosebesc două faze ale sindromului dat.

Prima fază se caracterizează printr-o hipotonie musculară evidentă până la atonie, micșorarea reflexelor

(osteo-tendinoase, de sugere, de înghițire, reflexul Moro), ceea ce face dificilă alimentația copilului, hipodinamia, tendința către hipotermie.

Faza a doua a bolii apare peste câteva săptămâni sau luni, manifestându-se prin polifagie. Pacienții în permanență au senzația de foame, pot să mănânce continuu și caută în permanență alimente. Ca urmare se dezvoltă obezitatea cu distribuția țesutului adipos pe torace, regiunile proximale ale membrelor. Măinile și picioarele sunt disproporționate de mici (acromicria). Treptat hipotonia se micșorează. Se constată hipoplazia penisului, criptorhidism, iar la fete – hipoplazia labiilor mari; la femei se constată amenoreea, în 50% din cazuri – hipoplazia uterului. Talia de obicei este normală, dezvoltarea intelectuală este cu întârziere (IQ între 20-90). Vorbirea este dificilă, vocabularul este sărac. Pacienții sunt binevoitori, cu o inițiativă slabă, greu își controlează emoțiile, prezintă o labilitate psihoemoțională.

Printre alte manifestări clinice se constată: microcefalia, palatinul înalt, arcuit, microdonție, defecte ale smalțului dentar, caries, mucoasa cavității bucale uscată, hipoplazia cartilajului pavilioanelor urechii, scolioză, mezbrahifalangia, sindactilia, clinodactilia, pliul simian, tulburări de coordonare, convulsii, strabism, precum și diabet zaharat. Unii pacienți prezintă o hipopigmentare a pielii, părului și irisului.

Distribuția pe sexe – M1: F1.

**Modul de transmitere** necunoscut. La majoritatea pacienților cu sindromul Prader-Willi se constată deleția 15g11-g13 de cauză paternă sau disomia maternă a cromozomului 15.

**Diagnosticul diferențial:** sindromul Bardet-Biedl; distrofia adipozogenitală; miopatia congenitală, amiotrofia spinală congenitală; sindromul Alstrom.

## SINDROMUL SILVER-RUSSELL

Descris în anul 1953 de către H. Silver, iar în anul 1954 – de A. Russell.

**Criterii minime de diagnostic:** reținerea în dezvoltarea fizică de la naștere; asimetria scheletului; clinodactilia degetului V la mâini; tulburări de dezvoltare a organelor genitale.

**Manifestările clinice caracteristice:** Reținerea în dezvoltarea fizică se manifestă încă din perioada prenatală. Reținerea în greutatea corporală este mai pronunțată comparativ cu reținerea în talie. Asimetria scheletului variază (60%) – se constată o reținere a vârstei osoase și închiderea întârziată a fontanelei mari, clinodactilia degetului V la mâini, sindactilia parțială a degetelor II-III. Se constată un dismorfism cranio-facial, pseudohidrocefalie, facies triunghiular, microstomie, buze subțiri cu colțurile gurii lăsate în jos. Uneori

se constată sclere albastre și ptoză palpebrală. Pe piele se pot constata pete hiperpigmentate cu dimensiunile de la 1 până la 30 cm. În perioada prepubertară, în funcție de sex, în sânge și urină se constată majorarea nivelului de gonadotropine.

Intelectul de obicei este păstrat. Frecvent se constată afectarea sistemului uro-genital, criptorhidismul și hipospadia. Asimetria membrelor și coloanei vertebrale poate duce la tulburări de mers. Deficitul hormonului de creștere se constată doar în unele cazuri și nu este cauza principală a reținerii în creștere.

**Modul de transmitere** nu este cunoscut, majoritatea cazurilor sunt sporadice. Se presupune modul de transmitere autozomal-dominant sau autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** hemihipertrofia; neurofibromatoza; displazia fibroasă poliostotică.

## RAHITISMUL REZISTENT LA VITAMINA D

**Criterii minime de diagnostic:** manifestări clinice și radiologice de rahitism; hipocalcemie și majorarea cantității de fosfatăză alcalină în sânge, majorarea cantității de vitamină D de 10-100 de ori.

**Manifestările clinice caracteristice:** Evoluția bolii este asemănătoare cu cea a rahitismului cauzat de deficitul de vitamină D. Manifestările clinice apar de obicei până la vârsta de 2 ani. Se constată hipostatura și retardul motor, hipotonia musculară, slăbiciunea musculară.

Sunt posibile fracturi patologice, convulsii și tetania. Se constată hipofosfatemia, normo- sau hipocalciemia. Micșorarea nivelului de 25-dihidroxicolecalciferolului duce la tulburările metabolismului fosfor-calcic în pofida unei administrări normale de doze de vitamină D.

**Modul de transmitere:** X lincat-dominant sau autozomal-recesiv.

**Diagnosticul diferențial:** rahitismul, hipofosfatemia, rahitismul renal.

## SINDROMUL RETT

Pentru prima dată a fost descris de A. Rett în anul 1966.

**Criterii minime de diagnostic:** convulsii, mișcări stereotipe ale mâinilor, autism, ataxie.

**Manifestările clinice caracteristice:** Dezvoltarea psihomotorie timpurie până la 1,5-2 ani în limitele normale, cu pierderea achizițiilor motorii și cognitiv-verbale dobândite după vârsta de 2 ani. Apare ataxia, apraxia și tulburările motorii. La 80% din cazuri se constată accese convulsive, rezistență la tratamentul anticonvulsivant simptomatic. Pe parcurs apar

manifestări precum mișcările stereotipe ale mâinilor, iar pe parcursul a 1,5 ani se dezvoltă demența, autismul, parapareză spastică.

Distribuția pe sexe – M < F.

**Modul de transmitere** – se presupune modul de transmitere X-lincat dominant cu letalitate pentru fetele homozigote de sex masculin.

**Diagnosticul diferențial:** leucodistrofia; sindromul Angelman.

## SINDROMUL RUBINSTEIN-TAYBI

**Sinonime:** sindromul degetului I lat la mâini și picioare, al faciesului specific și retardului mintal.

Descris pentru prima dată de J. Rubinstein și H. Taybi în anul 1963.

**Criterii minime de diagnostic:** retard mintal progresiv; falangele distale late la degetele mari ale mâinii și picioarelor; facies caracteristic; retardul statural și al vârstei osoase, microcefalie, criptorhidism.

**Manifestările clinice caracteristice:** în 94% din cazuri se constată o hipostatură, vârsta osoasă rămâne evident în urmă de vârsta de pașaport (94%), se constată un retard mintal (100%) de obicei sever, retard în dezvoltarea motorie și cognitiv-verbală. Anomaliile cranio-faciale includ: microcefalie, fontanela mare și care se închide cu întârziere, frunte proeminentă cu creșterea joasă a părului, spâncene groase, ridicate, ochi antimongoloizi, rădăcina nasului lată, gene lungi, ptoză, hipertelorism, hipoplazia aripilor nazale, buză superioară subțire, retrognatie, grimasă ce se aseamănă cu un zâmbet, palatinul înalt, arcuit, uneori dehiscentă labiopalatină. La fel, se pot constata: anomalii de erupere și poziție dentară, hipodontie, dinți supranumerari, strabism convergent, pavilioane ale urechilor deformate, falanga distală a degetului mare la mâini și picioare mai scurtă și lată, rareori polidactilie, lordoză, cifoză, scolioză, anomalii toracice și ale coastelor, hirsutism, modificări dermatoglice. Se pot constata malformații viscerale: defecte de sept interatrial și interventricular, aplazia renală unilaterală, hidronefroză, pieloectazie sau stenoza ureterelor, criptorhidism, agenezia corpului calos.

**Incidența populațională** – de la 1:25000 până la 1:30000.

**Modul de transmitere:** autozomal-dominant. Gena este localizată pe cromozomul 16p13.3.

**Diagnosticul diferențial:** brahidactilia, tipul D; acrocefalosindactilia, tipul VII.

## SINDROMUL WAARDENBURG

Descris în a. 1951 de P. Waardenburg.

**Criterii minime de diagnostic:** telecant, albinism parțial, surditate.

**Manifestările clinice caracteristice:** telecant (99%), rădăcina nasului lată și proeminentă (75%), spâncene con-crescute (50%), heterocromia corneei (45%), surditate neuro-senzorie ca rezultat al hipoplaziei organului Corti (20%), depigmentarea izolată a unei porțiuni din firele de păr în regiunea frontală (17-45%), regiuni de depigmentare a pielii și a fundului de ochi. Uneori se constată ptoză, prognatism, dehiscenta palatinului sau palatin înalt, deformații scheletale neînsemnate și MC de cord. Este descrisă corelarea sindromului Waardenburg cu boala Hirshprung.

Incidența populațională – 1: 4 000.

**Modul de transmitere** – autozomal-dominant cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă. Gena este localizată pe 2q37.

**Diagnosticul diferențial:** albinismul oculo-cutanat fără surditate, albinismul oculo-cutanat cu surditate.



# Sistemul imun la copii

## PARTICULARITĂȚILE SISTEMULUI IMUN ȘI STĂRILE IMUNODEFICITARE

Sistemul imun (SI) reunește organele, țesuturile și celulele, care asigură apărarea organismului uman de substanțe genetice străine (antigeni) de origine exogenă sau endogenă.

Au fost evidențiate două posibilități de manifestare a răspunsului imun: eliminarea agenților patogeni cu ajutorul unor componente preformate (mijloacele nespecifice de răspuns ale SI) sau producerea unor componente celulare și moleculare care să se adapteze agentului patogen (mijloace specifice).

Funcția SI constă în identificarea antigenului și generarea unui răspuns specific – sinteză de anticorpi, acumulare de limfocite sensibilizate, care îl vor neutraliza, distruge și elimina din organism.

Organele limfoide centrale (primare) sunt reprezentate de măduva hematogenă și timus.

Organele limfoide centrale sunt de o însemnătate majoră în imunitate, deoarece ele reprezintă sediul limfopoiezei. La nivelul lor, componentele celulare ale sistemului: limfocitele B și limfocitele T, se diferențiază din precursori derivați din celula stem, proliferază și se maturează în celule funcționale.

Măduva hematogenă este localizată în trabeculele țesutului osos spongios din epifizele oaselor lungi, din grosimea oaselor late și din interiorul oaselor scurte. Aici se diferențiază limfocitele B.

Timusul se formează la sfârșitul primei luni de dezvoltare intrauterină. Este amplasat retrosternal. Stratul cortical conține limfocite T, iar celulele epiteliale ale stratului medular formează corpusculii Hassall.

Timusul eliberează în circulația sistemică limfocite T, hormoni (timozină, timopoielină, factorul timic etc.), care reglează proliferarea și diferențierea limfocitelor. Timusul atinge gradul maxim de dezvoltare în copilăria fragedă. În perioada 3 – 13-15 ani are loc o stabilizare a masei glandei, ca ulterior să involueze. Stratul cortical devine mai sărac în limfocite T, dispar corpusculii Hassall din stratul medular, aceste structuri fiind înlocuite cu țesut conjunctiv și adipos.

Organele limfoide periferice (secundare) sunt reprezentate de: splină, ganglioni limfatici, țesutul limfoid asociat mucoaselor.

În structura splinei intră două tipuri de țesut: țesutul responsabil de distrugerea hematiilor îmbătrânite și de generarea în urgență de noi hematii, plachete și granulocite (pulpa roșie) și țesutul populat de celule implicate în imunitate (pulpa albă). Pulpa albă a splinei este un țesut limfoid dispus în două zone: zona T-dependență, situată în jurul unei arteriole centrale, și zona B-dependență, care înconjoară zona T, ca un manșon. În zona B, celulele sunt organizate în foliculi primari (nestimulați) și în foliculi secundari (stimulați). La periferia zonei B, spre exterior se află macrofagele splenice.

Ganglionii limfatici (GL) sunt formațiuni de diferite dimensiuni, amplasați în locul de confluență a vaselor limfatice mari. Formarea GL începe în a 2-a lună de dezvoltare intrauterină și se termină în perioada postnatală. La nou-născuți capsula GL este foarte subțire și fină, trabeculele puțin diferențiate, de aceea palparea lor este dificilă. La vârsta de 1 an GL sunt palpabili la majoritatea copiilor. În același timp, cu creșterea în dimensiuni are loc diferențierea lor. La vârsta de 3 ani capsula este bine formată. La 7-8 ani începe formarea trabeculelor în interiorul GL. La 12-13 ani structura GL

este definitivată, diferențiindu-se bine toate structurile sale: capsula, trabeculele, foliculii, sinusurile. În perioada pubertară creșterea GL încetează, iar uneori chiar regresează parțial. Numărul maxim de GL este atins în jurul vârstei de 10 ani. GL sunt amplasați în grupuri, prin ele efectuându-se drenarea limfei din zone anatomice distincte. Grație structurii și localizării lor, GL au rol de barieră în calea de răspândire a infecției, prevenind generalizarea ei. GL filtrează particulele cu proprietăți antigenice, iar limfocitele și plasmocitele din GL asigură sinteza de anticorpi. Aparatul limfoid al tractului respirator și digestiv asigură buna funcționare a imunității locale la nivelul mucoasei acestora. Reacția GL la diferiți stimuli, în special infecțioși, poate fi observată de la vârsta de 3 luni. Imaturitatea aparatului limfoid de la nivelul tubului digestiv predispune sugarii la infecții intestinale și alergizarea organismului pe cale enterală. La vârsta antepreșcolară GL sunt deja bine structurați și pot servi ca barieră mecanică în răspândirea infecției. La vârsta de 7-8 ani GL devin pe deplin funcționali și pot suprima infecția prin mecanisme imunologice.

#### **Semiologia afectării GL**

În cazul limfadenitei copilul poate acuza durere, tumefiere și hiperemie la nivelul GL afectați.

Inspecția: pot fi observați doar GL care sunt amplasați superficial și sunt mult măriți în volum (limfogranulomatoză, mononucleoză infecțioasă).

Palparea: la palparea GL sunt apreciate următoarele caracteristici:

dimensiunea – obișnuit, GL au diametrul cuprins între 0,3 și 0,5 cm (bob de mazăre); mărimea GL este gradată după cum urmează:

- gradul I – dimensiunea unui bob de mei;
- gradul II – dimensiunea unui bob de linte;
- gradul III – dimensiunea unui bob de mazăre;
- gradul IV – dimensiunea unui bob;
- gradul V – dimensiunea unei alune;
- gradul VI – dimensiunea unui ou de porumbel.

Mărirea în dimensiuni a GL poate fi izolată sau în grup, simetrică sau unilaterală.

Numărul: dacă în fiecare grup sunt palpabili 3 sau mai puțini GL, ei sunt considerați solitari, dacă sunt palpați mai mult de 3 GL într-un grup, ei sunt considerați multipli.

Consistența: poate fi moale, elastică, dură. Fiziologic, consistența GL este elastică. Mobilitatea – obișnuit, GL sunt mobili. GL sunt indolori la palpare. GL pot fi considerați normali dacă dimensiunea lor nu depășește dimensiunea unui bob de mazăre, sunt solitari, de consistență elastică, mobili, nu aderă între ei și la țesuturile adiacente, nu sunt dureroși.

#### **Imunitatea înnăscută nespecifică**

Reacțiile nespecifice stau la baza imunității naturale și oferă organismului imunitate chiar și contra agenților patogeni pe care organismul nu i-a mai întâlnit anterior. Factorii de apărare nespecifică au un spectru larg de acțiune, adică nu posedă specificitate înaltă. Forțele nespecifice de apărare sunt suficiente pentru a combate majoritatea agenților patogeni. Acești factori fiind filogenetic mai vechi, au rol decisiv în protecția nou-născutului până la maturizarea mecanismelor imune specifice. Apărarea înnăscută nespecifică este asigurată de barierele fiziologice și factorii umorali și celulari nespecifici. Printre barierele fiziologice se numără tegumentele și mucoasele intacte, epiteliul ciliat, mediul acid gastric, bariera hematoencefalică.

Apărarea nespecifică umorală este asigurată de lizozim, properdin, interferon, sistemul complementului. Complementul și fagocitoza au un statut special, fiind mecanisme de apărare nespecifică și specifică în același timp. Leucocitele PMN și celulele NK sunt factori celulari ai acesteia.

#### **Imunitatea specifică**

Protecția imună este asigurată prin 2 mecanisme specifice: celular și umoral, care se deosebesc între ele prin mecanismele de neutralizare și eliminare a antigenului.

Limfocitele T și B pot fi depistate de la vârsta de 10-12 săptămâni de dezvoltare intrauterină. Limfocitele T devin funcționale după vârsta de 14-15 săptămâni de dezvoltare intrauterină. Nou-născuții au un număr mai mare de limfocite T și B comparativ cu copiii de alte vârste și adulții, dar aceste celule nu sunt pe deplin funcționale.

Astfel, dezvoltarea SI este un proces ontogenetic programat genetic. Procesul de formare se inițiază intrauterin. Cel mai important stimul îl primește după naștere, când crește mult agresiunea antigenică exogenă și endogenă, determinată, în special, de popularea tubului digestiv, a căilor respiratorii superioare și a tegumentelor de către flora condiționat-patogenă. Imaturitatea sistemului imun la copil îl face mai sensibil la infecțiile intercurente, favorizează generalizarea procesului infecțios, cu dezvoltarea septicemiei și septicopemiei, favorizează evoluția mai gravă a patologiilor infecțioase.

#### **Imunitatea celulară**

Celulele cu memorie sunt limfocite care trec din nou în forma inactivă, dar care păstrează informația despre antigen. Aceste celule se reîntorc în circulația sangvină și limfatică și „patrulează” organismul. Răspunsul imun este asigurat de către limfocite T (timodependente) și limfocite B (burso-dependente). Ambele linii celulare au un predecesor comun – celula stem, care migrează din măduva osoasă în timus și într-un analog al bursei Fabricius, unde are loc diferențierea



și maturizarea lor. Apoi aceste celule populează zonele T și B ale GL. Aici, la prima întâlnire cu Ag, are loc sensibilizarea lor și diferențierea ulterioară în alte două subpopulații: celule efectoare și celule cu memorie.

Celulele efectoare participă nemijlocit la „lichidarea” agresorului antigenic. În cadrul imunității celulare acestea sunt limfocitele T citotoxice (T-killer). Ele neutralizează antigenul (Ag) direct sau prin intermediul unor substanțe biologice active speciale – limfokine. Celulele cu memorie sunt limfocite care trec din nou în forma inactivă, dar care păstrează informația despre Ag. Aceste celule se reîntorc în circulația sangvină și limfatică și „patrulează” organismul.

Astfel, pentru buna funcționare a SI este necesară o colaborare armonioasă între cele trei tipuri de celule imunocompetente: limfocite T, B și macrofagi. Totodată, în timpul stimulării antigenice se formează și T-supresori (al caror rol este acela de a controla răspunsurile imunitare), care blochează T-helperii (care joacă un rol intermediar important în sistemul imunitar adaptiv prin secreția de citokine), astfel blocând sinteza anticorpilor de către limfocite B. Această capacitate a organismului stă la baza imunității.

### Imunitatea umorală

Imunitatea umorală este asigurată de către limfocitele B. Inițial sunt stimulate limfocitele T, care se vor transforma în T-helper. Aceștia, prin intermediul interleukinelor, vor stimula transformarea limfocitelor B în plasmocite, care vor sintetiza anticorpi specifici. Deci, celulele efectoare ale imunității umorale sunt plasmocitele. Limfocitele B primesc informația despre natura Ag și de la macrofagii care captează acești antigeni și-i prelucrează primar în formă imunogenă.

Limfocitele B sintetizează mai multe clase de Ig: ca răspuns la contactul primar cu Ag se sintetizează IgM, apoi IgG, ulterior IgA.

La contactul repetat cu Ag din start este sintetizată IgG. IgG constituie 70-80% din totalitatea Ig plasmatică. Este unica Ig care trece bariera placentară, asigurând imunitatea pasivă a nou-născutului. Transferul IgG de la mamă la făt are loc cel mai activ în ultimele săptămâni ale sarcinii, de aceea nivelul IgG la prematuri este mai scăzut în comparație cu cel al unui nou-născut la termen. În timp, nivelul IgG materni din plasma sugarului scade, ca să atingă minimumul la 6-9 luni. Spre vârsta de un an intensitatea sintezei IgG proprii este la nivelul de 50% din cea a adultului. La 4-6 ani nivelul IgG la copii atinge nivelul IgG la adult.

IgM constituie 5-10% din totalul Ig plasmatică. Ele constituie prima linie de apărare, participând la activarea complementului pe calea clasică, aglutinarea și opsonizarea Ag, liza celulelor străine. În plasma nou-născuților nivelul IgM este

scăzut, dar crește rapid, atingând nivelul adultului la vârsta de 1-2 ani.

IgA constituie 10-15% din totalul Ig plasmatică. Sunt sintetizate de plasmocite, localizate la nivelul mucoasei și submucoasei tubului digestiv și căilor aeriene. Cea mai mare parte a IgA rămâne la locul de sinteză (IgA secretorie), asigurând imunitatea locală. IgA secretorie se găsește în lacrimi, salivă, secrețiile nazale și bronșice, secrețiile tubului digestiv, colostru. Nivelul IgA secretor la copii este mic. Crește odată cu vârsta și atinge nivelul cel mai înalt la vârsta de 5 ani. IgA serică la copil este mai puțin activă. La nou-născut obișnuit lipsește. Apare abia după prima săptămână de viață. La vârsta de un an nivelul IgA constituie 20% din cel al adultului, care este atins abia la vârsta de 10-12 ani.

IgE constituie partea cea mai mare a reaginilor – anticorpi responsabili de declanșarea reacțiilor alergice. Sunt sintetizate ca răspuns la contactul primar cu Ag. IgE sunt fixate pe suprafața mastocitelor și a bazofililor, realizând astfel starea de sensibilizare. La contactul repetat cu Ag IgE duce la degranularea acestor celule cu eliminarea din ele a diferitor substanțe biologice active, al căror efect stă la baza modificărilor patologice din cadrul reacțiilor alergice. IgE practic lipsește în plasma nou-născuților. În timp, concentrația lor crește, atingând nivelul adultului la vârsta de 10-12 ani.

**În procesul creșterii copilului există anumite perioade critice în dezvoltarea reactivității imunobiologice.**

*Prima perioadă critică* este în prima lună de viață. Se atestă o activitate diminuată a fagocitelor. Limfocitele sunt capabile să reacționeze la stimulul antigenic și la acțiunea mitogenilor. Imunitatea umorală este asigurată de IgG maternă.

*A doua perioadă critică* – de la 3 la 6 luni de viață. Anticorpii materni dispar din plasma copilului, ca răspuns la stimulul antigenic se sintetizează IgM proprie. Deficitul de IgA predispune la infecții frecvente ale căilor respiratorii (virale). Celulele imunocompetente au o activitate diminuată. În această perioadă se manifestă imunodeficiențele primare.

*A treia perioadă critică* – al doilea an de viață. Sistemul imun este pe deplin funcțional. Crește capacitatea de sinteză a IgG, dar mecanismele locale de apărare mai rămân insuficient dezvoltate. Aceasta menține receptivitatea înaltă a organismului copilului la diferiți agenți patogeni.

*A patra perioadă critică* – de la 4 la 6 ani de viață. Sinteza anticorpilor, cu excepția IgA, atinge nivelul adultului. Concomitent crește și titrul IgE. Activitatea factorilor locali de apărare rămâne diminuată. La această vârstă se manifestă clinic deficiențele imune congenitale tardive.

*A cincea perioadă critică* – perioada adolescenței. Hormonii gonadici secretați în această perioadă inhibă reacțiile imune. Ca rezultat se pot dezvolta patologii autoimune

și limfoproliferative. Se atestă o creștere a receptivității la diverși agenți microbieni.

### Semiologia afectării sistemului imun (SI)

Sunt posibile trei tipuri de afectare a funcțiilor acestui sistem:

- defectul unei verigi a SI (imunodeficiențe primare și secundare);
- autoagresiunea contra structurilor normale ale organismului uman (boli autoimune și boli prin imunocomplexe);
- disfuncții în cadrul cărora unele funcții ale SI sunt exagerate în detrimentul altora (sindroame limfoproliferative).

Stările de imunodeficiență apar ca rezultat al abolirii funcției unei sau mai multor verigi ale SI.

La copiii primilor trei ani de viață stărea de imunodeficiență poate fi determinată de timomegalie, care este indusă de afectarea axei hipotalamo-hipofizar-suprarenale. În situații de stres se poate dezvolta o involuție accidentală rapidă a timusului, în cadrul căreia are loc o eliminare masivă a limfocitelor T în sânge, se produce moartea lor masivă nemijlocit în timus, are loc fagocitarea lor de către macrofagi.

Se cunosc stări de imunodeficiență **primară** (innăscute) și **secundară** (dobândite).

Stările de imunodeficiență **primară** sunt determinate de afectarea primară a limfocitelor T, și celor B, precum și cea combinată a acestora. Imunodeficiențele primare sunt defecte congenitale (genetice sau embriopatii) ale sistemului imun. Incidența sumară a stărilor de imunodeficiență primară este de 2:1000, 50-70% fiind defecte primare ale sistemului limfocitar B, 5-10% ale sistemului limfocitar T, combinate - 10 - 25%.

Copilul suportă frecvent boli infecțioase recidivante, în special ale căilor respiratorii, tubului digestiv, sistemului nefro-urinar, tegumentelor, frecvent complicate cu otite, sinuzite purulente sau septicemie; manifestă reacții neobișnuite la infecții banale (ex., pneumonie în varicelă). Suferința este determinată de agenți cauzali neobișnuiți (ex., Pneumocystis jirovecii). În urma vaccinării cu vaccinuri virale vii atenuate sau BCG copilul poate prezenta reacții sistemice: deficit hematologic bizar (anemie, trombocitopenie, leucopenie), dereglarea digestiei cu dezvoltarea sindromului de malabsorbție.

Diagnosticul imunodeficiențelor primare:

1. Analiza generală a sângelui, uneori puncția sternală.
2. Imunograma: în primul rând, cantitatea populațiilor celulare de limfocite T și B, determinarea concentrației IgA, IgM, IgG, IgE, subpopulațiilor IgC, aprecierea complexelor imunocirculante. Terapia specifică a imunodeficiențelor primare deocamdată nu este elaborată în totalitate.

**Sistemul imun** este prezentat de organe (timus, măduvă osoasă, amigdale, splină, ganglionii limfatici, formațiunile

limfoide asociate structurilor organismului), celule (limfocite T și B, celule NK, K, macrofage, celule dendritice) și molecule (imunoglobuline, citokine, complement) cu funcție de menținere a integrității structurale și funcționale a organismului de agresiune străină cu dezvoltarea reacției specifice, prin care să denatureze, elimine acești antigeni. **Răspunsul imun innăscut** este genetic predestinat, antigen-nespecific, fără intensificare la pătrunderea repetată a antigenului, asigurat de anticorpii naturali, sistemul complementului, proteina C-reactivă, lizozim, interferoni, citokine, care prezintă prima linie de apărare a organismului. **Răspunsul imun dobândit** include totalitatea reacțiilor sistemului imun direcționate spre eliminarea agentului patogen, realizat de limfocitele T și B, are caracter concret și specific la un anumit antigen, formează memoria imunologică, se intensifică la contactul repetat cu antigenul respectiv. **Imunodeficiențele** – grup heterogen de patologii, când una sau mai multe componente ale sistemului imun prezintă disfuncții morfologice sau funcționale. **Imunodeficiențele primare** (congenitale) reprezintă o grupă heterogenă de dereglări, a căror cauză o constituie mutațiile genelor specifice cu defecte ale unui sau câtorva componente ale sistemului imun. **Imunodeficiențele combinate** sunt un grup heterogen de afecțiuni genetic determinate, care se caracterizează printr-o combinație dintre deficitul limfocitelor T și B. **Deficiențe predominante de anticorpi (imunodeficiențe umorale)** – grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defect de producere a anticorpilor (poate fi atât cantitativ, cât și calitativ). **Sindroame bine definite cu imunodeficiență** – sindroame care cuprind atât caracteristicile unor imunodeficiențe primare, cât și dismorfisme și disfuncții organice specifice. **Defecte congenitale ale numărului și funcției fagocitelor** – grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defect al numărului și funcției fagocitelor.

**Defecte ale imunității innăscute** - grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defecte ale imunității innăscute (mutații în gene care codifică  $\gamma$ -interferon, receptori Toll-like, celulele NK etc).

**Bolile autoinflamatorii** – grup de maladii genetic determinate, în care are loc activarea aberantă, antigen-independență a sistemului imun.

**Deficiențe ale sistemului complement** - grup de maladii genetic determinate, care sunt caracterizate prin defecte ale factorilor complementului.

**Fenocopii ale IDP** – mutație somatică dobândită sau un proces autoimun, care rezultă într-un fenotip ce mimează o IDP (are tablou clinico-paraclinic similar).

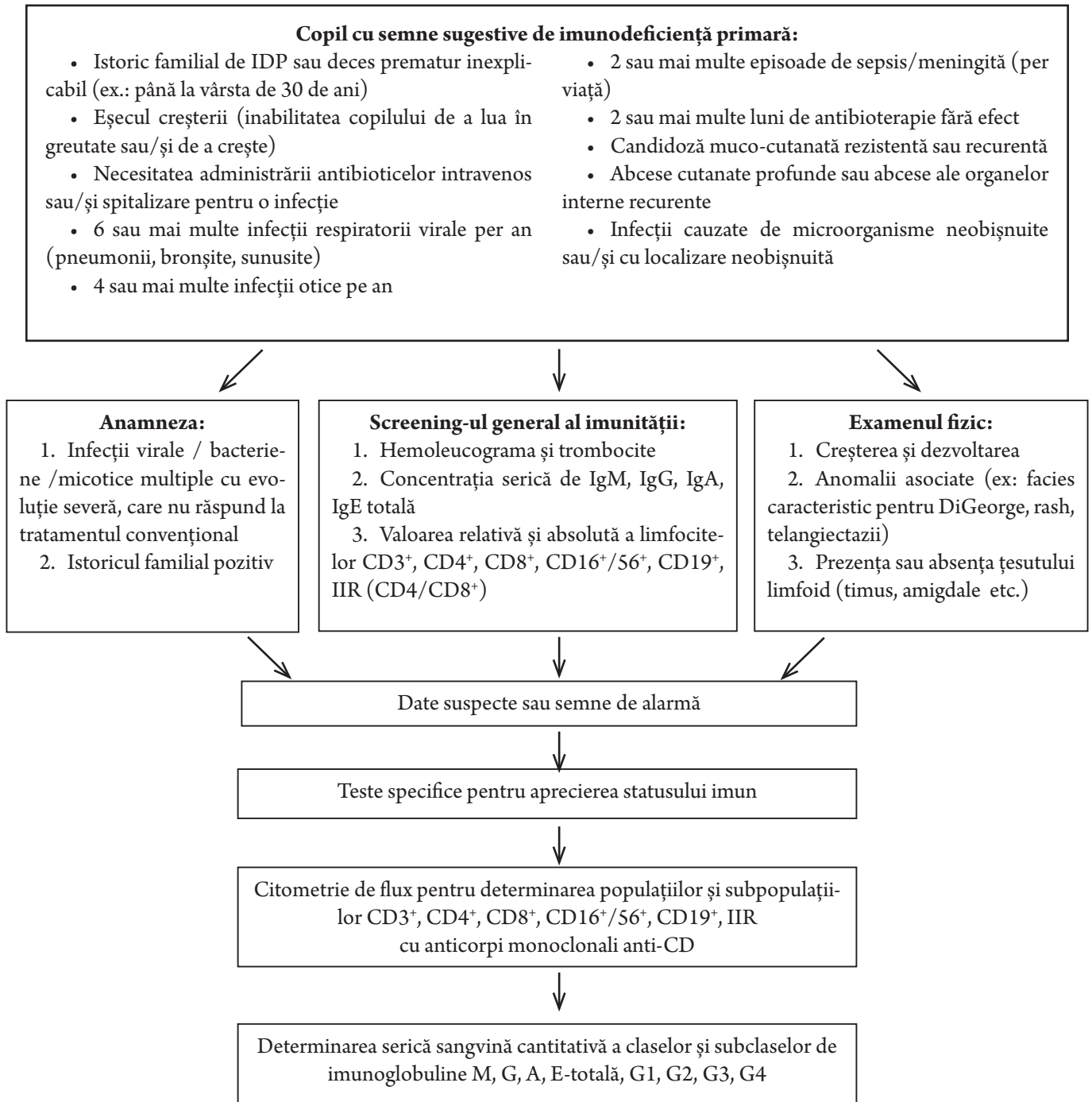
La momentul actual sunt descrise peste 354 de sindroame de imunodeficiențe. Deși incidența fiecărei IDP în parte

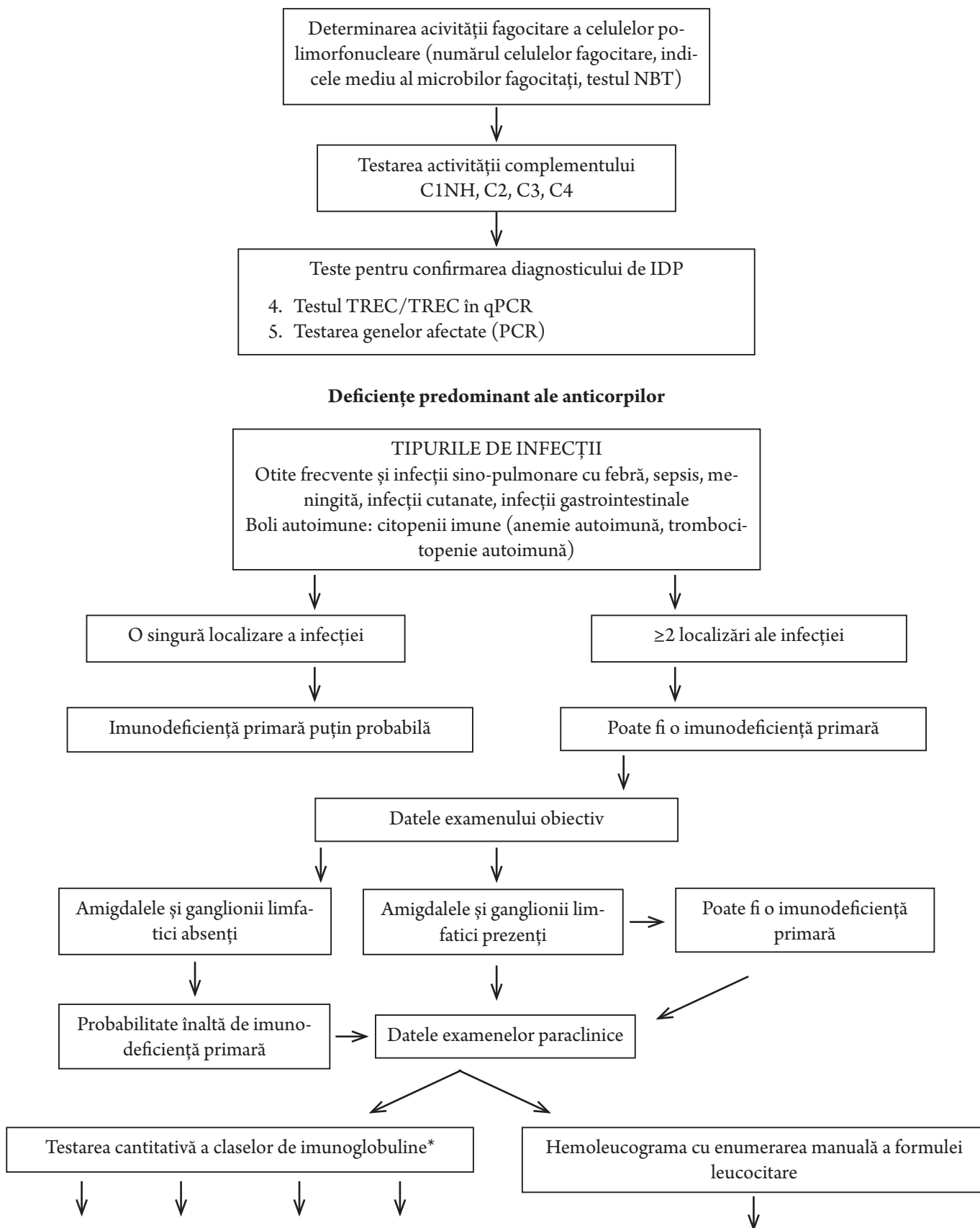
este mică, sumar ele au o pondere impunătoare în structura morbidității.

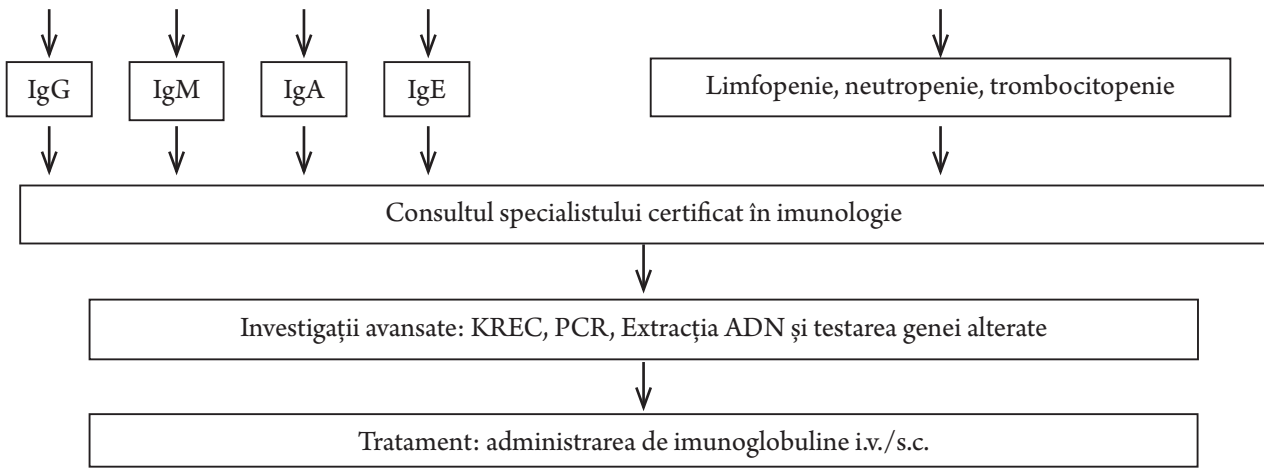
Prevalența IDP este estimată la 1:2000, însă este destul de variabilă în dependență de patologia specifică. De exemplu, deficitul selectiv de IgA se întâlnește cu o rată de 1:500-1:700, pe când alte forme nozologice de IDP sunt înregistrate la 1:10.000 – 1:1.000.000 din populație.

Formele severe de IDP, de obicei, se manifestă în perioada neonatală sau de sugar cu o perioadă scurtă asimptomatică după naștere (de ex. SCID). IDP se pot manifesta și la vârste mai avansate, unele din ele fiind mai frecvent întâlnite la adult (CVID). În ciuda progreselor majore din ultimii 20 de ani în domeniul recunoașterii moleculare a IDP, mulți pacienți rămân nediagnosticsați sau sunt diagnosticați tardiv, ceea ce are efecte negative asupra morbidității și mortalității.

### Algoritmul de diagnostic al imunodeficiențelor primare

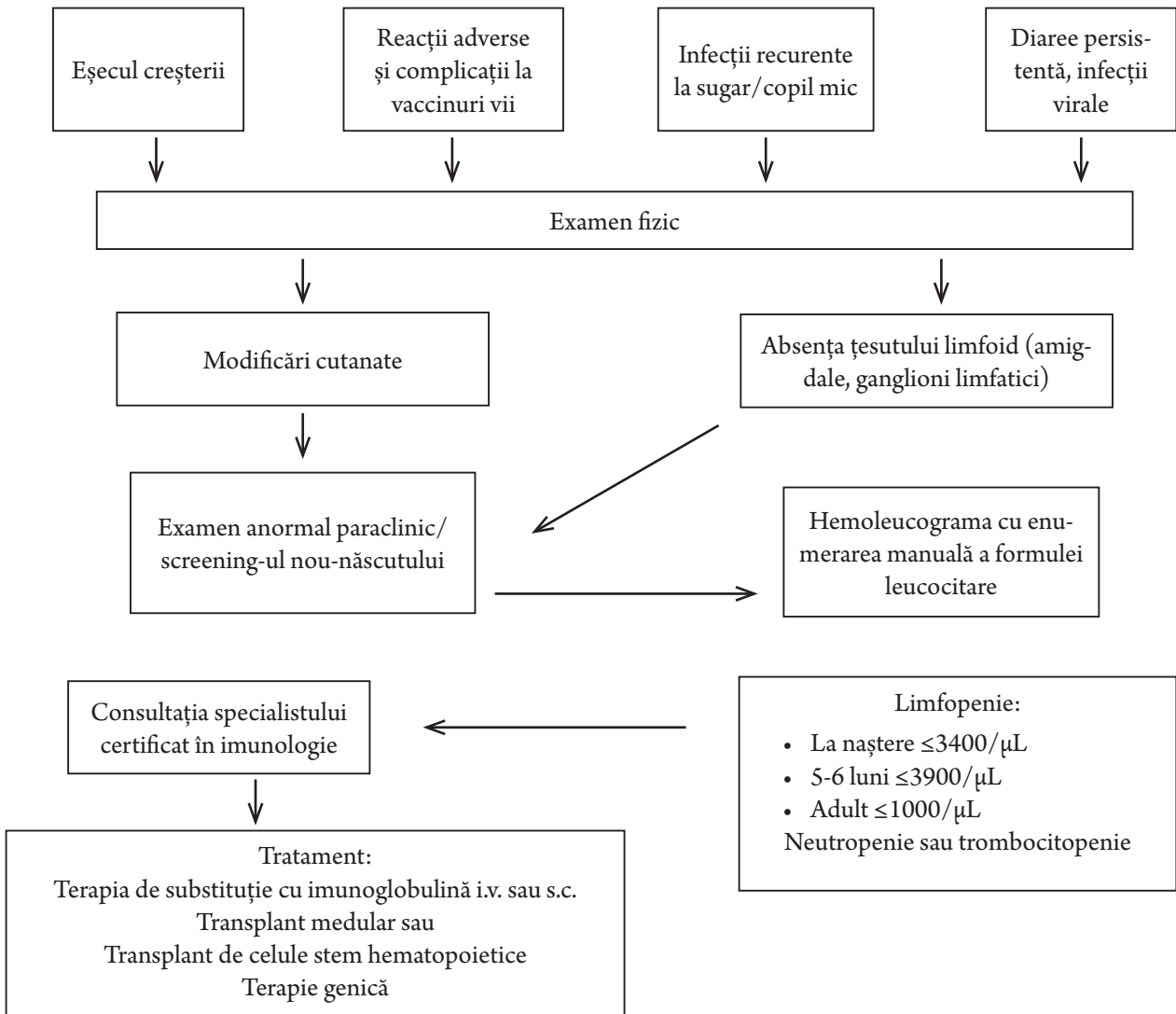




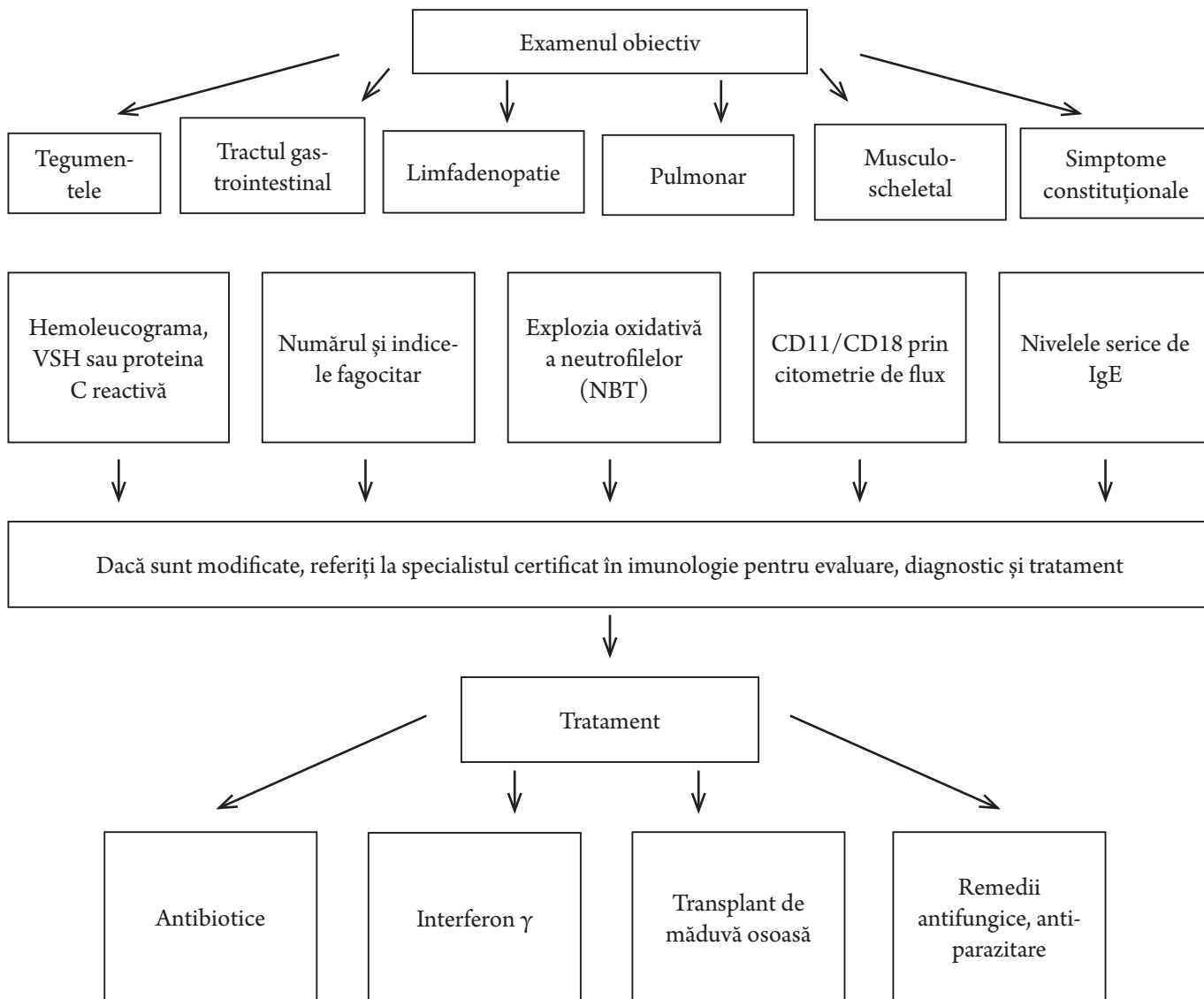


\*Nota! Valorile de referință pe vârste sunt prezentate la anexe.

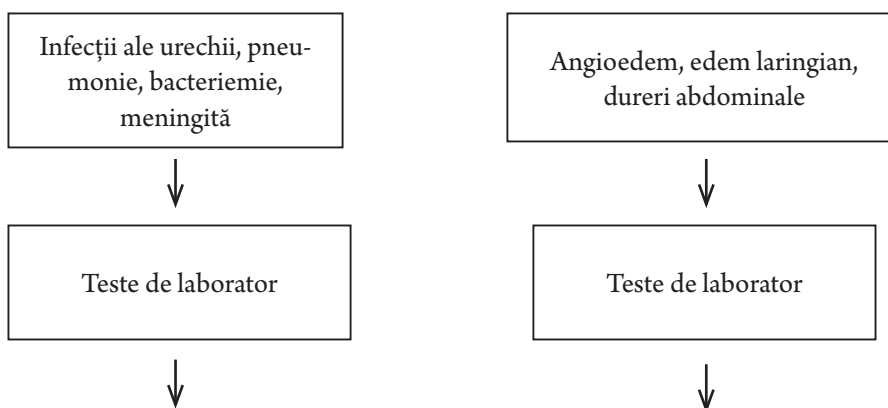
### Defecte celulare sau combinate

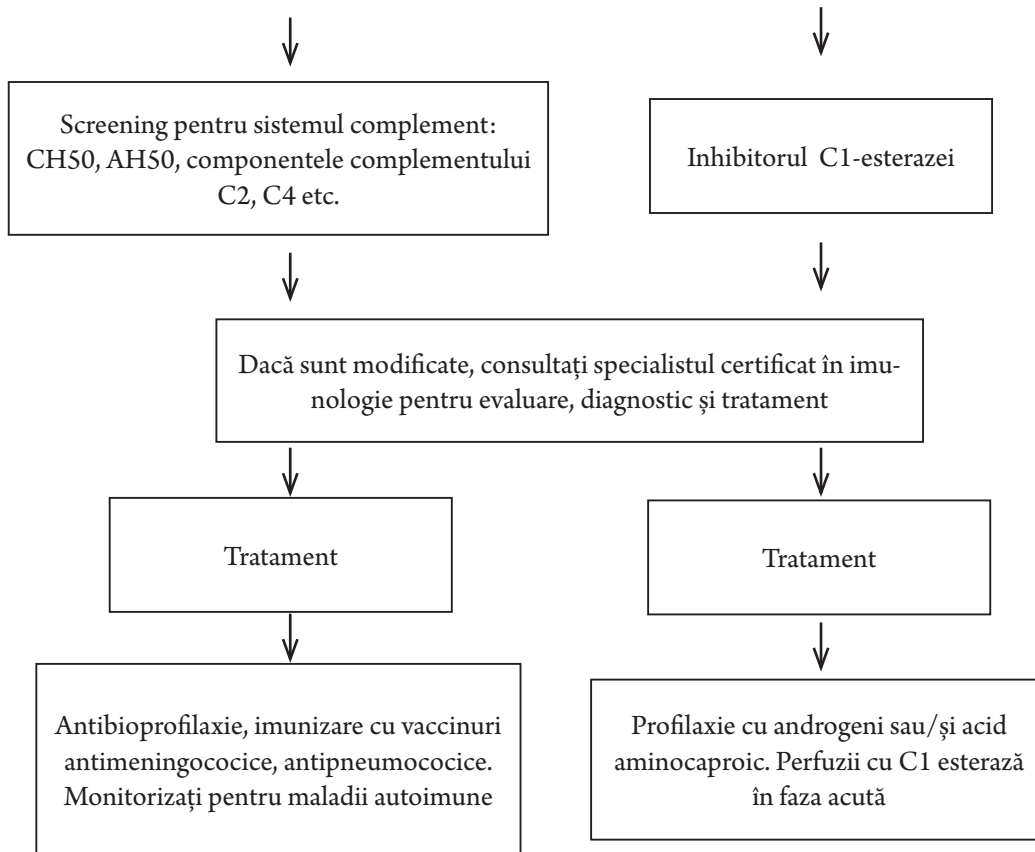


### Deficiențe ale celulelor fagocitare



### Deficiențe ale sistemului complement





#### Clasificarea IDP

Clasificare	Defectul imun	Exemple
Imunodeficiențe combinate	Celule T și B	Imunodeficiențe severe combinate, ex. SCID X-linkat, Deficit RAG1 și RAG2, etc.
Sindroame bine definite cu imunodeficiență	Celule T, B și alte caracteristici	Ataxie – telangiectazie, sindromul DiGeorge, sindromul Wiskott-Aldrich, sindroame de hiper-IgE, DOCK-8, NEMO etc.
Deficiențe predominant de anticorpi	Celule B sau celule plasmatică, sinteza de anticorpi	Agamaglobulinemia X-linkată, imunodeficiența comună variabilă, deficiențe specifice de anticorpi
Deficiențe ale reglării sistemului imun	Susceptibilitate pentru hemofagocitoză sau defecte de reglare a sistemului imun	Sindromul Chediak-Higashi, limfohistiocitoza hemofagocitară familială (HLH, FLH), sindromul limfoproliferativ X-linkat
Defecte congenitale ale numărului și/sau funcției fagocitelor	Numărul și funcția fagocitelor	Neutropenie congenitală severă, deficit de adeziune leucocitară, boala granulomatoasă cronică
Defecte ale imunității congenitale	Sistemul imun înăscut	Deficiențe IRAK-4 și MyD88, sindromul WHIM, deficiențe TLR3 și UNC93B1, candidoză mucocutanată cronică

Boli autoinflamatorii	Supraproducere de citokine	Febră mediteraneană familială, sindromul hiper-IgD, sindromul Muckle-Wells
Deficiențe ale sistemului complement	Componentele complementului	Deficiențe ale componentelor căii clasice sau alternative (ex. deficit C5, C6), deficiența inhibitorului C1 (angioedem ereditar)
Fenocopii ale IDP	Apar prin mecanisme dobândite	Fenocopii asociate cu mutații somatice (ALPS, SFAG) Fenocopii asociate cu autoanticorpi, ex. Candidoză muco-cutanată cronică datorită anticorpilor anti-IL-17 Imunodeficiență cu debut la vârsta de adult datorită anticorpilor anti-IFN- $\gamma$ , proteinoza alveolară pulmonară datorită anticorpilor anti-GM-CSF

#### Recomandări în colectarea anamnesticalui:

- Colectarea anamnezei are ca scop evidențierea factorilor asociați cu IDP, dar și excluderea tuturor cauzelor posibile de imunodeficiențe secundare

- Precizarea istoricului familial de imunodeficiențe primare la rudele de generația I, prezența membrilor familiei cu simptome similare, infecții recurente, decese inexplicabile, boli autoimune sugerează posibilitatea unei IDP;

- Detașarea întârziată a bontului ombilical (mai mult de 30 zile) - sugestivă pentru defect de adeziune leucocitară;

- Anamneza obstetricală: statusul matern de infecție HIV, infecția cu CMV, expunerea la toxine, medicamente, droguri – acestea sporesc riscul de imunodeficiență secundară;

- Naștere prematură, icter prelungit, detresă respiratorie – sugerează o imunodeficiență secundară;

- Aprecierea alimentației copilului, intoleranțele alimentare, durata alimentării la sân, istoric de reflux gastroesofagian (predispoziție la pneumonii de aspirație);

- Aprecierea istoricului de vaccinare, efecte adverse (în special la vaccinuri vii: BCG, rotavirus, poliomielită);

- Anamneza patologică: severitatea bolilor, absenteismul, spitalizări precedente, alergii, intervenții chirurgicale, reacții anafilactice, artrită, procesele autoimune;

- Anamneza epidemiologică: contact cu bolnavi TBC, hepatită, HIV, herpes simplex.

- Este foarte importantă descrierea detaliată a infecțiilor suportate:

- vârsta la debut

- durata bolii

- frecvența îmbolnăvirilor

- localizarea procesului infecțios

- microorganismele implicate

- tratamentul aplicat (antibiotic, antiviral, antifungic, antiparazitar)

- răspunsul la tratament (complet, incomplet, absent).

#### Patternuri caracteristice unor imunodeficiențe primare

Caracteristici	Diagnostic
<b>La nou-născuți și sugari mici (0-6 luni)</b>	
Hipocalcemie, facies și urechi dismorfe, malformații cardiace congenitale	Sindrom DiGeorge
Detașarea întârziată a cordonului ombilical, leucocitoză, infecții recurente	Defect de adeziune leucocitară
Candidoză muco-cutanată persistentă, deficit de creștere, pneumonie, diaree	Imunodeficiența combinată severă
Scaune sangvinolente, otoree, dermatită atopică	Sindrom Wiskott-Aldrich



Pneumonie provocată de <i>Pneumocystis jirovecii</i> , neutropenie, infecții recurente	Sindrom de hiper-IgM X-linkat
<b>La sugarii mari și copiii mici (6 luni – 5 ani)</b>	
Mononucleoză infecțioasă severă progresivă	Sindromul limfoproliferativ X-linkat
Abcese recurente determinate de <i>S. aureus</i> , pneumonie stafilococică cu formare de pneumatocele, facies dismorfic, dermatită pruriginoasă	Sindrom de hiper-IgE
Candidoză muco-cutanată persistentă, onicodistrofie, endocrinopatii	Candidoză mucocutanată cronică
Statură mică, păr fragil, varicelă severă	Sindromul de hipoplazie păr-cartilaj
Albinism oculo-cutanat, infecții recurente	Sindromul Chédiak – Higashi
Abcese, limfadenopatie supurativă, obstrucție pilorică, pneumonie, osteomielită	Boala granulomatoasă cronică
<b>La copiii mari (mai mari de 5 ani) și adulți</b>	
Dermatomiozită progresivă cu encefalită enterovirală cronică	Agamaglobulinemia X-linkată
Infecții sino-pulmonare, deficit neurologic, telangiectazii	Ataxie-telangiectazie
Infecții recurente cu <i>N. meningitidis</i>	Deficiențe ale componentelor complementului C6, C7 sau C8
Infecții sino-pulmonare, splenomegalie, manifestări autoimune, malabsorbție	Imunodeficiența comună variabilă

**Regulile examenului fizic în IDP***Manifestări dermatologice:*

- Eczemă (sindromul Wiskott-Aldrich, IPEX, sindromul de hiper-IgE, sindroame hipereozinofile, deficit de IgA);
- Păr rar, hipopigmentat (sindrom de hipoplazie păr-cartilaj, sindromul Chediak-Higashi, sindromul Griscelli);
- Telangiectazii oculare (Ataxie-telangiectazie);
- Albinism oculocutanat (Chediak-Higashi);
- Dermatită severă (sindromul Omenn);
- Eritrodermie/dermatită exfoliativă generalizată (sindromul Omenn, SCID, boala grefă contra gazdei);

- Abcese recurente cu pneumatocele pulmonare (sindroame cu hiper-IgE);
- Granuloame și abcese recurente cu localizări neobișnuite – plămâni, ficat, rect (boala cronică granulomatoasă);
- Abcese recurente sau celulită (boala granulomatoasă cronică, SCID, sindromul de hiper-IgE);
- Granuloame cutanate (ataxie-telangiectazie, SCID, imunodeficiența comună variabilă, deficitul RAG);
- Ulcere orale (boala cronică granulomatoasă, SCID, neutropenie congenitală);
- Periodontită, gingivită, stomatită (defecte ale neutrofilelor);

- Candidoză cutanată sau unghială (defecte de celule T, defecte combinate (SCID), candidoză muco-cutanată, sindroame hiper-IgE, deficiențe de IL-12, -17, -23);
  - Vitiligo (defecte de celule B, candidoză muco-cutanată);
  - Alopecie (defecte de celule B, candidoză muco-cutanată);
- Conjunctivită cronică (defecte de celule B);
  - Extremități*
  - Artrită (deficiențe de anticorpi, sindromul Wiskott-Aldrich, sindrom de hiper-IgE);
  - Unghii în sticlă de ceasornic (boală pulmonară cronică din defecte de anticorpi);
    - Manifestări endocrine*
    - Hipoparatiroidism (sindromul DiGeorge, candidoză muco-cutanată);
    - Endocrinopatii autoimune (candidoză muco-cutanată);
- Diabet, hipotiroidism (sindromul IPEX sau IPEX-like);
- Deficit al hormonului de creștere (agamaglobulinemie X-linkată);
  - Disghinezia gonadelor (candidoză muco-cutanată);
    - Hematologice*
    - Anemie hemolitică (defecte de celule B, T, ALPS);
    - Trombocitopenie, trombocite mici (sindromul Wiskott-Aldrich);
    - Neutropenie (Sindromul de hiper-IgM, boala granulomatoasă cronică, variantă a sindromul Wiskott-Aldrich);
    - Trombocitopenie autoimună (defecte de celule B, ALPS);
      - Scheletale:*
      - Dwarfism cu membre scurte (dwarfism cu membre scurte asociat cu defecte de celule B, T);
      - Displazie osoasă (deficit ADA, hipoplazie cartilaj-păr).

#### Manifestări clinice caracteristice imunodeficiențelor

<p><b>Prezente la toți bolnavii</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecții respiratorii frecvente;</li> <li>• Infecții bacteriene severe;</li> <li>• Infecții persistente cu răspuns incomplet sau fără răspuns la tratament;</li> </ul>
<p><b>Frecvent prezente</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinusită sau mastoidită persistentă;</li> <li>• Bronșite, pneumonii recurente;</li> <li>• Eșecul creșterii sau retard de creștere;</li> <li>• Febră intermitentă;</li> <li>• Infecții cu microorganisme neobișnuite;</li> <li>• Leziuni cutanate: rash, seboree, pioderma, abcese necrotice, alopecie, eczemă, telangiectazii;</li> <li>• Candidoză persistentă;</li> <li>• Diaree și malabsorbție;</li> <li>• Pierderea auzului din cauza otitelor cronice;</li> <li>• Conjunctivită cronică;</li> <li>• Artrită sau artralgie;</li> <li>• Bronșiectazii;</li> <li>• Autoimunitate: în special anemie și trombocitopenie autoimună;</li> <li>• Abnormalități hematologice: anemie aplastică, neutropenie, trombocitopenie;</li> <li>• Istoric de intervenție chirurgicală sau biopsie;</li> </ul>

<b>Prezente ocazional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limfadenopatie;</li> <li>• Hepatosplenomegalie;</li> <li>• Viroze severe (EBV, CMV, herpes simplex);</li> <li>• Encefalită cronică;</li> <li>• Infecții profunde (celulită, osteomielită, abcese de organe);</li> <li>• Patologii cronice gastrointestinale, infecții, patologii ce mimează boala celiacă, boala inflamatorie intestinală atipică;</li> <li>• Patologie autoimună: trombocitopenie, anemie hemolitică, patologie reumatică, tiroidită, anemie pernicioasă;</li> <li>• Piodermia gangrenosum;</li> <li>• Reacții adverse la vaccinuri;</li> <li>• Detașarea întârziată a bontului ombilical;</li> <li>• Stomatită cronică.</li> </ul>
---------------------------	---

### **Imunodeficiența severă combinată (SCID)**

#### **Caracteristici**

- Este cea mai severă formă a IDP cu mortalitate înaltă, în special, dacă diagnosticul se stabilește tardiv;
- De obicei este fatală în primii 2 ani de viață, dacă nu se inițiază tratamentul;
- Este cauzată de defect genetic, care afectează numărul sau funcția celulelor T;
- Este caracterizată de absența sau disfuncția limfocitelor T, ceea ce afectează atât imunitatea celulară, cât și cea umorală. În dependență de tipul SCID, celulele B sau NK pot fi prezente sau absente;
- Unicul tratament etiologic care există pentru SCID este transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH);
- Cercetări care vizează terapia genică sunt în derulare.

#### **Tabloul clinic:**

- Infecții severe recurente, pot prezenta pericol pentru viață;
- Diaree cronică;
- Eșecul creșterii;
- Candidoză muco-cutanată persistentă și recurentă, infecții virale ale tractului gastrointestinal, respirator;
- Infecții oportuniste, BCG diseminat;
- Erupții cutanate extensive precum eritrodermia sau eczema;
- Absența țesutului limfoid.

Imunodeficiența severă combinată (SCID) se caracterizează prin absența limfocitelor T și dereglarea imunității adaptive. Este cea mai severă formă de IDP cu mortalitatea înaltă, cauzată de defecte genetice care afectează atât imunitatea celulară, cât și cea umorală. Manifestările clinice în SCID apar precoce (în primele săptămâni de viață) cu diaree persistentă, malabsorbție, afectarea progresivă a tractului bronhopulmonar, infecție

purulentă a pielii și mucoaselor. Țesutul limfoid nu e dezvoltat. Agenții patogeni mai frecvent sunt bacteriile convenționale patogene, fungile, virionii, protozoarele (Pneumocystis jirovecii). Maladia poate să se manifeste după vaccinare cu BCG prin afectarea locală sau generalizată a infecției BCG. La testarea statusului imun se constată limfopenie, scăderea celulelor T și absența răspunsului lor proliferativ la mitogeni (PHA), hipogammaglobulinemie.

#### **Imunodeficiența comună variabilă (CVID)**

Cele mai frecvente IDP:

- Un grup mixt de patologii cu prezentare similară;
  - Prevalența relativă între 1:10.000 și 1:50.000;
  - Afectează similar persoanele de sex feminin și masculin;
  - Are caracter sporadic, cu circa 10% de cazuri familiale.
- Caracteristici:*
- Tabloul clinic variabil cu infecții, autoimunitate, boala granulomatoasă și limfadenopatie;
  - Scădere cel puțin a 2 izotipuri de imunoglobuline (IgG și IgA sau IgM);
  - Asociat cu răspunsuri specifice antigenice reduse: răspuns antigenic redus la vaccinare, hemolizine;
  - Boala se poate manifesta la orice vârstă, dar în majoritatea cazurilor se manifestă între 20 și 40 ani și în jur de 20% se manifestă în copilărie;
  - Întârzierea în stabilirea diagnosticului este comună: de obicei trec 4-9 ani între apariția simptomelor și diagnostic;
  - De obicei numărul de celule B este normal, dar poate fi scăzut;
  - Pot fi prezente modificări în număr sau funcție a celulelor T.

*Manifestări clinice:*

- Infecții – cea mai frecventă manifestare (90%) cu infecții sino-pulmonare, otite, gastrointestinale;
- Diaree, malabsorbție – până la 50%;

- Limfadenopatie sau splenomegalie (50%);
- Autoimunitate (30%);
- Granuloame (10-30%) – plămâni, ficat, altele.

Patologie oncologică – incidența sporită a limfomului și cancerului de stomac.

#### **Deficit selectiv de IgA**

- Prevalența de 1:500 -1:1500 în populația generală;
- Se consideră a fi rezultatul maladiei heterozigote a receptorului C104, care conduce la absența comutării genelor C $\mu$ -Ca și sintezei IgA;

• Deficitul selectiv de IgA în 50% cazuri este asimptomatic și este identificat accidental;

• Este caracteristică creșterea incidenței infecțiilor sino-pulmonare, ale tractului gastrointestinal, maladiilor alergice (dermatită atopică, astmul bronșic etc.), patologiei autoimune (artrită reumatoidă, vasculite, LES, sindrom Sjögren, dermatomiozită, hepatită cronică activă etc.);

• Diagnostiul imunologic se bazează pe scăderea nivelului de IgA1 și IgA2 (<0.05 g/l) serice sangvine și absența IgA secretor, dar cu număr și corelare normală de LB și LT și concentrație de IgM și IgG la copii cu vârsta peste 4 ani și adulți. În unele cazuri deficitul de IgA se asociază cu deficit de IgG2 și în acest caz se constată o evoluție mai severă a maladiei;

• Practic, o jumătate din copii cu această patologie au Ac anti-IgA și din acest motiv este contraindicat tratamentul cu gama-globuline (la transfuzii și/sau la administrarea de derivați sangvini poate să se producă șoc);

• Tratamentul include măsuri de reducere a infecției de prevenire și a complicațiilor posibile.

Deficitul IgA *secundar* apare la utilizarea îndelungată a remediului difenin.

#### **Agamaglobulinemia X-linkată și autozomal-recesivă**

• Prevalența XLA este de 1:150.000-200.000, pe când cea autozomal-recesivă se înregistrează exclusiv foarte rar.

• Cauza maladiei este defectul mutației în gena BTK care codifică tirozinkinaza Bruton, necesară pentru maturizarea limfocitelor B. Ca rezultat nu are loc diferențierea limfocitelor pre-B în celule B-imature, nu se formează celulele B-mature și nu sunt sintetizate imunoglobuline.

• Purtătoare ale genei mutante sunt femeile heterozigote sănătoase, la care formarea LB mature se realizează prin funcționalitatea alelei normale și de aceea XLA afectează prioritar băieții.

• Clinic maladia XLA se dezvoltă la a 5-a - a 6-a lună de viață a copilului, când imunoglobulinele materne au fost catabolizate prin dezvoltarea infecțiilor cronice recidivante mai frecvent induse de *Str. pneumoniae* și *H. influenzae* cu apariția pneumoniilor, otitelor, sinusitelor, conjunctivitelor.

• Rezistența scăzută la micoplasmă și ureaplasma conduce la dezvoltarea pneumoniilor cronice, artritelor purulente, cistite, infecțiilor țesutului adipos.

• Frecvent se înregistrează lamblioză. Procesele autoimune se manifestă prin artrită reumatoidă, sindromul asemănător cu sclerodermia, colita ulcerosă nespecifică, DZ tip I.

• Markerii XLA sunt hipoplazia ganglionilor limfatici și amigdalelor.

• La testarea statusului clinico-imunologic se constată absența leucocitozei în sânge la infecții severe, anemie; nr. total de limfocite și structura timusului nu sunt modificate.

• Se consideră diagnostic important absența LB în sânge și scăderea nivelului IgG mai mic de 2 g/l (la 1 an de viață mai puțin de 1 g/l) la nivel normal de cel puțin 6 g/l.

Tratamentul maladiei este substitutiv pe viață prin administrarea Ig i.v. sau s.c. și terapia agresivă a infecțiilor intercurrente.

#### **Sindrom de Hiper-IgM**

• Prezintă o grupă diversă de forme nozologice cu manifestări fenotipice identice;

• În 70 % cazuri este forma X-linkată, în celelalte cazuri autozomală-recesivă;

• Maladia este în mutație punctiformă la nivelul genei ce codifică ligandul (CD40L), a cărei urmare este un defect;

• Cauzată de deficitul/absența comutării de la IgM la IgG cu formarea concentrației majore de IgM în sânge;

• În forma XLA defectul genetic este mutația genei ligandului CD40, care este expresat pe LT activate și în condiție de normă interacțiunea CD40L al LTH cu CD40 al LB este condiția obligatorie de comutare a claselor de Ig;

• Maladia se manifestă primar la 1 sau 2 ani de viață prin procese infecțioase recidivante, induse de fungi, *Pneumocystis jirovecii*, bacilul piocianic etc.;

• Clinic se constată hepatosplenomegalie, diaree și o incidență crescută a maladiilor autoimune;

• Evoluția acestor expresii se asociază cu tendința de dezvoltare a neutropeniei, trombocitopeniei, anemiei hemolitice în urma formării autoanticorpilor anticelule sangvine, determinate de autoanticorpii de clasa IgM;

• Timusul poate fi hiperplaziat, dar cu o structură păstrată;

• Testarea imunologică denotă absența sau concentrații minore de IgG (<2 g/l), IgA și IgE, creșterea cantitativă de IgM policlonală (de la 1,5-10 g/l);

• Uneori se apreciază nivel majorat de IgD;

• Limfocitele B circulante posedă receptori de IgM și IgD;

• Se constată activitate scăzută a T-helperilor;

• Terapia este substitutivă cu imunoglobuline la necesitate;

• Prognosticul este nefavorabil.

### Sindromul DiGeorge

Sindromul DiGeorge (sindromul velocardiofacial, sindromul Shprintzen, CATCH 22-cardiac defects, abnormal facies, thymic hipoplazia, cleft palate, hypocalcemie; sindromul deleției cromozom 22 q 11.2) prezintă o maladie ereditară datorată deleției acestei gene.

- Prevalența patologiei este estimată la 1:4000 persoane cu afectarea ambelor gene. Factorii de risc sunt maladiile virale în trimestrul I de dezvoltare (rubeolă, rujeolă, herpes), DZ, utilizarea alcoolului, acțiunea chimicalelor etc.

- Semnele clinice variază în limite largi cu manifestări fenotipice evolutive (severe, intermediare sau numai tulburări ușoare de dezvoltare, anomalii faciale subtile, hipoparatiroidism tranzitoriu. Printre cele frecvent întâlnite sunt:

- Malformații cardiace (aproximativ 75% dintre cazuri) reprezentate de tetralogia Fallot cu sau fără atrezie pulmonară (17%), arc aortic întrerupt (14%), defect septal conotruncal (70%), trunchi arterial (14%) etc.

- Anomalii craniofaciale: microcefalia în 40% cazuri, despicătura palatină (60–75%), nas proeminent, fisuri palpebrale înguste, filtru șters, tulburări de supt și/sau regurgitarea fluidelor pe nas, apnee obstructivă la sugari, vorbire hipernală etc.;

- Hipocalcemia neonatală (20%) produsă de hipoparatiroidism congenital poate fi cel mai precoce și unicul semn la sugari (convulsii, tremor, rigiditate), care poate să se manifeste și în primii ani de viață;

- Infecțiile recurente virale, fungice ale pulmonilor și intestinului, patologia autoimună (artrită reumatoidă, boala Graves), tonus muscular scăzut, retard mintal, dereglări ale rinichilor, patologia ochiului, afecțiuni ale sistemului nervos central pot fi constatate la acești pacienți;

- Deficiențele imune sunt manifestate prin afectarea prioritara a verigii celulare T (scăderea nivelului de CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, minimalizarea sau absența răspunsului imun proliferativ a LT la mitogeni și antigeni, absența sintezei de Ac la Ag timodependenți observată la 20% din pacienți. Numărul LT și concentrația serică a Ig este normală;

- Diagnosticul SDG este dificil datorită spectrului larg și variabil de manifestări fenotipice, este unul complex și include:

- Aprecierea nivelului de calciu și funcția paratiroidiană (USG, CT);

- Estimarea statusului imun prin aprecierea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare cu Ac monoclonali cu utilizarea citometriei de flux, concentrației serice sangvine de Ig (ELISA), testul TREC/KREC în qPCR;

- Testarea imunologică va fi efectuată de cel puțin 2 ori pentru confirmarea persistenței perturbărilor comune;

- Ecocardiografia și angiografia vaselor magistrale este informativă pentru detecția viciilor cardiace și anomalilor;

- Cercetarea USG, CT vor permite stabilirea absenței sau hipoplaziei timusului și glandelor paratiroide;

- Diagnosticul prenatal se realizează la 10-12 săptămâni (cercetarea vilozităților cardiace) sau 16 săpt. (amniocite) cu analiza prezenței deleției în cromozomul fetusului;

- Genotiparea este bazată pe metoda PCR cu folosirea markerilor ADN din regiunea deletată.

- **Tratamentul depinde de spectrul și severitatea anomaliilor prezente la pacienți și include:**

- Intervenția cardiocirurgicală pentru corecția viciilor cardiace și vaselor sangvine;

- Reconstrucția chirurgicală în caz de despicătura palatină și labială, precum și alte anomalii;

- Transplantul de timus sau măduvă osoasă;

- Suplimentarea cu Ca și vit. D pentru hipocalcemia asociată cu hipoparatiroidism;

- Tratament simptomatic (antibiotice, remedii antivirale în caz de infecție).

Profilaxia specifică prevede excluderea vaccinurilor vii atenuate din programul de vaccinare.

### Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS)

Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară combinată, X-linkată, cauzată de mutația genei care codifică proteina WASP-reglatoare a polimerizării actinei citoscheletale a celulelor hematopoietice.

- Mutația în gena WASP conduce la dezvoltarea a 3 maladii X-linkate: sindromul Wiskott-Aldrich (deleție totală cu absența WASP), trombocitopenie X-linkată (proteina WASP normală, dar în cantități mici) și neutropenia X-linkată;

- Tabloul clinic clasic al WAS este caracterizat prin trombocitopenie cu trombocite mici (ca rezultat - hemoragie), eczemă și infecții recurente bacteriene, virale, fungice și rar cele oportuniste provocate de *Pneumocystis jirovecii*;

- Diagnosticul WAS. Datorită spectrului major de manifestări clinice, diagnosticul WAS trebuie luat în considerație la orice băiat, care prezintă sângerări și echimoze neobișnuite, trombocitopenie congenitală sau debut precoce și trombocite mici;

- Trombocitopenia cu celule de diametru mic este aproape întotdeauna prezentă în sângele de cordon ombilical la nou-născut. Cel mai simplu și util test pentru diagnosticul WAS este enumerarea trombocitelor (scăderea mai mică de 70.000 celule/mm<sup>3</sup> și determinarea cu atenție a dimensiunilor acestora - talie mică).

- La copii mai mari de 2 ani se poate identifica o varietate de anomalii imunologice utile în susținerea diagnosticului. În mod frecvent ei dispun de nivele scăzute de izohemaglutinine anti-eritrocitare anti-A și anti-B, slab produc Ac anti-Streptococcus pneumoniae, Pneumococcus;

- Dereglările imunității celulare sunt limfopenia, scăderea numărului de LT și a activităților proliferative, este scăzută sinteza de IL-2 și activitatea celulelor NK. Modificări se constată și pentru activitatea fagocitară;

- Frecvența de înregistrare a patologiei este 1:1.000.000 populație la sexul masculin; printre cele mai frecvente manifestări autoimune la pacienții cu WAS sunt vasculitele asociate cu febra și RASH cutanat al extremităților, anemia hemolitică etc. Malignitățile pot apărea la orice vârstă și implică LB, rezultând cu limfoame și leucemie;

- Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea scăderii sau absenței proteinei WAS în celulele sangvine sau prin prezența unei mutații la nivelul genei WAS (testarea molecular-genetică).

Tratamentul antimicrobian, utilizarea profilactică a substituției cu Ig și transplantul medular a ameliorat prognosticul de viață al pacienților cu WAS. Transferul de trombocite este indicat dacă numărul lor este foarte mic sau pacientul sângerează; splenectomia trebuie utilizată numai la pacienții cu trombocitopenie severă, necontrolată prin alte metode. Profilaxia specifică cu vaccinuri vii atenuate este contraindicată. Transplantul medular sau de celule stem este tratamentul de elecție pentru pacienții cu WAS.

#### **Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilăriei**

Dezvoltarea imunoglobulinelor pe parcursul perioadei de sugar și copil mic urmează un pattern predictibil, cu nivelul de IgM, care ajunge la nivelul de adult în primul an de viață, nivelul de IgG - la mijlocul copilăriei, iar IgA - în adolescență.

- La unii copii, producerea imunoglobulinelor este întârziată. Acești copii se prezintă cu infecții recurente în primii ani de viață. Diagnosticul de hipogamaglobulinemie tranzitorie a copilăriei poate fi stabilit doar după normalizarea nivelului de imunoglobuline și după excluderea imunodeficiențelor mai semnificative.

Managementul include monitorizarea periodică (la 6 luni) a nivelului seric de imunoglobuline. Poate fi necesară antibioprofilaxia, iar uneori și temporară – tratamentul de substituție.

#### **Boala granulomatoasă cronică**

Boala granulomatoasă cronică este o patologie rară, în care neutrofilele sunt capabile să ingereze, dar nu și să distrugă bacteriile, ceea ce rezultă în formarea de granuloame. BGC este cauzată de mutația în complexul NADPH-oxidazic, care în mod normal generează explozia oxidativă cu scop microbicid. BGC poate să se manifeste la orice vârstă, dar mai frecvent – în perioada copilăriei.

Pacienții cu BGC sunt susceptibili la infecții recurente și persistente cu organisme rezistente la distrucție non-oxidativă.

Simptomele cele mai frecvente sunt:

- Infecțiile – cea mai frecventă manifestare este pneumonia, celulita și abcesele cutanate, abcese hepatice și osteomielita (cel mai frecvent cauzată de *St. aureus*);
- Infecțiile fungice cu *Aspergillus* pot fi prezente, precum și infecțiile cu microorganisme neobișnuite, precum micobacteriile și cefacia;
- Dezvoltarea granuloamelor cutanate, gastrointestinale și genitourinare;
- Inflamația granulomatoasă a intestinului, care poate provoca colita granulomatoasă, boala inflamatorie intestinală Crohn-like sau ocluzia intestinală.

#### **Cauze posibile ale hipogamaglobulinemiei**

<b>Boli genetice</b>	<b>Induse medicamentos</b>	<b>Boli infecțioase</b>	<b>Boli oncologice</b>	<b>Boli sistemice</b>
Ataxia-telangiectazia	Antimalarice	HIV	Leucemie cronică limfocitară	Imunodeficiență cauzată de hipercatabolismul imunoglobulinelor (sindrom nefrotic)
Forme autozomale de SCID	Captopril	Rubeola congenitală	Timom	Imunodeficiență cauzată de pierdere excesivă de imunoglobuline (arsuri severe, nefropatii, diaree severă)
Sindromul hiper-IgM	Carbamazepină	Infecție congenitală cu CMV	Limfom non-Hodgkin	

Defect predominant al celulelor T	Defect predominant al celulelor B	Defect al granulocitelor	Defect al sistemului complement
Debut precoce, de obicei, la 2-6 luni de viață	După scăderea concentrației de anticorpi materni, de obicei, la 3-6 luni	Debut precoce	Debut la orice vârstă
<i>Bacterii:</i> Gram-pozitive și Gram- negative uzuale, micobacterii; <i>Virusi:</i> CMV; EBV, adenovirusi, parainfluenza 3, varicelo-zosterian, enterovirusi; <i>Fungi:</i> Candida și Pneumocystis jirovecii.	<i>Bacterii:</i> pneumococi, streptococi, stafilococi, Haemophilus, Campylobacter, Mycoplasma; <i>Virusi:</i> enterovirusi; <i>Fungi și paraziți:</i> giardia, cryptosporidia.	<i>Bacterii:</i> stafilococi, Pseudomonas, Serratia, Klebsiella, Salmonella; <i>Fungi și paraziți:</i> Candida, Nocardia, Aspergillus.	<i>Bacterii:</i> pneumococi, Neisseria.
Candidoză muco-cutanată extensivă, plămâni, deficit de creștere, diaree prelungită	Infecții sino-pulmonare recurente, simptome gastrointestinale cronice, malabsorbție, artrită, meningoencefalită enterovirală	<i>Piele:</i> abcese, impetigo, celulită; <i>Ganglioni limfatici:</i> adenită supurativă; <i>Cavitatea bucală:</i> gingivite, ulcere bucale; <i>Organe interne:</i> abcese, osteomielită.	<i>Infecții:</i> meningită, artrită, septicemie, infecții sino-pulmonare recurente.
Boală grefă-contra-gazdă cauzată de grefare maternă sau transfuzii sangvine neiradiate; BCG-ită postvaccinală diseminată sau varicelă; La vârsta de sugar – tetanie hipocalcemică	<i>Autoimunitate</i> <i>Tumori limforeticulare:</i> limfoame, timoame; Poliomielită paralică postvaccinală.	Dețasarea tardivă a cordului ombilical, regenerarea deficitară a rănilor.	<i>Manifestări autoimune,</i> LES, vasculită, dermatomiozită, sclerodermie, glomerulonefrită, angioedem.

**Principiile tratamentului IDP:**

- Regim menajant (optimizarea efortului fizic, somnului și managementul stresului);
- Asigurarea unui aport nutritiv adecvat pentru a evita problemele de creștere;
- Asigurarea unei igiene generale adecvate (ex. spălarea pe mâini, igiena orală);
- Instruirea părinților și îngrijitorilor, oferirea informației suplimentare despre IDP.

**Terapii specifice pentru IDP:**

- Antibiotice, antifungice și antivirale profilactice;
- Terapia de substituție cu imunoglobulină i.v. sau s.c.;
- Interferon- $\gamma$ ;
- Transplant de celule hematopoietice;
- Trasplant de măduvă osoasă;
- Terapie genică;
- Altele – factor de stimulare a coloniilor granulocitare, PEG-ADA.

**Infecțiile la pacienții cu IDP:**

- Infecțiile vor fi depistate rapid și tratate agresiv;
- Este important de a atenționa laboratorul microbiologic pentru a căuta microorganisme atipice și oportuniste;
- Pacientul va fi tratat cu antibiotice de spectru larg până microorganismul cauzal va fi identificat;
- Se va lua în considerare terapia antifungică, antiprotozoică, antimicobacteriană și antivirală;
- Testele serologice nu sunt de folos, dacă pacientul este incapabil de a produce anticorpi sau este pe terapia de substituție cu imunoglobuline.

**Terapiile curative:**

- Transplant de celule hematopoietice:
- Sursele potențiale de celule stem includ: măduva osoasă, sângele periferic sau sângele din cordonul ombilical.
- Terapia genică:
- Acest tip de terapie este la stadiul experimental.
- El include utilizarea virionilor pentru substituția genelor absente și corijarea anomaliilor.

**Sumarul intervențiilor terapeutice pentru imunodeficiențele primare și complicațiile lor**

Diagnostic	IgG*	TCSH	Terapie genică	Recomandări
<b>Imunodeficiențele combinate</b>				
SCID (IL2RG, ADA)	Da	Da	Da	Evitați vaccinurile vii: toate Profilaxia PPJ: SCID, CD40, CD40L Antimicrobiene la necesitate Produsele sangvine – iradiate, CMV negative: toate ADA: PEG-ADA CD40, CD40L: G-CSF
SCID (altele)	Da	Da	Nu	
Deficiență CD40L	Da	Da	Nu	
Alte IDP combinate	Da	Majoritatea	Nu	
<b>Sindroame cu imunodeficiențe</b>				
WAS	Da	Da	Da	Evitați vaccinurile vii: majoritatea Îngrijiri multidisciplinare: majoritatea WAS: splenectomie DGS: transplant de timus Imunomodulare la necesitate Chimioterapie la necesitate
AT	Unele	Nu	Nu	
DGS	Unele	Nu	Nu	
Altele	Unele	Unele	Nu	
<b>Deficiențe de anticorpi</b>				
Agamaglobulinemie	Da	Nu	Nu	Evitați vaccinurile vii: CVID, agamaglobulinemie Antibiotice: toate Splenectomie: CVID Chimioterapie: CVID Vaccinuri pneumococice: SIGAD, IGGSD, SAD
CVID	Da	Rar	Nu	
Altele	Da	Nu	Nu	



<b>Deficiențe ale reglării imune</b>				
FHL	Nu	Da	Nu	Antimicrobiene la necesitate Chimioterapie la necesitate Imunomodulatoare la necesitate
ALPS	Nu	da	Nu	
IPEX	Nu	Da	Nu	
APECED	Nu	Nu	Nu	
Altele	Unele	Unele	Nu	
<b>Defecte ale celulelor fagocitare</b>				
Neutropenie				Evitați vaccinurile vii: toate Antibioprofilaxie la toate IFN $\gamma$ : BCrG Sanarea chirurgicală sau stomatologică: BcrG, LAD-I Transfuzii de granulocite: BCrG, LAD-I G-CSF: neutropenii Fucoză: LAD-II
BGrC	Nu	Da	Nu	
LAD	Nu	Da	Nu	
HIES tip 1	Unele	Rar	Nu	
MSMD	Nu	Unele	Nu	
<b>Defecte ale imunității înnăscute</b>				
Deficiență NEMO, alte NF- $\kappa$ B defecte	Da	Da	Nu	Evitați vaccinurile vii: NF- $\kappa$ B Profilaxia PPJ: NF- $\kappa$ B Antibioprofilaxie: NF- $\kappa$ B, CMCC G-CSF: sdr. WHIM Profilaxie antivirală: HSE
CMCC	Nu	Nu	Nu	
Sdr. WHIM	Da	Unele	Nu	
HSE	Nu	Nu	Nu	
EV	Nu	Nu	Nu	
<b>Boli autoinflamatorii</b>	Nu	Nu	Nu	Inhibitorii citokinelor (IL-1, TNF, IL-6): CAPS, DIRA, PAPA, PSMB8, TRAPS Steroizi: sindromul Blau, DITRA, HIDS, TRAPS Retinoizi: DITRA Cochicina: TRAPS
<b>Deficiențe de complement</b>	Nu	Nu	Nu	Antibiotice: toate Vaccin antipneumococic: C1-C4 Vaccin antimeningococic: C5-C9 Imunomodulatoare: C1, C2, C4, factorul H și I
<b>Patologii mediate de autoanticorpi anticitokinici</b>	Posibil	Nu	Nu	Plasmofereză Rituximab Supliment de citokine

\*Da sau Nu indică prezența sau absența substituției cu IgG un component standard în terapia patologiei.

Transplant de celule stem hematopoietice.

**Alegerea căii de administrare a imunoglobulinei**

Terapia de substituție cu imunoglobuline în IDP - substituția cu fracția IgG a imunoglobulinei umane este tratamentul standard pentru majoritatea pacienților cu hipogamaglobulinemie și unele deficiențe specifice de anticorpi.

- Scopul ei este de a menține nivele normale de IgG.

Doza este individualizată pentru fiecare pacient.

- Poate fi administrată subcutanat sau intravenos.  
Preparatele de imunoglobulină
- Sunt produse din plasma donatorilor sănătoși.

- Sunt verificate pentru prezența hepatitelor virale, HIV, ulterior se aplică mai multe măsuri de inactivare virale suplimentare (inactivare prin temperatură, enzime, detergenți și nanofiltrare).

- Conțin 97-98% de IgG specifice contra unui spectru larg de patogeni.

Beneficiile tratamentului cu imunoglobulină

- Este eficient pentru reducerea infecțiilor și spitalizărilor
- Păstrează funcția organelor și reduce consecințele asociate cu infecții recurente
- Crește calitatea vieții pacientului.

<p><b>Imunoglobulină i/v:</b> 400-800 mg/kg fiecare 3-4 săptămâni; doza se ajustează în baza concentrației IgG serice și răspunsului clinic la tratament</p>	<p>Creștere rapidă a nivelului de IgG Administrații mai rare (3-4 săptămâni) Nu necesită instruirea pacientului</p>	<p>Necesită abord venos Se administrează la spital Risc de efecte adverse sistemice Efecte adverse legate de concentrația sporită de IgG în primele 12-48 de ore Simptome legate de scăderea în timp a IgG serice</p>
<p><b>Imunoglobulină s/c:</b> <b>Doza inițială se calculează conform formulei:</b> [1.37 x doza IGIV (grame)] împărțit la [IV intervalul dintre perfuzii i/v (în săptămâni)]</p>	<p>Tratament la domiciliu Nu e necesar accesul venos Efecte adverse sistemice rare Nivele mai constante de IgG Calitatea mai bună a vieții pacienților Costuri spitalicești reduse Flexibilitate mai mare a pacientului (poate călători, nu e nevoie de spitalizări permanente)</p>	<p>Administrații frecvente – 1-3 ori/săptămână Efecte adverse locale (indurație, edem, prurit), de obicei tranzitorii Necesită complianța pacientului la tratament</p>

# Neonatologia

## PARTICULARITĂȚI ANATOMO-FIZIOLOGICE ALE NOU-NĂSCUTULUI EXAMENUL CLINIC AL COPILULUI NOU-NĂSCUT

### Particularități anatomico-fiziologice ale nou-născutului

Deși perioada neonatală este extrem de vulnerabilă datorită adaptării fiziologice a nou-născutului la viața extrauterină, această tranziție decurge, de regulă, fără complicații în cazul majorității nou-născuților la termen. Managementul nou-născutului trebuie să se axeze pe ghidarea părinților în îngrijirea copilului și pe detectarea precoce a stărilor sau complicațiilor care implică un risc de morbiditate sau mortalitate.



Fig. 1. Copil nou-născut în sala de naștere.

### Importanța anamnezei și a factorilor de risc în perioada neonatală

Examinarea nou-născutului trebuie să înceapă cu o revizuire a anamnezei materne și familiale, a anamnezei obstetricale și a travaliului.

Datele anamnezei trebuie să includă următoarea informație cu privire la eventuali factori de risc, care va ghida evaluarea și managementul ulterior al nou-născutului:

- Date demografice și sociale (statutul socioeconomic, vârsta maternă, rasa, monitorizarea medicală prenatală, utilizarea substanțelor). În cazul nou-născuților cu mame minore sau în privința cărora există suspiciuni cu privire la adăpost, alimentație sau acces la asistență medicală, este nevoie de evaluarea unui lucrător social sau psiholog. Nou-născuții expuși *in utero* la substanțe precum alcoolul, cocaina, nicotina, cofeina și substanțe opioide trebuie evaluați pentru simptome specifice.

- Afecțiuni materne curente (deregări cardiopulmonare, boli infecțioase, afecțiuni genetice, anemie, diabet zaharat, medicație administrată curent); nou-născuții din mame diabetice necesită screeningul hipoglicemiei în prima oră de viață.

- Afecțiuni materne în anamneza mamei și familiei, inclusiv istoricul de icter.

- Anamneza reproductivă a mamei: sarcini stagnate, prematuritate, sensibilizare după grupa sangvină.

- Stări și evenimente pe parcursul sarcinii date (rezultatele datelor de laborator și imagistice prenatale, evaluările fetale, hemoragii vaginale, maladii acute, durata perioadei alichidiene). Astfel de informație poate accelera screeningul neonatal, cum ar fi testarea nou-născutului pentru sifilis în

cazul unui test matern pozitiv sau efectuarea ultrasonografiei renale, dacă prenatal a fost depistată pieloectazia fetală.

- **Descrierea travaliului** (durata, prezența, stresul fetal, febra maternă) și nașterii (operație cezariană, anestezie sau sedare, aplicarea forcepsului, scorul Apgar, necesitatea efectuării manevrelor de resuscitare și volumul acestora). Această informație, combinată cu examinarea și evaluarea clinică a nou-născutului, va determina riscul de agravare clinică și nevoia de monitorizare și intervenție.

Încă din sala de naștere, examinarea nou-născutului trebuie să includă o evaluare a creșterii și dezvoltării și observarea comportamentului după naștere. Un nou-născut la termen cântărește în medie 3,4 kg; băieții au masa puțin mai mare decât fetițele. Masa corporală medie variază în funcție de etnicitate și statutul socio-economic.

În medie, talia unui nou-născut la termen este de 50 cm și circumferința capului este de aproximativ 35 cm. Parametrii antropometrici ai fiecărui nou-născut trebuie comparați cu centilele de creștere și dezvoltare specifice vârstei gestaționale, pentru a determina eventuale devieri, riscuri și simptome de compromitere urgentă.

Similar, există tabele specifice de creștere pentru stări asociate cu variații de creștere. Răspunsul nou-născutului la examinare este util în aprecierea vigurozității, tonusului și stării sale de conștiență. Observarea modului de îngrijire a nou-născutului de către părinți, confortul și afecțiunea acestora sunt, de asemenea, factori importanți.

Examenul fizic trebuie să înceapă cu cele mai puțin deranjante manevre și să progreseze spre cele mai invazive. Aprecierea capacității de urmărire vizuală și răspunsul la stimulii auditivi, precum și a schimbărilor de tonus datorită nivelului diferit de activitate și a modificării stării de somn-veghe sunt deosebit de utile. Efectuarea acestei examinări și împărțirea impresiilor cu părinții nou-născutului este o oportunitate importantă pentru facilitarea legăturii copil-familie.

#### **Examenul fizic și obiectiv al copilului nou-născut**

Examinarea inițială a nou-născutului se efectuează cât mai curând posibil după nașterea acestuia. Temperatura, frecvența cardiacă și respiratorie, culoarea tegumentelor, semnele de detresă respiratorie, tonusul muscular, activitatea musculară și nivelul conștienței trebuie să fie monitorizate constant până la stabilizarea acestora.

În cazul nașterilor cu risc sporit, aceste examinări sunt efectuate în sala de naștere și sunt centrate pe depistarea anomalilor congenitale, pe gradul de maturitate și dezvoltare și pe problemele patofiziologice ce pot interveni în cadrul adaptării metabolice normale și a celei cardiopulmonare a nou-născutului în mediul extrauterin în perioada postnatală.

Evaluarea adaptării la viața extrauterină se efectuează cu ajutorul scorului Apgar, care cuantifică 2 elemente notate de la 0 la 2 puncte.

Scorul Apgar (tabelul 1) este o metodă practică de evaluare sistematică a nou-născuților imediat după naștere și este evaluat la minutul 1 și 5 de viață.

**Tabelul 1. Scorul Apgar**  
(evaluat în minutul 1 și 5 de viață, scor maxim – 10 puncte).

Parametrii evaluați	0 puncte	1 punct	2 puncte
Frecvența cardiacă	Lipsa pulsului	Mai puțin de 100 bătăi/minut	Mai mult de 100 bătăi/minut
Respirație (ritm și efort)	Ritm și efort normal, plâns puternic	Respirație iregulară sau ineficientă, plâns slab	Respirație absentă
Grimasă (răspunsuri reflexe)	Copilul strănută, se retrage, tușește la stimulare	Grimase (mișcări faciale) doar la stimulare	Răspuns absent la stimulare
Activitate musculară (tonus)	Mișcări spontane, hipertonus	Flexia membrelor superioare și inferioare, cu mișcări slabe	Mișcări absente (tonus flasc)
Culoarea tegumentelor (aspectul exterior)	Culoare roză pe toată suprafața corpului, inclusiv a extremităților	Culoare roză pe toată suprafața corpului, cu excepția extremităților (acrocianoză)	Cianoză generalizată, culoare cenușie a tegumentelor

Anomaliile congenitale cu diferit grad de severitate pot fi prezente la 3-5% dintre nou-născuți.

După prima examinare de rutină în sala de naștere, urmează a doua examinare, mai detaliată, care necesită a fi efectuată în primele 24 h de la nașterea propriu-zisă. Dacă nou-născutul rămâne în spital mai mult de 48 h după naștere, se efectuează o examinare repetată la finele spitalizării, inclusiv examinarea efectuată după naștere și cea de după 24 h de la naștere.

În cazul copilului sănătos, mama va fi prezentă în timpul efectuării examinării, pentru a explica variațiile anatomice nesemnificative care ar semnala unele îngrijorări pentru părinți și care vor fi explicate de către examinator. Explicațiile vor fi oferite cu atenție, pentru a nu amplifica neîntemeiat starea de îngrijorare a părinților.

Nou-născuții nu se externează din spital fără examinarea finală, din considerentele unor anomalități, cum ar fi cianoza, suflul cardiac, care necesită evaluare în perioada neonatală precoce.

Frecvența cardiacă (în limitele normale 120-160 b./min.), frecvența respiratorie (în limitele normale 30-60 respirații/min.), temperatura, greutatea, lungimea, circumferința capului și dimensiunile oricărei abnormalități vizibile sau palpabile necesită o evaluare corectă. Tensiunea arterială este determinată în cazul în care nou-născutul este aparent bolnav.

Pulsoximetria este efectuată în cazul patologiilor congenitale cardiace și totodată face parte din screeningul copiilor nou-născuți.

Examinarea nou-născutului necesită răbdare, tandrețe și flexibilitate. Astfel, dacă nou-născutul este liniștit și relaxat, la începutul evaluării se efectuează palparea abdominală și auscultarea inimii, iar ulterior vor fi efectuate alte manopere.

#### **Examenul obiectiv**

Activitatea musculară poate fi diminuată în cazul efectelor adverse în urma unor suferințe în cadrul unei boli sau al acțiunii medicamentelor cu potențial toxic sau nou-născutul poate să plângă exasperat, efectuând mișcări exagerate ale extremităților.

Atât tonusul muscular activ, cât și cel pasiv împreună cu postura patologică a corpului nu trebuie omise din vedere. Mișcărilor tremurânde ale gleznei și mioclonusul sunt mai puțin semnificative la nou-născuți decât la celelalte vârste.

Astfel de mișcări pot apărea când nou-născuții sunt activi sau când tremorul de tip convulsiv pare a fi obișnuit pentru perioada de stare.

Edemul poate da aparența superficială a nutriției suficiente a copilului. Depresiunea după aplicarea presiunii pe tegumente poate sau nu poate fi observată, însă pliurile pielii degetelor de la mâini și picioare vor dispărea în cazul edemului propriu-zis, fiind semn al infiltrării țesuturilor cu lichid.

Edemul pleoapelor este cauzat de iritarea oculară la administrarea nitrului de argint. Edemul generalizat poate apărea în cazul prematurității, hipoproteinemiei, secundar unei eritroblastoze fetale, hidropsului non-imun sau nefrozei congenitale, sindromului Hurler și din alte cauze necunoscute. Edemul cu localizare specifică sugerează o malformație congenitală a sistemului limfatic; dacă sunt depistate mai multe astfel de zone la nou-născutul de sex feminin, acesta ar putea fi semnul inițial al sindromului Turner.

#### **Aspectul tegumentelor**

Instabilitatea vasomotorie și insuficiența circulatorie periferică sunt determinate de lividitate purpurie, astfel nou-născutul în timpul plânsului devine mai violaceu și se dezvoltă cianoza mâinilor și picioarelor, mai ales dacă sunt în mediu mai răcoros.

Tegumentele marmorate sunt un alt exemplu al instabilității circulatorii generalizate. O divizare uimitoare a corpului de la cap spre pubis în două jumătăți colorate diferit este cunoscută sub denumirea de arlechin, o stare tranzitorie și inofensivă.

Cianoza marcată poate fi un semn al insuficienței circulatorii sau al anemiei, alternativ, nivelul ridicat de hemoglobină în primele zile și pielea subțire pot produce impresia unei cianoze datorate presiunii parțiale mai mari a oxigenului arterial ( $\text{PaO}_2$ ).

Cianoza localizată este diferențiată de echimoză prin paloarea imediată (cu cianoză) care apare după aplicarea presiunii.

Aceeași manevră ne ajută la depistarea icterului. Paloarea poate fi cauzată de anemie, asfixie, șoc sau edem.

Depistarea precoce a anemiei poate indica transfuzia sangvină materno-fetală, eritroblastoză fetală, un hematom subcapsular, un hematom al ficatului sau splinei, hemoragie subdurală sau transfuzie fetofetală în cazul unei sarcini gemelare.

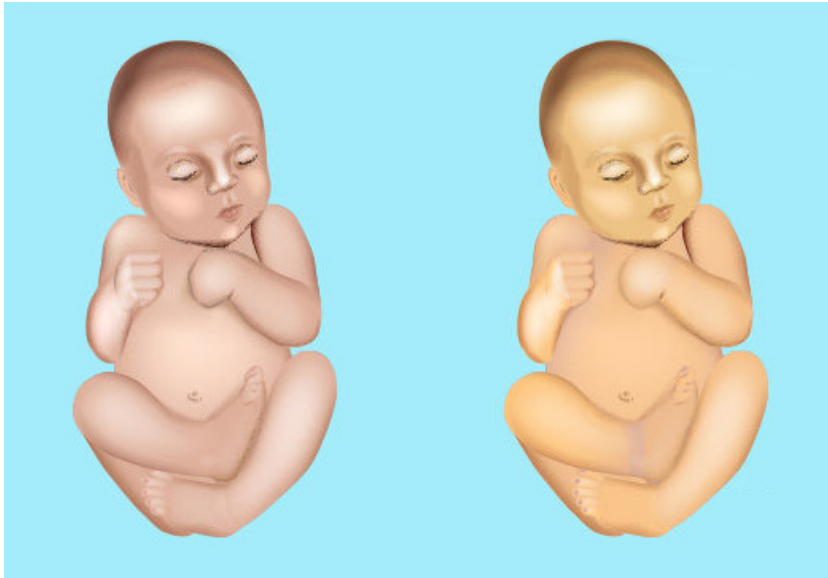
Fără a fi anemici, nou-născuții hiperaturi tind să aibă o piele mai palidă și mai groasă decât nou-născuții la termen sau prematuri.

Pletora este în strânsă legătură cu policitemia.

**Tabelul 2. Culoarea tegumentelor unui nou-născut și stările sau afecțiunile asociate.**

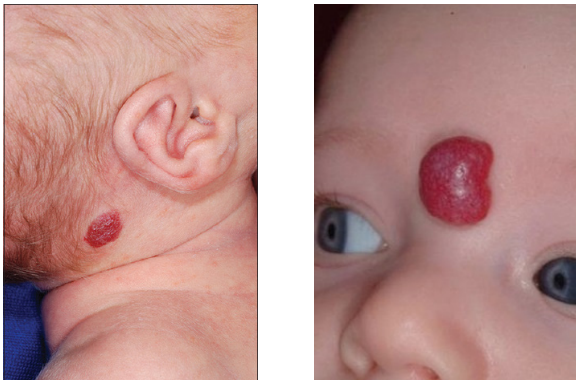
<b>Culoarea tegumentelor</b>	<b>Stări și afecțiuni asociate</b>
<b>Pleoră</b>	Policitemie Supraîncălzire Hiperoxigenare
<b>Icter</b>	<u>Din primele 24 de ore de viață:</u> Incompatibilitate după Rh Incompatibilitate după ABO Sepsis Infecții TORCH <u>După 24 de ore de viață:</u> Incompatibilitate după Rh Incompatibilitate după ABO Sepsis Infecții TORCH Icter neonatal fiziologic Icterul asociat prematurității Icter de resorbție
<b>Paloare</b>	Anemie Postmaturitate Asfixie la naștere Șoc de etiologie diversă Canal arterial patent Eritroblastoză fetală Hematom hepatic subcapsular Hemoragie subdurală Transfuzie materno-fetală, feto-fetală
<b>Cianoză</b>	<b>Acrocianoza</b> – poate fi normală la un nou-născut sănătos în primele ore de viață Hipovolemie <b>Centrală</b> – cardiopatii congenitale sau afecțiuni respiratorii <b>Periferică</b> - methemoglobinemie
<b>Echimoze</b>	Naștere prelungită și/sau asociată cu traumatisme
<b>Colorația de tip arlechin</b>	Hipertensiune pulmonară Coarctăție de aortă
<b>Marmorare</b>	Hipotermie Hipovolemie Sepsis Sindrom Down Sindrom Cornelia deLange Trisomie 13 și 18

**Hemangiomul cavernos** este mai profund și albastrui în cazul unei coagulări diseminate. Peteșii difuze pot fi obser-



**Fig. 2.** Aspect normal al tegumentelor – culoare roză, uniformă. **Fig. 3.** Icterul tegumentelor unui nou-născut.

vate pe părțile prezentate (de obicei, scalp sau față) după un travaliu prelungit. Arii pigmentate albastrii cu contur bine delimitat sunt cunoscute sub denumirea de pete mongoloide și sunt vizibile pe ceafă, spate și în alte zone ale corpului la peste 50% din nou-născuții de rasă neagră, americani nativi și asiatici, ocazional la nou-născuții de rasă albă. Aceste pigmentații nu au semnificație antropologică, în ciuda denumirii lor, și tind să dispară după primul an de viață.



**Fig. 4.** Hemangiome congenitale superficiale.

Vernixul, pielea, și în special cordonul ombilical, pot fi de nuanță maronie dacă lichidul amniotic a fost colorat de meconiu înainte de naștere sau în timpul acesteia.

Pielea prematurilor tinde să fie de culoare roșie și fină la atingere; la copiii extrem de prematuri, pielea pare a fi gelatinoasă și translucidă.

Părul fin, mătășos și imatur, numit **lanugo**, deseori acoperă scalpul și sprâncenele, și poate să acopere și fața bebelușilor prematuri. Lanugo este de obicei schimbat de păr la copiii la termen. Aglomerări de fire de păr pe partea lombosacrată sunt semn al unor patologii precum spina bifida sau o tumoare.

**Unghiile** sunt rudimentare la copiii extrem de prematuri, dar pot obtura pielea deasupra pernuțelor digitale în cazul nou-născuților postmaturi. Nou-născuții postmaturi au o piele descuamată asemănătoare solzilor de pește, care trebuie diferențiată în cazuri rare de ihtioza congenitală.

În cazul multor nou-născuți, pe piele pot apărea papule albe de diferite dimensiuni, cu o bază eritematoasă, cu debut în primele 3 zile de viață. Aceste erupții se numesc **eritem toxic** și persistă timp de o săptămână, conțin eozinofile și de obicei se distribuie pe față, gât, trunchi și extremități. Fragilitatea pielii însoțită de hipermobilitatea articulațiilor este tipică pentru sindromul Ehlers-Danlos și sindromul Marfan.

#### Examinarea craniului

Forma craniului poate fi modificată, în special dacă copilul este primul născut și dacă capul a fost angajat în canalul pelvin mult timp.

Un **cefalohematom** se prezintă ca o masă bine circumscrisă, plină de fluid, care nu traversează liniile de sutură. Cefalohematomul apare la 2-3 zile de viață.

**Hemoragiile subgaleale** pot fi sângerări care determină uneori șocul hipovolemic, cu mortalitate în 20% cazuri. Circumferința capului are valoare clinică pentru a depista dimensiunile craniene mici (microcefalie) sau craniul cu dimensiuni mai mari decât norma (macrocefalie).

Diagnosticul diferențial al microcefaliei se efectuează cu diferite anomalii congenitale și infecții intrauterine sau drept rezultat al consumului de substanțe medicamentoase.

Megalencefalia indică hidrocefalee, acondroplastie, gigantism cerebral, sindrom neurocutanat, dereglări de metabolism, dar poate fi și de origine genetică.

Suturile craniene și dimensiunile fontanelor anterioare și posterioare sunt determinate la palpare digitală. Oasele parietale se suprapun peste cele occipitale și frontale imediat după naștere.

Osificarea prematură a suturilor (**sinostoza craniană**) este identificată printr-o fâșie osoasă care acoperă sutura sagitală și o formă anormală a craniului.

O variație mare în dimensiunea fontanelor poate fi întâlnită la naștere, dacă craniul este mic, fontanela anterioară tinde, de obicei, să se mărească în timpul primelor câteva luni după naștere.

Persistența fontanelei anterioare excesiv de mari (în limitele normale:  $20 \pm 10$  mm) și a fontanelei posterioare au fost asociate cu mai multe tulburări.

Fontanele persistente mici sugerează microcefalie, craniosinostoză sau hipertiroidism congenital; prezența a 3 fontanele sugerează trisomia 21, dar se observă și la prematuri. Zonele moi (**craniotabes**) se găsesc ocazional la nivelul oaselor parietale la vertexul de lângă sutura sagitală; ele sunt mai frecvente la prematuri și la nou-născuții care au fost expuși compresiei uterine. Deși astfel de zone moi sunt de obicei ne semnificative, eventuala lor cauză patologică ar trebui investigată dacă acestea persistă.

Zonele moi din regiunea occipitală sugerează calcifierea neregulată, osteogeneza imperfectă, displazia craniană, craniul lacunar, cretinismul și, ocazional, sindromul Down.

#### **Tulburări care pot fi asociate cu o fontanelă anterioară de dimensiuni mari la naștere:**

- Hipotiroidismul congenital;
- Acondroplazia;
- Sindromul Apert;
- Disostoza cleidocraniană;
- Sindromul de rubeolă congenitală;
- Sindromul Hallermann-Streiff;
- Hidrocefalia;
- Hipospadias;
- Retardul de creștere intrauterină;
- Sindromul Kenny;
- Osteogeneza imperfectă;
- Prematuritatea;
- Picnodisostoza;
- Sindromul Russell-Silver;
- Trisomia 13, 18 și 21;
- Deficiența vitaminei D.

#### **Tulburări care pot fi asociate cu o fontanelă anterioară de dimensiuni mici la naștere:**

- Microcefalie;
- Craniosinostoză;
- Hipertiroidism congenital.

Scalpul cu arii de alopecie sau trofie scăzută este întâlnit în aplazia congenitală de scalp, care se transmite sporadic sau autozomal dominant sau asociată trisomiei 13, deleției cromozomului 4 sau sindromului Johanson-Blizzard. Plagiocefalia deformațională poate fi rezultatul forțelor de poziționare *in utero* și se manifestă printr-o față asimetrică cu deformare a urechii. Poate fi asociată și cu torticolis. Depresiunea craniană

(indentare, fractură, deformare de tip minge de ping-pong) are de obicei debut prenatal și este rezultatul unei presiuni focale prelungite de către osul pelvian matern.

#### **Examinarea feței**

Examenul general al feței se face pentru a exclude dismorfii precum distanța mare sau mică dintre ochi, microftalmia, asimetria facială, filtrum lung și urechile plasate jos, care deseori însoțesc patologii congenitale.

Asimetria feței poate fi cauzată de displazia nervului facial VII sau de afecțiunile mușchilor faciali, sau dacă maxilarul a fost apăsat de umăr în timpul perioadei intrauterine, cu devierea mandibulei de la axa mediană a feței. Asimetria facială este cauzată de hipoplazia nervului facial VII sau absența nucleului facial (sindromul Möbius).

#### **Examinarea ochilor**

Ochii deseori se deschid în mod spontan, dacă nou-născutul este ținut în sus și legănat de dinainte și înapoi. Această manevră rezultă ca reflex al labirintului și vestibular, fiind mai adecvată decât deschiderea forțată a pleoapelor. Hemoragiile conjunctivei și retinei au etiologie benignă.

Hemoragiile retiniene rezultă mai frecvent din aplicarea forcepsului sau după vacuum-extracție. De obicei sunt bilaterale, intraretinale și localizate spre polul interior al ochiului. Reflexele pupilare se întâlnesc începând cu săptămânile 28-30 de gestație. Irisul necesită a fi inspectat pentru a depista coloboma și heterocromia. Corneea  $>1$  cm în diametru la un nou-născut la termen (cu fotofobie) sau opacifierea corneei sunt semne ale glaucomului congenital. Prezența reflexelor roșii bilaterale sugerează absența patologiei catarale sau a altor patologii oculare. Leucoreea (reflexul pupilar alb) indică prezența unei cataracte, tumori, corioretinite, retinopatii de prematuritate sau hiperplazii primare vitroase persistente și necesită o consultație oftalmologică imediată.

#### **Examinarea urechilor**

Foarte rar se determină malformații ale urechilor, unilaterale sau bilaterale. Pliurile pielii preauriculare apar frecvent; dacă sunt pedunculate, pot fi strâns legate la bază, rezultând o cangrenă uscată sau umedă. Membrana timpanică, ușor vizualizată otoscopic prin traiectul scurt și drept al canalul auditiv și în mod normal este de culoare gri.

#### **Examinarea nasului**

Nasul poate fi ușor obstruat de mucusul acumulat în canalul îngust al nărilor.

Narinele nazale trebuie să fie simetrice. Dislocarea nazală a cartilajului din osul vomerian are ca rezultat narine asimetrice.

Anatomic obstrucția pasajelor nazale secundară unei atrezii de coane unilaterale sau bilaterale are drept efect streșul respirator sau dificultăți de respirație.



### Examinarea gurii

– Gura în cele mai multe cazuri nu dispune de dentiție precoce, dar rareori pot fi prezente erupții la naștere sau erupții neonatale (după naștere) ale dinților incisivi de jos sau ale celor plasați medial, aceștia apar primii și înaintea erupției celor deciduali. Se întâlnește în cazul sindromului Iliș-van Creveld, Hallermann-Streiff ș.a. Extracția lor nu este indicată.

– Imediat după naștere trebuie palpat palatul moale și dur, pentru determinarea prealabilă a unei **fisuri labiale sau palatine**.

– Uneori pot exista acumulări temporare de celule epiteliale pe palatul dur, numite **perle (chisturi) Epstein**. Chisturi de retenție cu aspect similar se pot vedea și pe gingii. Ambele tipuri dispar spontan, de obicei în câteva săptămâni de la naștere. Grupuri de foliculi mici, albi sau galbeni sau ulcere pe baze eritematoase pot fi găsite pe stâlpii amigdalelor anterioare, majoritatea îndepărtându-se în a doua sau a treia zi de viață. De etiologie necunoscută, acestea dispar fără tratament în 2-4 zile.

– Nou-născuții nu au salivă activă.

– Limba este relativ mare; frenulul poate fi scurt, dar acestă rareori este un motiv pentru tăierea lui. Dacă există probleme cu alimentația, iar frenulul este scurt, poate fi indicată **frenulectomia** (frenotomia). Frenotomia poate reduce durerea mamelonului matern și poate îmbunătăți calitatea alăptării mai rapid decât orice tratament. Membrana mucoasă sublinguală ocazional formează un pliu proeminent.

– Obrajii sunt proeminenți bilateral și au un aspect extern specific ca urmare a acumulării de grăsime de tip brun. Aceste proeminențe, precum și tuberculul labial de pe buza superioară dispar când suptul încetează.

### Examinarea gâtului

Gâtul unui nou-născut este greu de examinat din cauza arcului scăzut al palatului moale; amigdalele palatine sunt de dimensiuni mici.

Gâtul este aparent de dimensiuni mici. Anomaliile nu sunt frecvente, dar includ gușa, higrom chistic, chisturi de fente ramurale, teratoame, hemangiom și leziuni ale mușchii sternocleidomastoidian care este probabil traumatizat sau cauzat de o poziționare fixă *in utero*, care produce fie un hematom, fie fibroză.

Torticolisul congenital determină întoarcerea capului și feței spre partea afectată. Plagiocefalia, asimetria facială și hemihipoplasia pot progresa dacă nu sunt tratate. Pielea

redundantă sau un pliu suplimentar la un nou-născut de sex feminin sugerează limfedem intrauterin și sindrom Turner. Ambele clavicule trebuie palpate pentru depistarea fracturilor.

### Examinarea cutiei toracice

Este destul de frecvent întâlnită hipertrofia sânilor, iar uneori pot fi prezente secrețiile de lapte. Asimetria, eritemul, indurația și sensibilitatea sugerează mastită sau prezența unui abces al sânelor. Destul de frecvent pot fi întâlnite și mameleloanele supranumerare, mameleloanele inversate sau distanțate.

### Sistemul respirator

Frecvența respiratorie și tipul de respirație diferă în funcție de copil. Frecvența respiratorie trebuie calculată timp de un minut cu copilul aflat în stare de repaus, de preferință copilul trebuie să doarmă. În aceste condiții, frecvența obișnuită pentru nou-născuții la termen este de **30-60 respirații/minut**; la prematuri frecvența este mai mare și fluctuează mai larg.

O frecvență respiratorie în mod constant > 60 respirații/minut care persistă timp de > 1 oră după naștere este o indicație pentru a exclude maladii pulmonare, cardiace sau metabolice (acidoză).

Prematurii pot respira într-un ritm de tip Cheyne-Stokes, cunoscut sub denumirea de respirație cu neregularitate periodică sau completă.

Respirația nou-născutului este aproape în totalitate de tip diafragmatic și toracele se retrage în interior sau invers în dimensiuni atunci când în respirație se implică abdomenul. Dacă copilul este liniștit, relaxat și are o culoare a tegumentelor obișnuită, atunci „respirația paradoxală” nu înseamnă neapărat o ventilație insuficientă.

Pe de altă parte, respirația diminuată cu retracții toracice este o dovadă importantă a sindromului de detresă respiratorie, pneumoniei, anomaliilor sau tulburărilor mecanice ale plămânilor.

Un geamăt slab, persistent sau intermitent, plâns cu strigăt în timpul expirației indică prezența unei patologii cardiopulmonare sau a sepsisului. Când este benign, geamătul dispare la 30-60 de minute după naștere. Participarea aripilor nazale și retracția mușchii intercostali sau a sternului sunt semne frecvente ale patologiei pulmonare.

În mod normal, auscultativ, zgomotele respiratorii sunt bronhoveziculare. Suspiciunea de patologie pulmonară din cauza zgomotelor respiratorii diminuate la ausculție, retracțiilor sau cianozei trebuie verificată întotdeauna cu o radiografie toracică.

**Tabelul 3. Tipuri de efort respirator și afecțiunile asociate.**

Afecțiuni	Tipuri de efort respirator asociate
Afectarea căilor respiratorii inferioare sau a parenchimului pulmonar	Retracții intercostale Retracții sternale Bătăi ale aripilor nazale Tahipnee Grunting Creșterea efortului respirator
Obstrucția căilor respiratorii superioare	Retracții suprasternale Retracții subcostale
Detresă de tip cardiac	Tahipnee fără efort respirator
Depresie de tip neurologic	Efort scăzut în comparație cu necesitățile fiziologice
Detresă de cauză metabolică sau septică	Tahipnee Apnee Letargie Retracții minime

### Sistemul cardiovascular

Variația normală a dimensiunilor și formei toracelui face dificilă estimarea dimensiunilor inimii. Locația inimii trebuie să fie determinată pentru a depista o eventuală dextrocardie.

Frecvența cardiacă este de obicei de 110-140 bătăi/minut în repaus, dar poate varia în mod normal de la 90 bătăi/minut în timpul somnului relaxat la 180 de bătăi/min. în timpul activității.

Fecvența cardiacă mai mare, de tahicardie supraventriculară (> 220 bătăi/min.) poate fi determinată mai bine cu un monitor cardiac sau la electrocardiogramă (ECG) decât la auscultație.

Bebeluşii prematuri au, de obicei, o frecvență cardiacă mai mare în repaus, până la aproximativ 160 bătăi/min., dar pot manifesta un debut brusc de bradicardie sinusală secundară la apnee.

Atât la internare, cât și la externarea din maternitate, frecvența cardiacă și tensiunea arterială a nou-născutului trebuie determinate la extremitățile superioare și inferioare, pentru a detecta coarctația de aortă. Suflurile tranzitorii indică de obicei persistența canalului arterial.

Deși maladiile cardiace congenitale (MCC) pot să nu producă inițial un suflu, la un număr foarte mic de nou-născuți se determină suflul persistent în timpul examenului neonatal de rutină, care ar putea avea la bază malformații subiacente.

Screeningul de rutină pentru MCC critice folosind pulsoximetria se realizează între 24 și 48 de ore de viață. Pulsoximetria cu  $SO_2 \geq 95\%$  la mâna dreaptă sau la fiecare picior și < 3% diferență dintre mâna dreaptă și picior este considerată un test de screening normal. Cei cu  $SO_2 < 95\%$  ar trebui să fie referiți pentru evaluare și posibil pentru ecocardiogramă.

Măsurarea tensiunii arteriale este indicată la evaluarea nou-născuților cu factori de risc și a celor la care se determină o suspiciune la MCC. Metoda oscilometrică este cea mai ușoară și precisă metodă noninvasivă disponibilă. Valorile medii ale TA variază însă în funcție de vârsta gestațională pentru toți nou-născuții; se estimează că TA va crește în primele 72 de ore după naștere.

### Examinarea abdomenului

- Ficatul este de obicei palpabil, uneori până la 2 cm sub marginea rebordului costal. Mai rar poate fi palpat vârful splinei.

- Mărimea și locația aproximativă a fiecărui rinichi pot fi de obicei determinate la palparea profundă.

- Tractul intestinal este lipsit de gaze la naștere. Aerul este înghițit curând după naștere, iar aerul ar trebui să fie în mod normal prezent în rect pe radiografie la vârsta de 24 de ore.

- Peretele abdominal este în mod normal slab (mai ales la prematuri), herniile ombilicale sunt frecvente, în special în rândul sugarilor de rasă neagră.

- Malformațiile vizibile trebuie investigate imediat prin ultrasonografie transabdominală.

- **Patologia renală** este cauzată de mase abdominale anormale, care includ:

- hidronefroza,
- rinichi multichistic-displazic,
- hemoragii suprarenale,
- hidrometrocolpos,
- duplicarea intestinală și de coledoc,
- chisturi ovariene,
- chisturi omentale sau pancreatice,
- mase solide, inclusiv neuroblastomul, nefromul mezoblastic congenital, hepatoblastomul și teratomul.

O masă solidă, cum ar fi hematumul, este cauzată de tromboza venei renale, tabloul clinic evoluând cu hematurie, hipertensiune și trombocitopenie.

Tromboza venelor renale la nou-născuți este asociată cu policitemie, deshidratare, diabet matern, asfixie, sepsis, nefroză și stări hipercoagulabile, cum ar fi deficitul de antitrombină III și deficitul de proteină C.

Distensia abdominală la naștere sau la scurt timp după aceea indică obstrucția sau perforarea tractului gastrointestinal, adesea datorită meconiului; distensia ulterioară sugerează obstrucție intestinală inferioară, sepsis sau peritonită. Defectele peretelui abdominal produc un omfalocel atunci când se produc prin ombilic și gastroschizis atunci când apar lateral față de linia mediană.

Omfalocелеle sunt asociate cu alte anomalii și sindroame, cum ar fi Beckwith-Wiedemann, sarcină gemelară, trisomia 18, meningomiocel și anus imperforat. Omfalita este o inflamație locală acută a țesutului periombilical, care se poate extinde până la peretele abdominal, peritoneu, vena ombilicală, vasele portale sau ficat și poate duce la hipertensiune portală ulterioară.

Cordonul ombilical trebuie să conțină 2 artere și o venă. O singură arteră ombilicală este asociată cu un risc crescut pentru o anomalie renală.

#### **Examinarea organelor genitale externe**

- Organele genitale și glandele mamare răspund în mod normal la transmiterea transplacentară a hormonilor materni, care determină mărirea în volum a sânilor la ambele sexe și proeminența organelor genitale la fete. Aceste manifestări tranzitorii (numite **criza genitală**) nu necesită o intervenție.

- Un himen imperforat sau alte cauze ale obstrucției vaginale pot rezulta în hidrometrocolpos și o formațiune abdominală.

- La termen, un scrot este relativ mare; acesta poate fi foarte mare în hidrocelul tranzitoriu, care se distinge de o

hernie prin palpate și transiluminare sau în cazul unei nașteri în prezență pelvină.

- Testiculele trebuie să fie coborâte în scrot sau ar trebui să fie palpabile în canalele inghinale la nou-născuții la termen. Bebelușii de sex masculin de rasă neagră au de obicei o pigmentare intensă a scrotului înainte ca restul pielii să-și stabilească culoarea permanentă. Scrotul poate fi echimotic datorită unei hemoragii retroperitoneale; acesta poate conține particule de meconiu asociate cu peritonita meconială.

- Prepuțul unui nou-născut de sex masculin este în mod normal strâns și aderent la penis și nu poate fi retras.

- Hipospadia sau epispadia severă indică existența unei anomalii cromozomiale sexuale sau masculinizarea unui nou-născut de sex feminin cu un clitoris mărit în dimensiuni, ca rezultat al sindromului androgenital.

- Ereția penisului este frecventă și nu are o semnificație.
- Majoritatea nou-născuților se urinează în primele 12 ore și aproximativ 95% din nou-născuții la termen au prima emisie de urină în primele 24 de ore.

#### **Examinarea anusului**

Primul scaun meconial apare de obicei în primele 12 ore după naștere; 99% din nou-născuții la termen și 95% dintre prematuri au prima emisie de meconiu în primele 48 de ore de la naștere.

Examenul obiectiv este de obicei suficient pentru diagnosticarea imperforației de anus, pentru a vizualiza dacă orificiul anal este absent sau localizat incorect. Cu toate acestea, dacă există un orificiu prin pielea nou-născutului, uretră sau vagin, astfel încât meconiul poate trece; cu excepția cazului în care se face un examen atent, anusul imperforat nu poate fi suspectat.

Radiografiile abdominale sunt utilizate pentru a confirma obstrucția distală și pentru a determina starea rectului.

La fetițele cu anus imperforat, examinarea atentă a vestibulului trebuie făcută pentru a detecta prezența sau absența deschiderilor separate ale uretrei și vaginului.

Toți nou-născuții cu malformații anorectale necesită evaluarea pentru posibile anomalii asociate-cardiace, renale și ale coloanei vertebrale.

#### **Examinarea extremităților**

Măinile și picioarele trebuie să fie examinate foarte atent, pentru a determina anumite anomalii, cum ar fi polidactilia (degete supranumerare), sindactilia (fuziunea anormală a degetelor) sau semne ale anumitor sindroame, cum ar fi pliu simian (pliu palmar transvers unic, cel mai frecvent asociat sindromului Down).

Articulațiile coxofemorale ale tuturor copiilor trebuie examinate cu manevre specifice (Ortolani și Barlow), pentru a exclude luxațiile congenitale. Acestea se efectuează prin

poziționarea nou-născutului pe spate, cu picioarele în poziție de broscuță și aducerea coapselor în abducție (manevra Ortolani), fie în adducție (manevra Barlow). Prezența unui clacment la reducere și dislocare indică luxația congenitală de șold.

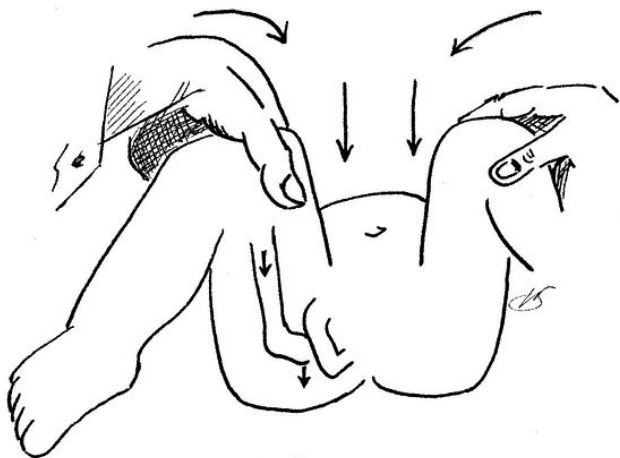


Fig. 5. Manevra Barlow (adducția coapselor).

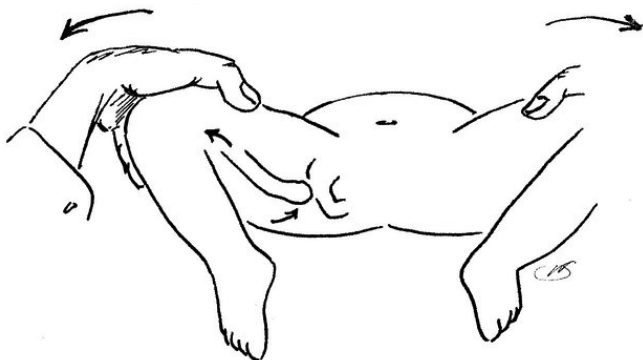


Fig. 6. Manevra Ortolani (abducția coapselor).

### Examenul neurologic

În perioada intrauterină se pot dezvolta diverse boli neuromusculare asociate cu mișcări fetale limitate. Se pot produce deformări poziționale severe și contracturi musculare.

Alte manifestări ale afecțiunilor neuromusculare fetale includ polihidramniosul, eșecul respirației la naștere, hipoplazie, displazie de șold, testicule multiple sau absența acestora, coaste multiple, tulburările congenitale care se manifestă cu hipotonie, hipertonie sau convulsii.

Prematuritatea și imaturitatea afectează răspunsul reflex și tonusul muscular, de aceea vârsta gestațională este un element important în evaluarea neurologică a nou-născutului.

În primele zile de viață, nou-născutul poate prezenta tremurături fine, în special la stimularea externă, în timpul plânșului sau adormirii. Acestea pot fi uneori semne ale hipoglicemiei, ceea ce impune evaluarea nivelului glicemiei. Atunci când însoțesc patologii neurologice, aceste tremurături pot indica o serie de anomalii.

Observarea oricăreia dintre următoarele aspecte la examenul neurologic favorizează stabilirea promptă a unui diagnostic corect:

- Lipsa reactivității/hiporeactivitate;
- Hipotonie;
- Iritabilitate extremă;
- Absența reflexului de clipire la lumină;
- Pupile fixe;
- Opistotonus;
- Tremurături permanente;
- Convulsii.

**Postura nou-născutului** se evaluează prin inspecția în decubit dorsal:

- la termenul de 28 de săptămâni de gestație copilul este complet hipoton,
- la 32 – toate cele 4 membre sunt în extensie,
- la 34 de săptămâni este prezentă poziția de broscuță, tonusul muscular se dezvoltă în membrele inferioare, bine flectate, înaintea membrelor superioare, care pot fi mai puțin active,
- la 40 de săptămâni de gestație cele 4 membre sunt în flexie datorită hipertonusului mușchilor flexori.

Tonusul pasiv este evaluat prin observarea mișcărilor, iar cel activ se studiază punând nou-născutul într-o situație activă și urmărind amplitudinea mișcărilor.

Caracteristică pentru perioada neonatală este prezența **reflexelor arhaice**, care pot fi:

- reflexe de poziție și mișcare (Moro, reflexul tonic al cefei, reflexul de apucare palmară sau plantară, reflexul de pășire, reflexul de atitudine statică),
- reflexe auditive (de clipire, de orientare),
- reflexe optice (reflexul tonic optic),
- reflexe vestibulare (de rotație),
- reflexe alimentare (de supt).

Tabelul 4. Reflexele neonatale și metodele de evaluare.

Reflexele neonatale	Metode de evaluare și răspuns	Alterări
<b>Reflexul de cercetare</b>	La stimularea colțului gurii nou-născutului, acesta întoarce gura în direcția stimulului și o deschide pentru a suga. Prezent la naștere, dispăre la 4-12 luni.	Poate fi slab sau absent la prematur sau nou-născutul afectat neurologic.

<b>Reflexul de sugere</b>	La plasarea mamelonului/degetului în gura nou-născutului, se stimulează suptul automat.	Absent la prematur, la nou-născutul afectat neurologic sau sub influența barbituricelor.
<b>Reflexul de trompă</b>	La apropierea mamelonului/suzetei de gura nou-născutului, acesta întinde buzele	Poate fi absent la prematur sau nou-născutul afectat neurologic.
<b>Reflexul Babkin (palmo-oro-cefalic)</b>	La apăsarea cu policele examinerului pe palma nou-născutului, acesta deschide gura. Se efectuează la fiecare mână separat.	Poate fi slab sau absent în depresie medicamentoasă sau în leziuni neurologice.
<b>Reflexul de apucare</b>	Plasarea unui deget/obiect în palma nou-născutului va determina prinderea acestuia de către nou-născut. Este prezent până la 3-6 luni. Prezent și la nivel plantar, unde poate dura până la 8 luni.	Poate fi absent la prematuri sau în depresie medicamentoasă.
<b>Reflexul Moro</b>	Un stimul brusc, cum ar fi smulgerea bruscă a scutecului de sub nou-născut va induce următorul răspuns: Abducția și extensia brațelor Răspândirea degetelor în evantai Formarea literei C între indice și police Adducția brațelor în îmbrățișare	Persistența acestui reflex după vârsta de 6 luni poate indica prezența unor disfuncții neurologice.
<b>Reflexul de sprijin și mers automat</b>	La menținerea nou-născutului în poziție verticală, sprijinit de axile, acesta va fi lăsat să atingă cu tălpile suprafața mesei și va schița câțiva pași. Provocarea acestuia poate fi dificilă în primele 2-3 zile. Dispare la 3-4 săptămâni.	Poate fi absent la prematurii mai mici de 34 de săptămâni sau cu leziuni neurologice.
<b>Reflexul de apărare</b>	La plasarea nou-născutului pe abdomen, acesta întoarce capul.	Poate fi absent la prematuri sau la copiii cu leziuni neurologice.
<b>Reflexul Galant</b>	La plasarea nou-născutului în poziție laterală sau pe abdomen, se stimulează tegumentele spatelui cu degetele examinerului de-a lungul coloanei vertebrale de jos în sus, iar nou-născutul se arcuiește.	Poate fi absent la prematurii mai mici de 28 de săptămâni sau la copiii cu leziuni neurologice.
<b>Reflexul Bauer</b>	La plasarea nou-născutului pe abdomen în poziție de broscuță, cu mâna examinerului se apasă tălpile. Nou-născutul se împinge și face mișcări de târâre.	Poate fi absent la nou-născuții cu depresie medicamentoasă sau leziuni neurologice.

Deși datele referitoare la termenele de apariție a reflexelor (în săptămâni de gestație), inclusiv de sugere, sunt contradictorii, este importantă cunoașterea acestora cu scop de

apreciere a dezvoltării neurologice și de evaluare a unor eventuale leziuni neurologice.

**Tabelul 5. Evoluția reflexelor neonatale în perioada intranatală și postnatală.**

Reflexele neonatale	Termenele apariției, săptămâni de gestație	Apariție stabilă, săptămâni de gestație	Termenele dispariției, luni de viață
Reflexul de sugere	28	32-34	12

Reflexul de cercetare	28	32-34	3-4
Reflexul de apucare superior	28-32	32	2
Reflexul Moro	28-32	37	6
Reflexul de mers automat	35-36	37	3-4
Reflexul Galant	28	40	3-4

### Îngrijirea nou-născutului în maternitate

Etapele inițiale de îngrijire a nou-născuților după naștere trebuie să asigure căldură, uscare și stimulare tactilă, evaluând simultan efortul respirator, ritmul cardiac și culoarea tegumentelor.

Imediat după naștere, nou-născuții trebuie să fie așezați pe burta mamei, iar clamparea cordonului ombilical se recomandă după 30-60 de secunde, pentru a îmbunătăți circulația sangvină tranzitorie și pentru a crește numărul eritrocitelor circulante, cu scop de prevenire a anemiei neonatale.



Fig. 7. Contactul piele-la-piele dintre mamă și nou-născut.

Aspirarea din cavitatea bucală a secrețiilor cu o pară de aspirație, cu un aspirator sau cu o seringă moale este indicată doar dacă există o cantitate excesivă de secreții în gură. Respirația spontană a nou-născutului nu necesită nicio metodă asistată de ventilare.

Nou-născuții sănătoși care se află într-o stare satisfăcătoare pot rămâne în contact piele-la-piele cu mamele lor pentru legătură imediată și alăptare, iar cei care nu reușesc să inițieze sau să susțină efortul respirator după stimulare, cu o frecvență cardiacă <100 bătăi/min. și cei cu cianoză centrală persistentă necesită măsuri de resuscitare și monitorizare promptă.

Scorul Apgar nu trebuie utilizat pentru a determina nevoia de resuscitare sau pentru ghidarea etapelor de resuscitare. Cu toate acestea, schimbările în scorul Apgar la etapele secvențiale de după naștere pot reflecta starea copilului și răspunsul la manevrele de resuscitare.

Dacă scorul de la 5 minute de viață rămâne <7, evaluări suplimentare ale scorului sunt necesare la fiecare 5 minute până la 20 de minute de viață.

Stresul fetal, inclusiv prematuritatea și medicamentele administrate mamei în timpul sarcinii, munca în timpul sarcinii sunt factori care influențează scorul Apgar.

Tabelul 6. Factori care influențează scorul Apgar.

Rezultate fals-pozitive: stări fără acidoză fetală sau hipoxie; scor Apgar scăzut	Rezultate fals-negative: stări cu acidoză fetală, scor Apgar normal
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prematuritatea</li> <li>- Administrarea preparatelor analgezice, narcotice, sedative</li> <li>- Sulfatul de magneziu</li> <li>- Traumatismul cerebral</li> <li>- Miopatie congenitală</li> <li>- Neuropatie congenitală</li> <li>- Traumatisme ale măduvei spinării</li> <li>- Anomalii ale sistemului nervos central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalii pulmonare</li> <li>- Hernie diafragmatică</li> <li>- Obstrucția căilor aeriene (atrezia coanelor nazale)</li> <li>- Pneumonia congenitală</li> <li>- Sepsisul</li> <li>- Episoade anterioare de asfixie fetală</li> <li>- Hemoragia-hipovolemia</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidoză maternă</li> <li>- Niveluri ridicate de catecolamină fetală</li> <li>- Unii nou-născuți la termen</li> </ul>

Indiferent de etiologie, scorul Apgar mic datorat asfixiei fetale, imaturității, depresiei sistemului nervos central sau obstrucției căilor respiratorii sunt indicatori nemijlociți că acest copil are nevoie imediată de resuscitare.

Nou-născuții sunt expuși riscului de pierdere de căldură și hipotermie din mai multe motive. În raport cu greutatea corporală, suprafața corpului unui nou-născut este de aproximativ 3 ori mai mare decât a unui adult.

Generarea căldurii corporale depinde în mare măsură de greutatea corporală, dar pierderea de căldură depinde de suprafața corpului.

La nou-născuții cu greutate scăzută la naștere și cei prematuri, stratul izolant de țesut adipos subcutanat este subdezvoltat. Rata de pierdere de căldură estimată la un nou-născut este de aproximativ 4 ori mai mare decât la un adult. În condițiile obișnuite ale camerei, la 20-25°C, temperatura pielii unui nou-născut scade cu aproximativ 0,3°C/min.

Pierderea de căldură are loc prin 4 mecanisme: convecția energiei termice spre aerul mai răcoros din jur, conducerea căldurii către materialele mai reci care intră în contact cu corpul, radiația de căldură de la nou-născut la alte obiecte răcoase din apropiere și evaporarea apei prin intermediul pielii și a plămânilor.

Din cauza efortului de a compensa pierderile de căldură la nou-născuții expuși la frig se pot dezvolta:

- acidoza metabolică,
- hipoxemia,
- hipoglicemia și
- creșterea excreției renale de apă și electroliți.

Producția de căldură este accelerată prin creșterea ratei metabolice și a consumului de oxigen în parte prin eliberare de norepinefrină, care are drept rezultat termogeneza. În plus, activitatea musculară a nou-născutului poate crește.

Copiii hipoglicemici sau hipoxici nu își pot crește consumul de oxigen atunci când sunt expuși unui mediu rece și temperatura centrală a acestora scade.

După travaliu și nașterea vaginală, mulți nou-născuți manifestă o ușoară acidoză metabolică, care se poate compensa prin hiperventilare, un răspuns care este mai dificil de executat pentru nou-născuții cu nervi centrali în depresie sistemică a SNC (asfixie). Prin urmare, pentru a reduce pierderile de căldură, este de dorit ca nou-născuții să fie uscați și fie înfășurați în scutece, fie poziționați în contact direct cu mama sau sub încălzitoare cu surse radiante.

Contactul piele-la-piele cu mama este metoda optimă pentru menținerea temperaturii la nou-născutul stabil. Deoarece efectuarea măsurilor de resuscitare la un copil acoperit sau unul poziționat într-un incubator este foarte dificilă,

o sursă de căldură radiantă trebuie utilizată pentru încălzirea copilului în timpul resuscitării.



**Fig. 8.** Masă de examinare a nou-născuților cu sursă de căldură radiantă.

Îngrijirea aseptică a pielii și a cordonului ombilical al nou-născutului

Personalul spitalului trebuie să utilizeze soluții pe bază de alcool sau clorhexidină sau săpunuri antiseptice conținând iodofor pentru spălarea de rutină a mâinilor înainte de îngrijirea fiecărui nou-născut. Inițial mâinile trebuie spălate timp de 2 minute până la cot, apoi timp de 15-30 secunde încă o spălare ulterioară.

Îndepărtarea atentă a lichidului amniotic și a sângelui de pe pielea bebelușului la scurt timp după naștere poate reduce riscul de infecție cu agenți transportați de sânge. Pentru prima baie a nou-născutului, întreaga piele și cordonul ombilical trebuie curățate cu apă caldă sau o soluție ușoară de săpun și clătită cu apă pentru a reduce incidența colonizării pielii și regiunii periombilicale cu bacterii patogene și pentru a preveni complicațiile infecțioase ulterioare.

Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, ștergerea nou-născutului ar trebui să fie amânată până la 24 de ore de viață, pentru a permite adaptarea deplină la viața extrauterină, cu accent pe legătura mamă-copil și alăptarea precoce. Pentru a evita pierderea de căldură, copilul trebuie apoi uscat și învelit în scutece curate.

*Staphylococcus aureus* rămâne cea mai frecventă bacterie patogenă ce colonizează bontul ombilical, deși pot fi implicați și alți agenți patogeni, cum ar fi: streptococi de grupul Ași B, bacili Gram-negativi.

Pot fi prezente și bacterii patogene ce derivă din canalul de naștere al mamei sau din diverse surse bacteriene, inclusiv mâinile nesterile ale personalului care participă la naștere.

Clorhexidina topică pentru prelucrarea cordonului ombilical este indicată în cazul copiilor născuți în afara maternităților sau din mediul extraspitalicesc, cât și pentru cei născuți în comunități cu resurse financiare reduse, cu valori sporite de mortalitate neonatală.



**Fig. 9.** Bont ombilical fixat cu clemă ombilicală de unică folosință.

Cu toate acestea, în țările dezvoltate, incidența omfalitei este foarte scăzută și decurge fără complicații severe, astfel îngrijirea bontului uscat este recomandată fără aplicarea substanțelor topice precum alcoolul sau clorhexidina. Îngrijirea bontului ombilical presupune expunerea acestuia la aer sau acoperirea ușoară, curățându-l cu apă și săpun dacă devine murdar.

Colonizarea și infectarea nou-născuților cu microorganismele potențial patogene poate fi, de asemenea, redusă prin contactul permanent al nou-născutului cu mama, care creează un mediu propice pentru colonizare cu bacterii mai puțin patogene dobândite din flora mamei.

Vernix cazeosa se curăță în mod spontan în 2-3 zile, o mare parte aderând la îmbrăcăminte, care ar trebui complet schimbată zilnic. Scutecul ar trebui să fie verificat înainte de hrănire și după aceasta și oricând copilul plânge; acesta trebuie schimbat ori de câte ori este umed sau murdar. Zona perineală poate fi curățată cu șervețele pentru copii sau cu săpun și apă caldă. Meconiul sau materiile fecale trebuie curățate de pe fese cu bumbac steril umezit cu apă sterilă. Prepuțul unui băiețel nu trebuie niciodată retras.



**Fig. 10.** Tegumentele unui nou-născut acoperite cu vernix cazeosa.

### Măsurile de profilaxie și screening neonatal

Evaluarea nou-născutului și monitorizarea semnelor vitale pot varia în funcție de starea copilului, în linii generale aceasta are loc în primele 2 ore după naștere.

- Temperatura nou-născutului trebuie să fie măsurată axilar și trebuie să se încadreze într-un interval normal de 36,5-37,4°C.

- Copilul se cântărește imediat după naștere și zilnic.

- Ochii tuturor nou-născuților, inclusiv ai celor născuți prin operație cezariană, trebuie protejați împotriva unei oftalmii neonatale gonococice prin aplicarea unei fâșii de 1 cm de unguent cu eritromicină (0,5%) sau tetraciclină (1,0%) oftalmic steril în fiecare sac conjunctival inferior. Această procedură poate fi întârziată în cazul copiilor ce necesită reanimare, dar odată aplicate, picăturile nu trebuie să fie spălate. O soluție de 1% de azotat de argint este o altă alternativă acceptabilă, dar poate duce la o conjunctivită chimică tranzitorie în 10-20% din cazuri.

- Deși hemoragia la nou-născuți poate fi un rezultat al altor factori decât deficiența de vitamina K, tuturor nou-născuților li se recomandă o injecție intramusculară de 0,5-1 mg de vitamina K<sub>1</sub> (fitomenadionă), pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.

- Este recomandată imunizarea împotriva hepatitei B înainte de externarea din maternitate pentru toți nou-născuții, indiferent de prezența hepatitei la mamă.

- În diferite regiuni ale lumii, inclusiv în Republica Moldova, în primele zile de viață – din a 2-a până în a 5-a – se administrează și vaccinul BCG, pentru a preveni infecțiile cu meningită tuberculoasă și tuberculoza diseminată. Aceste forme de tuberculoză prezintă un risc mai mare pentru copiii nou-născuți și chiar pentru primii ani de viață ai copilului.

Screeningul neonatal este necesar pentru diverse afecțiuni genetice, metabolice, hematologice și tulburări endocrine. Cele mai frecvente tulburări identificate (și incidența acestora) includ hipotiroidismul (52/100.000 de nașteri), fibroza chistică (30/100.000), hemoglobinopatiile (26/100.000),



deficiență de AcilCoA dehidrogenază (6/100.000), galactozemia (5/100.000), fenilcetonuria (5/100.000) și hiperplazia suprarenalelor (5/100.000).

Pentru a fi eficiente în identificarea la timp și în gestionarea promptă a tratamentelor, programele de screening trebuie să includă nu doar teste de laborator de înaltă calitate, dar și monitorizarea nou-născuților cu rezultate anormale ale testelor; educație, consiliere și sprijin psihologic pentru familii; precum și direcționarea promptă a nou-născuților identificați pentru diagnostic cert și tratament adecvat.

Insuficiența auditivă, o morbiditate gravă care afectează dezvoltarea vorbirii și limbajului, poate fi depistată la 2/1.000 de nașteri și, în general, afectează 5/1.000 de nașteri. Screeningul universal al nou-născuților este recomandat pentru a asigura detectarea precoce a deficiențelor de auz și intervenția adecvată, în timp util. Părinții nou-născuților care nu trec screeningul trebuie consiliați cu privire la importanța rezultatelor screeningului, consolidarea necesității confirmării audiologice rapide și accentuarea potențialului de dezvoltare normală a limbajului cu intervenție promptă.

Screeningul universal în ce privește oximetria pulsului asigură detectarea precoce a afecțiunilor cardiace congenitale cianotice ductal-dependente.

Screeningul universal pentru hiperbilirubinemie ar trebui să includă evaluarea la toți nou-născuții, cu măsurarea nivelului seric al bilirubinei înainte de externarea la domiciliu.

Screeningul universal pentru displazia congenitală de șold se face prin examenul fizic cu manevra Ortolani (senzație de reducere a șoldului dislocat) și manevra Barlow (șoldul instabil care se dislocă din acetabul).

Screeningul pentru hipoglicemie este bazat pe risc și ar trebui să fie efectuat la nou-născuții care sunt mici pentru vârsta gestațională, mari pentru vârsta gestațională, născuți de la mame diabetice, prematuri sau simptomatici.

În cazul anamnezei de corioamnionită maternă, se recomandă screeningul de laborator pentru sepsis, inclusiv o hemoleucogramă de rutină și cel puțin 48 de ore de terapie cu antibiotice cu spectru larg de acțiune. Cu toate acestea, există o incidență scăzută a sepsisului la nou-născuții sănătoși născuți la termen.

**Tabelul 7. Criterii pentru externarea la domiciliu a unui nou-născut sănătos la termen**  
(copii născuți la termenul de 37-42 de săptămâni de gestație, din sarcină, travaliu și naștere fără complicații).

<p><b>Criterii generale:</b></p> <p>Semne vitale normale, incluzând frecvența respiratorie &lt;60 respirații/min.; Temperatura axilară între 36,5°C-37,4°C pe masa radiantă</p> <p>Examenul fizic nu relevă anomalii care necesită spitalizare continuă</p> <p>Micțiuni regulate, cel puțin 1 scaun prezent de la naștere</p> <p>Cel puțin 2 alimentări cu succes</p> <p>Fără sângerare excesivă la 2 ore după proceduri invazive (după caz)</p>
<p><b>Criterii de laborator și alte teste:</b></p> <p>Testarea mamei pentru sifilis, antigenul de suprafață al hepatitei B și statutul HIV</p> <p>Vaccinul împotriva hepatitei B și tuberculozei a fost administrat nou-născutului</p> <p>Vaccinarea mamei contra tetanosului și difteriei</p> <p>Efectuarea profilaxiei bolii hemoragice neonatale cu vitamina K<sub>1</sub></p> <p>Profilaxia gonoblenoreei a fost efectuată</p> <p>Vaccinarea mamei împotriva gripei în timpul sezonului gripal</p> <p>Evaluarea și monitorizarea sepsisului în baza factorilor de risc matern, inclusiv a colonizării cu SGB</p> <p>Testul Coombs și grupa de sânge, dacă sunt indicate clinic</p> <p>Screening metabolic al nou-născutului</p> <p>Screening audiologic</p> <p>Screening pentru hipoglicemie în baza factorilor de risc pentru nou-născuți</p> <p>Screening prin pulsoximetrie</p> <p>Screening pentru hiperbilirubinemie, cu tratament și supraveghere, după cum este recomandat în baza severității icterului</p>

**Criterii sociale:**

Dovada cunoștințelor, abilităților și încrederii părinților în îngrijirea copilului la domiciliu cu privire la: alimentație, materii fecale și urină cu aspect normal, îngrijirea pielii și a organelor genitale, determinarea stărilor patologice (icter, deficit alimentar, letargie, febră etc.)

Siguranța nou-născutului (scaunul în mașină, poziția de somn supină pe spate etc.)

Disponibilitatea asistentei medicale și a medicului de familie (supravegherea medicului)

*Evaluarea factorilor de risc familial, de mediu și social:*

Abuz de substanțe

Istoric de abuzuri asupra copiilor

Afecțiuni neurologice și psihiatrice

Mama adolescentă

Lipsa de adăpost

Bariere pentru monitorizarea și asistența medicală ulterioară

**Supravegherea nou-născutului la domiciliu**

După externarea din maternitate, personalul medical, mama sau un alt membru al familiei trebuie să anunțe specialiștii centrului medicilor de familie sau ai centrului de sănătate/oficiului medicului de familie despre venirea copilului nou-născut la domiciliu.

De regulă, medicul de familie sau asistenta medicului de familie trebuie să viziteze nou-născutul la domiciliu după externare, conform schemei:

în primele trei zile după externarea din maternitate,

în ziua a 14-a de viață,

la 1 lună de viață.

De asemenea, asistenta medicală a medicului de familie trebuie să viziteze copilul în fiecare săptămână pe parcursul primei luni de viață.

Ulterior, mama împreună cu nou-născutul vor vizita medicul de familie la instituția medicală pentru a monitoriza dezvoltarea lui fizică (prin antropometrie), dezvoltarea psihomotorie, se va efectua depistarea precoce a unor devieri morfofuncționale, maladii și sindroame și vor fi administrate vaccinurile conform Calendarului Național de Vaccinare.

**SEMILOGIA AFECȚIUNILOR ÎN PERIOADA NOU-NĂSCUTULUI**

O varietate de afecțiuni ale nou-născutului au originea *in utero*, în timpul nașterii sau în perioada postnatală imediată. Aceste tulburări pot fi cauzate de prematuritate, malformații congenitale, dereglarea structurii cromozomilor sau boli dobândite. Depistarea patologiei la nou-născuți necesită cunoașterea fiziopatologiei relevante și evaluarea semnelor, simptomelor clinice nespecifice.

**Mișcări anormale**

**Convulsiile neonatale** prezintă, de obicei, o tulburare a sistemului nervos central (SNC), cum ar fi encefalopatia hipoxică-ischemică (EPHI), hemoragie intracraniană, accident vascular cerebral, anomalii cerebrale, hemoragie subdurală sau meningită. La nou-născuți convulsiile pot fi, de asemenea, un rezultat al hipocalcemiei, hipoglicemiei, crizelor familiale benigne sau, rareori, dependente de piridoxină, hiponatremie, hipernatremie, erori înnăscute de metabolism.

Convulsiile la nou-născuții prematuri sunt adesea subtile și asociate cu mișcările anormale oculare (mișcări oscilatorii sau neregulate oculare, deschideri repetate ale ochilor, devieri episodice sau nesuținute oculare, plafonare episodică, privire fixă, clipit) sau mișcările orale (masticăție, deglutiție, supt, mișcări repetitive ale limbii, protruzia limbii); componența motorie este adesea de extensie tonică a membrelor, gâtului și trunchiului.

Fenomenele autonome includ hipertensiunea și tahicardia. Copiii pot manifesta mișcări focale / multifocale, clonice / mioclonice, dar pot avea și manifestări mai subtile ale activității convulsive.

**Apneea** apare ca prima manifestare a activității convulsive, în special la un copil prematur. Crizele pot afecta negativ rezultatul neurodezvoltării ulterioare și pot predispuce sugarul la convulsii după perioada neonatală.

Rezultatele electroencefalografice ale crizelor pot apărea fără manifestări clinice, în special la nou-născuții prematuri. Dacă se suspectă convulsia, EEG integrată de amplitudine continuă sau, mai exact, pe termen lung monitorizarea EEG prin video va îmbunătăți depistarea crizelor subtile, electrografice, dar și a celor fără manifestare clinică. Multe medicamente utilizate pentru tratarea crizelor au efecte secundare importante și eficacitate limitată, dar dovezile actuale sugerează că beneficiile tratării crizelor depășesc riscurile.

Crizele trebuie să fie diferențiate de **nervozitate**, definită ca tremor recurent, care poate fi prezent la nou-născuții sănătoși, la copii de la mame cu diabet zaharat, la cei care au manifestat asfixie la naștere sau abuz de medicamente și la cei care au manifestat policitemie. Un examinator poate stopa tremurăturile ținând extremitatea copilului; nervozitatea depinde adesea de stimulii senzoriali și apare atunci când copilul este activ, și nu este asociat cu mișcări anormale ale ochilor.

Tremorul este adesea mai rapid, cu o amplitudine mai mică decât cea a crizelor tonico-clonice.

După asfixie severă la naștere, copiii pot prezenta **automatismele motorii** caracterizate prin mișcări precum tremorul bărbiei, activități rotative ale membrilor (de pedalare, înot), postură tonică sau mioclonii. Aceste activități motorii nu sunt de obicei însoțite de descărcări EEG sincronizate în timp, nu au semnificația activității epileptice corticale, răspund slab la terapia anticonvulsivantă și sunt asociate cu un prognostic slab. Aceste automatisme pot reprezenta o depresie corticală care produce un fenomen de eliberare a creierului sau convulsii subcorticale.

Incapacitatea de a mișca o extremitate (**pseudoparalizie**) sugerează fractură, dislocare sau leziuni ale nervilor, de multe ori după o naștere traumatică. Este, de asemenea, prezentă în artrita septică, osteomielită și alte infecții care provoacă durere la mișcarea părții afectate.

#### Alterarea statusului mental

**Letargia** poate fi o manifestare de infecție, asfixie, hipoglicemie, hipercapnie, sedare din analgezia maternă sau anestezie, un defect cerebral sau orice boală severă, inclusiv o eroare înăscută de metabolism.

La scurt timp după naștere, letargia este cel mai probabil cauzată de medicamente materne (opioide, magneziu, anestezie generală) sau EPHI severă. Apariția letargiei după a doua zi trebuie să sugereze infecție sau o eroare înăscută de metabolism, care se manifestă prin hiperamonemie, acidoză sau hipoglicemie. Letargia cu vărsături sugerează o presiune intracraniană crescută sau o eroare înăscută a metabolismului.

**Iritabilitatea** poate fi un semn de disconfort care însoțește afecțiunile intraabdominale, iritațiile meningeale, întreruperea medicamentelor, infecțiile congenitale, glaucomul, trauma sau orice afecțiune care produce durere. Trebuie să fie diferențiată de comportamentul normal de plâns asociat cu foame sau de stimuli de mediu benigni.

**Hiperactivitatea**, mai ales la un copil prematur, poate fi un semn de hipoxie, pneumotorax, emfizem, hipoglicemie, hipocalcemie, afectarea SNC, întreruperea administrării medicamentului, tirototoxică neonatală, bronhospasm, reflux esofagian sau disconfort de la un mediu rece.

**Refuzul alimentației** este un semn important al nou-născuților bolnavi și dictează efectuarea unor investigații minuțioase privind infecțiile SNC (creier sau coloană vertebrală), tulburările sistemului nervos periferic, eroarea înăscută de metabolism, obstrucția intestinală și alte afecțiuni anormale.

**Apneea.** Perioadele de apnee, în special la nou-născuții prematuri, pot fi atribuite multor cauze subiacente diferite. Când apneea reapare sau când intervalele sunt > 20 sec. sau sunt asociate cu cianoza sau bradicardia, necesită evaluare imediată de diagnostic, pentru a depista cauza principală.

**Anomalii congenitale.** Anomaliile congenitale sunt o cauză majoră de naștere a copiilor decedați intrauterin în multiple țări înalt dezvoltate și este principala cauză de mortalitate neonatală.

În plus, anomaliile congenitale sunt o cauză majoră a patologiilor acute și a morbidității pe termen lung. Recunoașterea timpurie a anomaliilor fetale *in utero* este importantă pentru a planifica nașterea și îngrijirea neonatală ulterioară. Unele malformații, inclusiv patologii cardiace congenitale, fistula traheoesofagiană, hernia diafragmatică, atrezia coanală și obstrucția intestinală, au nevoie de asistență medicală/terapie chirurgicală pentru supraviețuirea postnatală. Părinții se simt anxioși și vinovați de existența unei anomalii congenitale și necesită consiliere atentă.

**Tabelul 8. Anomalii congenitale care pun viața în pericol.**

Anomalii	Manifestări clinice
Atrezia coanală	Detresă respiratorie; tubul nazogastric nu poate fi trecut prin narine. Suspiciune de colobom al ochiului, anomalii ale inimii, atrezie coanală, retard, anomalii genitale și ale urechii.
Sindromul Pierre Robin, Sindromul tickler	Micrognatie, palatoschizis, obstrucția căilor respiratorii.
Hernia diafragmală	Abdomen scafoid, sunete intestinale prezente în torace, detresă respiratorie.

Fistula traheoesofagiană	Polihidramnios, pneumonia de aspirație, salivă excesivă; tubul nazogastric nu poate fi introdus în stomac. Sindromul VATER (defecte vertebrale, anus imperforat, fistula traheoesofagiană, displazie radială și renală).
Obstrucție intestinală: volvulus, atrezia duodenală, atrezia ileonului	Polihidramnios, vomă cu bilă, distensie abdominală, Trisomia 21, fibroză chistică sau consumul de cocaină.
Gastroschisis, omfalocel	Polihidramnios, obstrucție intestinală.
Agenesia renală, sindromul Potter	Oligohidramnios, anurie, hipoplazie pulmonară, pneumotorax.
Defecte ale tubului neuronal: anencefalia, meningomielocel	Polihidramnios, creșterea $\alpha$ -fetoproteinei, scăderea activității fetale.
Anomalii congenitale ale cordului ductal dependente	Cianoză, hipotensiune arterială, suflu.

**Cianoza**

**Cianoza centrală** generează un diagnostic diferențial larg care cuprinde afecțiuni respiratorii, cardiace, ale SNC, infecțioase, hematologice și metabolice. De obicei, 5 g/dL de oxihemoglobină trebuie să fie prezente în sânge pentru ca cianoza centrală să se manifeste clinic. Dacă insuficiența respiratorie este cauzată de afecțiune pulmonară, respirația este rapidă, cu accentuarea acesteia. Dacă sunt determinate depri-marea SNC, respirațiile tind să fie neregulate și slabe și sunt adesea lente. Cianoza neînsoțită de semne evidente de dificultate respiratorie sugerează patologii congenitale cianotice

ale cordului sau methemoglobinemie. Cu toate acestea, cianoza rezultată în urma unei boli cardiace congenitale poate fi dificil de distins clinic de cianoza cauzată de boli respiratorii. Episoadele de cianoză pot fi, de asemenea, semnul inițial de hipoglicemie, bacteriemie, meningită, șoc sau hipertensiune pulmonară.

**Acrocianoza periferică** este frecventă la nou-născuți și reprezintă congestie venoasă periferică asociată cu un control imatur al periferiei vasculare. Aceasta nu justifică, de obicei, îngrijorarea, cu excepția cazului în care este însoțită de perfuzie deficitară.

**Tabelul 9. Diagnosticul diferențial al cianozei la nou-născuți.**

<p><b>Hipoventilație la nivelul sistemului nervos central sau periferic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asfixie la naștere</li> <li>- Hipertensiune intracraniană, hemoragie</li> <li>- Supraveghere (directă sau pe cale maternă)</li> <li>- Paralizia diafragmei</li> <li>- Boli neuromusculare</li> <li>- Convulsii</li> </ul>	<p><b>Boli respiratorii</b></p> <p><b>Căile respiratorii</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrezia / stenoza choanală</li> <li>- Sindromul Pierre Robin</li> <li>- Obstrucție intrinsecă a căilor respiratorii (stenoză laringiană/ bronșică/ traheală)</li> <li>- Obstrucție extrinsecă a căilor respiratorii (chist bronhogenic, chist dublu, compresie vasculară)</li> </ul> <p><b>Șunt cardiac dreapta - stânga</b></p>
<p><b>Plămâni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrom de detresă respiratorie</li> <li>- Tahipnee tranzitorie</li> <li>- Aspirație de meconiu</li> <li>- Pneumonie (sepsis)</li> <li>- Pneumotorax</li> <li>- Hernie diafragmatică congenitală</li> <li>- Hipoplazie pulmonară</li> </ul>	<p><b>Conexiuni anormale (fluxul sangvin pulmonar normal sau crescut)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transpoziția vaselor mari</li> <li>- Revenire venoasă pulmonară</li> <li>- Truncus arteriosus</li> <li>- Hipoplazia inimii stângi</li> <li>- Atrezie ventriculară unică sau tricuspida cu defect septal ventricular mare, fără stenoză pulmonică</li> </ul>

<p><b>Fluxul sangvin pulmonar obstrucționat (Scăderea fluxului sangvin pulmonar)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrezie pulmonară cu sept ventricular intact</li> <li>- Tetralogia Fallot</li> <li>- Stenoză pulmonară critică cu foramen ovale persistent sau defect septal atrial</li> <li>- Atrezia tricuspidiană</li> <li>- Ventricul unic cu stenoză pulmonară</li> <li>- Patologia Epstein cu malformația valvei tricuspide</li> <li>- Circulația fetală persistentă (hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului)</li> </ul>	<p><b>Methemoglobinemie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Congenitală (hemoglobină M, deficit de methemoglobină reductază)</li> <li>- Dobândită (nitrați, nitriți)</li> <li>- O<sub>2</sub> inadecvat sau mai puțin O<sub>2</sub> eliberat decât se aștepta (rare)</li> <li>- Deconectarea administrării de O<sub>2</sub> prin canula nazală</li> <li>- Conectarea aerului mai degrabă decât O<sub>2</sub>, la un ventilator mecanic</li> </ul>
<p><b>Fals/ artificial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artefact maxim (contact slab între sondă și piele, căutare slabă a pulsului)</li> <li>- Artefact gazos arterial (contaminare cu sânge venos)</li> </ul>	<p><b>Alte informații</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglicemie</li> <li>- Sindrom adrenogenital</li> <li>- Policitemie</li> <li>- Pierderea de sânge</li> </ul>

### Dereglări gastrointestinale

**Vomele** în prima zi de viață pot sugera obstrucție la nivelul superior al tractului digestiv, boala metabolică sau creșterea presiunii intracraniene și trebuie distinse de refluxul benign. **Distensia abdominală** cu vărsături, de obicei, un semn de obstrucție intestinală sau o formațiune intraabdominală, pot fi, de asemenea, observate la copiii cu enterită, enterocolită necrozantă (EUN), perforație intestinală izolată, ileus care însoțește sepsisul, detresa respiratorie, ascita sau hipokaliemia. Studiile imagistice sunt indicate în cazul suspectării obstrucției. Obstrucția intestinală proximală apare adesea cu un examen fizic normal, în timp ce obstrucția distală va fi probabil însoțită de distensie. Voma este un simptom nespecific al unei boli, cum ar fi septicemia cu distensie abdominală asociată și ileus. Este o manifestare comună a supraalimentării, a tehnicii neexperimentate de alimentare sau a refluxului normal. Rareori, vărsăturile sunt determinate de stenoză pilorică, alergii la lapte matern, ulcer duodenal, ulcer de stres, o eroare innăscută metabolismului (hiperamoniemie, acidoză metabolică) sau insuficiență corticosuprarenală. Voma care conține sânge închis este, de obicei, semnul unei boli grave; ar trebui, de asemenea, luată în considerare posibilitatea benignă de înghițire a sângelui matern asociat cu procesul de livrare. Analiza hemoglobinei materne vs hemoglobina fetală pot ajuta la diferențiere.

**Diareea** poate fi un simptom al supraalimentării (în special densitatea calorică ridicată), gastroenteritei acute, sindroame congenitale cu diaree sau malabsorbție, sau poate fi un simptom nespecific al infecției. Diareea trebuie diferențiată de scaun normal, moale, galben, observat de obicei la copiii alăptați. Diareea poate apărea în condiții însoțite de circulație

compromisă a unei părți a tractului intestinal sau genital, cum ar fi tromboza mezenterică, EUN, hernie strangulată, invaginație și torsiune a ovarului sau testiculului.

### Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială la copii implică șocul hipovolemic (hemoragie), sindromul de răspuns inflamator sistemic (sepsis bacterian, infecție intrauterină, EUN), disfuncție cardiacă (sindromul hipoplaziei inimii stângi, miocardita, asfizia, anomalia arterelor coronariene), pneumotoraxul, pneumopericardium, revărsatul pericardic sau tulburările metabolice (hipoglicemie, insuficiență suprarenală).

Hipotensiunea arterială este o problemă frecventă la nou-născuții prematuri și poate fi, de asemenea, cauzată de oricare dintre problemele observate la un copil la termen. Unii copii extrem de mici pot să nu răspundă la administrarea volum-expanderilor sau agenților inotropi, dar pot reacționa pozitiv la administrarea hidrocortizonului intravenos. Debutul brusc al hipotensiunii arteriale poate apărea la un copil cu suspiciune la pneumotorax, hemoragie intraventriculară sau hematom hepatic subcapsular.

Strategiile utilizate pentru susținerea tensiunii arteriale includ expansiunea volemică (cu sol. NaCl 0,9% 10 ml/kg sau Albumină de 5-10%), vasopresoare (dopamină, dobutamină, epinefrină, norepinefrină, vasopresină) sau corticosteroizi (hidrocortizon).

### Icterul

Icterul apărut în timpul primelor 24 de ore de viață necesită o evaluare a diagnosticului și trebuie considerat patologic. De asemenea, trebuie luate în considerare septicemia și infecțiile intrauterine sau perinatale, cum ar fi sifilisul, citomegalovirusul și toxoplasmoza, precum și hemocromatoza

neonatală, în special la sugarii cu o creștere a valorii bilirubinei directe. Evaluarea imediată include obținerea bilirubinei totale și directe și confirmarea faptului că valorile crescute indică valoarea albuminei, tipul de sânge pentru sugari și timpul Coombs, numărul complet de celule sangvine și numărul reticulocitelor. În cazul testului Coombs pozitiv, trebuie luată în considerare administrarea intravenoasă de imunoglobulină (IG), dacă nu există răspuns la fototerapie intensivă.

Icterul după 24 de ore poate fi fiziologic sau poate fi cauzat de o gamă largă de patologii, inclusiv septicemie, anemie hemolitică, galactozemie, hepatită, atrezia congenitală a căilor biliare, sindromul biliar după eritroblastoză fetală, sifilis, herpes simplex și alte infecții congenitale.

#### **Durerea**

Durerea la nou-născuți poate fi nerecunoscută și/sau cauzată de unele intervenții. Tratamentul intensiv al

nou-născuților poate implica mai multe proceduri dureroase, inclusiv prelevarea de probe de sânge (puncție venoasă sau arterială), intubarea și aspirarea endotraheală, ventilația mecanică și introducerea cateterelor intravasculare.

Durerea la nou-născuți determină evident un stres fiziologic acut, care poate determina o scădere a pragului de sensibilitate cu consecințe pe termen lung (sensibilitate crescută la stimuli). La nou-născuți, medicamentele cel mai frecvent utilizate sunt doze intermitente sau continue de opioide (fentanil) și benzodiazepine (midazolam, lorazepam). Deși efectele pe termen lung ale opioidelor și sedativelor nu sunt bine stabilite, primar tratamentul este orientat spre prevenirea durerii acute. Perfuziile continue cu opioide trebuie utilizate cu precauție. Unele proceduri minore, dar dureroase, pot fi gestionate cu soluții de zaharoză orală.

**Tabelul 10. Durerea la nou-născuți: principii generale.**

- Durerea la nou-născuți este adesea nerecunoscută și / sau cauzată de unele intervenții.
- Dacă o procedură este dureroasă la adulți, trebuie considerată dureroasă la nou-născuți.
- Spitalele ar trebui să elaboreze și să pună în aplicare politici de îngrijire a pacienților pentru a evalua, preveni și gestiona durerea la nou-născuți.
  - Trebuie utilizate medicamente farmacologice cu proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice cunoscute, cu eficacitate demonstrată la nou-născuți.
  - Ar trebui furnizate programe educaționale pentru creșterea competențelor personalului medical în evaluarea și gestionarea stresului și durerii la nou-născuți.
  - Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a dezvolta și valida instrumente neonatale de evaluare a durerii care sunt utile mediului clinic, atât pentru a determina măsurile optime de ameliorare a durerii, cât și pentru a studia efectele pe termen lung și managementul durerii.

#### **Hipertermia**

Infecțiile grave (pneumonia, bacteriemia, meningita și infecțiile virale, în special herpesul simplex sau enterovirusurile) pot provoca febră și trebuie să fie luate în considerare, deși astfel de infecții apar adesea fără a provoca un răspuns febril la nou-născuți. Trebuie luată în considerare evaluarea infecției bacteriene la sugari cu vârsta < 28 de zile cu temperatura rectală  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100.5^{\circ}\text{F}$ ), inclusiv hemocultura, urocultura și puncția lombară. Febra imediată după naștere poate fi determinată de sursele radiante de încălzire, febra maternă sau analgezia maternă. Febra poate fi, de asemenea, determinată de creșterea valorilor temperaturii mediului din cauza timpului, pepinierelor supraîncălzite, incubatoarelor, încălzitoarelor radiante sau îmbrăcămintei excesive.

#### **Hipotermia și stresul la rece**

Hipotermia inexplicabilă poate însoți infecția sau alte infecții grave cu tulburări ale circulației sau ale SNC. O creștere bruscă a temperaturii ambiante pentru a menține temperatura

corpului este un semn de instabilitate a temperaturii și poate fi asociată cu sepsis sau cu oricare dintre condițiile deja menționate. Stresul la rece poate duce la decompensare profundă, inclusiv apnee, bradicardie, detresă respiratorie, hipoglicemie și dereglări de alimentare. Din acest motiv, este extrem de important pentru nou-născut de a menține normotermia în sala de naștere, în special la copii cu greutate mică la naștere și prematuri. La prematuri, pentru a menține normotermia și a reduce stresul la rece, poate fi utilizată folia de plastic, masa radiantă și saltelele termice.

#### **Edemele**

Edemele generalizate la un nou-născut pot fi cauzate de hidrops fetal, administrarea excesivă de lichide, boli respiratorii, sepsis, EUN și disfuncție hepatică, renală sau cardiacă. Un copil cu hidrops suspectat *in utero* ar trebui să fie transportat la un centru perinatal de nivelul III cu capacitatea de intubare neonatală, de efectuare a toracentezei, paracentezei și pericardiocentezei în sala de naștere în caz de necesitate.

### Hipocalcemia

Hipocalcemia la nou-născut se manifestă prin iritabilitate, nervozitate, clonus sau convulsii. Electrocardiografia poate arăta un interval QT prelungit. Cauza poate reprezenta doar o scădere fiziologică exagerată a calcemiei în primele 24 de ore de viață sau în condiții patologice, cum ar fi tulburările genetice (delețiile 22q), prematuritatea, retardul de creștere, hipoxia perinatală, hipomagneziemia sau diabetul matern. Hipocalcemia este mai frecventă la copiii la termen care primesc formule de lapte în comparație cu cei care primesc exclusiv lapte matern. Cei mai mulți copii rămân asimptomatici și pot fi tratați în mod prudent cu alimentație la timp și monitorizare atentă, pe când nou-născuții simptomatici trebuie să primească calciu i/v sau oral.

### Hipermagneziemia

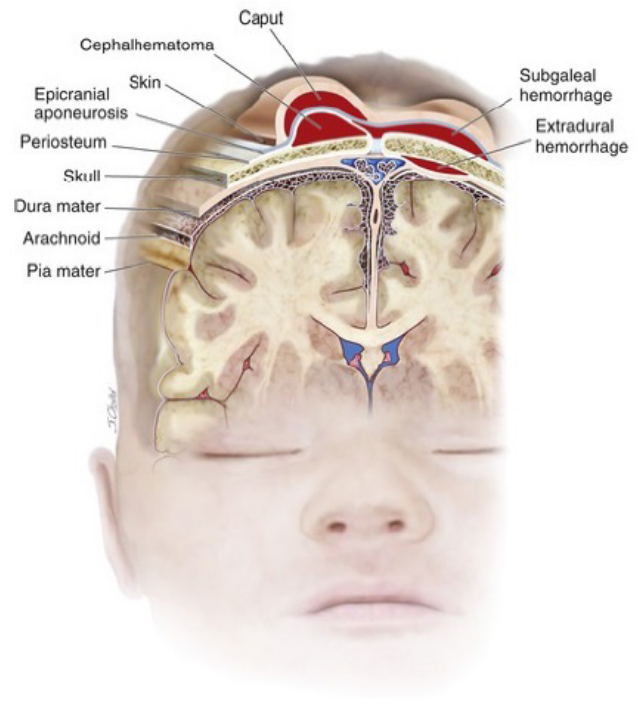
Hipermagneziemia este cel mai des cauzată de administrarea maternă de magneziu în perioada perinatală pentru tratarea unor afecțiuni precum preeclampsia și travaliul prematur și ca profilaxie pentru atenuarea leziunilor cerebrale asociate cu nașterea prematură. Copiii sunt, de obicei, cu semne clinice la naștere care se îmbunătățesc în următoarele 24-48 de ore cu simptomele care includ deprimarea respiratorie, hipotonie, letargie și intoleranță alimentară. Nu este indicat alt tratament decât măsurile de susținere.

### Tulburările sistemului nervos central

Tulburările sistemului nervos central (SNC) sunt cauze importante ale mortalității și morbidității neonatale pe termen scurt și lung. SNC poate fi afectat ca urmare a asfexiei, hemoragiei, traumatismului, hipoglicemiei sau citotoxicității. Etiologia afectării SNC este adesea multifactorială și include: complicații perinatale, instabilitate hemodinamică postnatală și anomalii de dezvoltare care pot fi genetice și/sau de mediu. Factorii predispozanți pentru leziuni cerebrale includ patologii materne acute sau cronice care rezultă în disfuncție uteroplacentară, infecție intrauterină, macrosomie/distocie, prematuritate și restricție de creștere intrauterină. Situațiile de urgență acută și de multe ori inevitabilă în timpul procesului de naștere pot duce la leziuni cerebrale ischemice mecanice și hipoxice.

### Craniul

Nașterea fiziologică de sine stătătoare sau aplicarea vacuum extractorului / forceps poate determina la nivelul craniului eritem, abraziuni, echimoze și necroză a țesutului adipos subcutanat sau țesuturilor moi ale scalpului. Localizarea depinde de zona de contact cu oasele pelviene sau de aplicarea forcepsului. Hemoragia traumatică poate implica orice strat al scalpului, precum și conținutul intracranian.



**Fig. 11.** Localizarea hemoragiilor extracraniene (și extradurale) la nou-născut. Diagrama schematică a țesuturilor importante de la piele la dura mater.

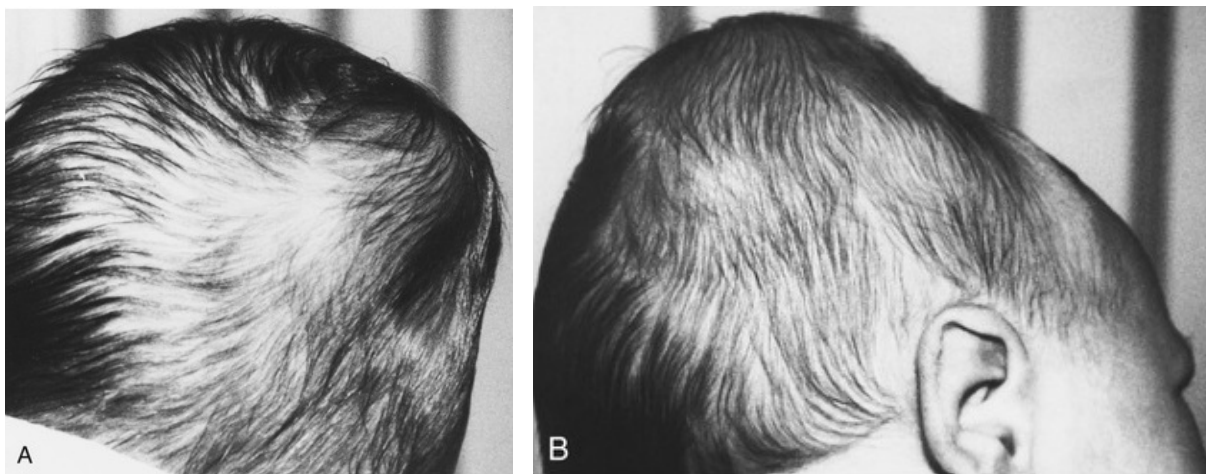
(După Volpe JJ: Leziuni ale structurilor extracraniene, craniene, intracraniene, ale măduvei spinării și ale sistemului nervos periferic. În: Neurologia nou-născutului, ed 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 36-1.)

**Bosa serosangvină** prezintă tumefacție edematoasă, uneori echimotică, difuză a țesuturilor moi ale scalpului, care implică zona prezentată în timpul travaliului. Se poate extinde de pe linia medie pe liniile de suturi. Edemul dispăre în primele zile de viață. Rar, o bosă hemoragică poate duce la șoc și necesită hemotransfuzie. Dacă partea prezentată este fața, se observă edemațierea, decolorarea analogică a feței. Nu este necesar tratament specific, dar dacă există echimoze extinse, se poate dezvolta icterul.

**Cefalohematomul** este o hemoragie subperiostală și, astfel, întotdeauna limitată la suprafața unui os cranian. Cefalohematoamele apar la 1-2% din nașteri vii. Nu se produce decolorarea scalpului suprapus, iar edemațierea nu este de obicei vizibilă timp de câteva ore după naștere, deoarece sângerarea subperiostală este un proces lent. Leziunea devine o formațiune fermă, tensionată, cu o margine palpabilă localizată pe o zonă a craniului. Majoritatea cefalohematoamelor sunt resorbite în interval de 2 săptămâni până la 3 luni, în funcție de mărimea lor. Pot începe să se calcineze. Uneori pot rămâne ani de zile cu protuberanțe osoase și pot fi detectate

pe radiografii ca lărgire a spațiului diploic; defectele chistice pot persista luni sau ani. Cefalohematomul poate fi asociat în 10-25% din cazuri cu o fractură de craniu subdiacentă, de obicei liniară, nu deprimată. De obicei, este însoțit de o senzație de depresie centrală care sugerează, dar nu indică o fractură

de bază sau un defect osos întâlnit la palparea marginii unui cefalohematom. Cefalohematoamele nu necesită tratament, deși fototerapia poate fi necesară pentru a trata hiperbilirubinemia. Infecția hematomului este o complicație foarte rară.



**Fig. 12.** Cefalohematomul parietal. Aspectul clinic al copilului în vârstă de 10 zile, extras cu ajutorul forcepsului. A – Vedere posterioară. B – vedere laterală dreaptă.

Notă. Edemațierea proeminentă se extinde median până la sutura sagitală, posterior de sutura lambdoidă, iar lateral spre sutura solzoasă.

(După: Volpe JJ: Leziunile structurilor extracraniene, craniene, intracraniene, ale măduvei spinării și ale sistemului nervos periferic. În: Neurologia nou-născutului, ed. 6, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig. 36-3.)

**Hemoragia subgaleală** este o colecție de sânge sub aponevroza care acoperă scalpul și este o inserție pentru mușchiul occipitofrontal. Hemoragia poate fi foarte extinsă în acest spațiu mare și poate pătrunde în țesuturile subcutanate ale gâtului. Există adesea o asociere cu nașterea asistată prin vacuum extracție. Mecanismul de accidentare este cel mai probabil secundar ruperii venelor emisare care leagă sinusurile durele din craniu și venele superficiale ale scalpului. Hemoragiile subgaleale sunt uneori asociate cu fracturi de craniu, diastază de sutură și fragmentarea marginii superioare a osului parietal. Hemoragia subgaleală extinsă este uneori secundară unei coagulopatii ereditare (hemofilie). Hemoragia subgaleală se manifestă ca o masă fluctuantă care se întinde pe suturile craniene sau fontanelele care cresc în dimensiuni după naștere. Unii pacienți au coagulopatie din cauza pierderilor masive de sânge. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru hipotensiune arterială, anemie și hiperbilirubinemie. Aceste leziuni se rezolvă de obicei peste 2-3 săptămâni.

**Fracturile craniului** pot fi cauzate de presiunea forcepsului sau a pelvisului matern sau de căderi accidentale după naștere. Fracturile liniare, cele mai frecvente, nu provoacă simptome și nu necesită tratament. Fracturile liniare ar trebui urmărite pentru a demonstra vindecarea și pentru a detecta

posibile complicații cum ar fi prezența unui chist leptomeningeal. Ele sunt, în general, o complicație a nașterii cu aplicarea forcepsului sau comprimare a fătului. Bebelușii afectați pot fi asimptomatici. Se recomandă supravegherea depresiilor severe pentru a preveni leziunile corticale cauzate de presiune crescută. Deși unele fracturi se pot rezolva spontan, alte fracturi necesită tratament. Fracturile craniene trebuie evaluate prin CT (reconstrucția 3D poate fi utilă), pentru a confirma fractura și a exclude leziuni intracraniene asociate.

**Hemoragiile subconjunctivale și retiniene** sunt frecvente; peteșiale, pot fi de asemenea pe pielea capului și a gâtului. Toate sunt probabil cauzate de creșterea presiunii intratoracice în timpul trecerii fătului prin canalul de naștere. Părinții trebuie asigurați că aceste hemoragii sunt temporare și se rezolvă de sine stătător, în primele 2 săptămâni de viață.

**Hemoragii traumatiche, epidurale, subdurale și subarahnoidale**

Hemoragia epidurală, subdurală sau subarahnoidală traumatică apare foarte probabil când capul fetal este mai mare în raport cu dimensiunea orificiului pelvisului la mamă, în travaliu prelungit, în nașterile precipitate sau ca urmare a asistenței mecanice la naștere. **Hemoragia subdurală masivă** deseori este asociată cu afectarea tentoriumului cerebel sau



mai puțin frecvent a falxului cerebelului; este rar, preponderent la nou-născuții la termen față de prematuri. Pacienții cu hemoragie masivă ce implică tentoriumul sau falx cerebri se agravează rapid și pot deceda la scurt timp după naștere. Cele mai multe hemoragii subdurale și epidurale se rezolvă fără intervenție. Consultarea unui neurochirurg este recomandată.

**Hemoragia subdurală** asimptomatică poate fi marcată în 48 de ore de la naștere după nașterea vaginală sau prin cezariană. Acestea sunt de obicei hemoragii mici, mai frecvente în fosa posterioară și de obicei ne semnificative clinic. Diagnosticul de hemoragie subdurală poate fi întârziat până când volumul de fluid subdural se extinde și produce macrocefalie, bombare frontală, fontanela bombată, anemie și uneori convulsii. Examinarea CT și RMN-ul sunt tehnici de imagistică utile pentru a confirma aceste diagnostice. Hemoragia subdurală simptomatică la sugari la termen poate fi tratată neurochirurgical prin evacuarea colecției lichidului subdural de către un ac prin marginea laterală a fontanelei anterioare. Pe lângă traumatismele în naștere, la toți sugarii cu efuziune subdurală după perioada neonatală imediată trebuie exclusă trauma postnatală. Hemoragiile subdurale asimptomatice trebuie să se rezolve până la vârsta de 4 săptămâni. **Hemoragia subarahnoidiană** la nou-născut adesea nu se manifestă clinic. Sursa cea mai probabilă de sângerare sunt anastomozele între arterele leptomeningiene penetrante. Majoritatea sugarilor afectați nu au simptome clinice, dar hemoragia subarahnoidiană poate fi detectată din cauza unui număr crescut de globule roșii într-o probă de puncție lombară. Unii sugari se confruntă cu crize benigne scurte, care tind să apară în a doua zi de viață. În cazuri extrem de rare, hemoragia poate fi catastrofală și se finalizează cu deces. De obicei nu există anomalii neurologice în timpul episodului acut sau în dinamică. Neurologic ar trebui să sugereze o malformație arteriovenoasă, care cel mai bine se detectează la examenul CT sau RMN.

## RESUSCITAREA NEONATALĂ

Resuscitarea neonatală reprezintă un complex de tehnici și abilități de lucru în echipă necesare pentru a reanima și stabiliza un nou-născut. Deși majoritatea nou-născuților fac tranziția cardiorespiratorie la viața extrauterină fără intervenții, mulți vor avea nevoie de asistență pentru a începe să respire și un număr mic va necesita o intervenție extinsă. După naștere, aproximativ 4% până la 10% dintre nou-născuții la termen și prematuri târziu vor primi ventilație cu presiune pozitivă (VPP), în timp ce numai 1 până la 3 nou-născuți din 1000 vor beneficia de masaj cardiac sau medicație de urgență. Deoarece nevoia de asistență nu poate fi întotdeauna anticipată, echipele trebuie să fie pregătite să asigure aceste

intervenții salvatoare de viață rapid și eficiente la fiecare naștere. În timpul cursului PRN, echipa dvs. va învăța cum să evalueze un nou-născut, să ia decizii cu privire la acțiunile pe care trebuie să le întreprindă și să exerseze etapele implicate în reanimare. Pe măsură ce exersați împreună în cazuri simulate, echipa dumneavoastră de reanimare va căpăta treptat experiență și viteză.

### De ce nou-născuții au nevoie de o abordare diferită comparativ cu adulții în ceea ce privește reanimarea?

Cel mai frecvent, stopul cardiac apărut la adult este o complicație a traumei sau a unei afecțiuni cardiace existente. Este cauzat de o aritmie bruscă ce împiedică inima să realizeze o circulație sangvină eficientă. Pe măsură ce circulația către creier scade, victima adultă își pierde cunoștința și respirația se oprește. În momentul stopului, conținutul de oxigen și dioxid de carbon ( $\text{CO}_2$ ) din sânge este de obicei normal. În timpul reanimării cardiopulmonare la adult, masajul cardiac este folosit pentru a menține circulația până când defibrilația electrică sau medicamentele restabilesc funcția cardiacă.

În schimb, majoritatea nou-născuților care necesită reanimare au o inimă sănătoasă. Atunci când un nou-născut necesită reanimare, cauza este de obicei o problemă respiratorie care duce la un schimb de gaze inadecvat. Insuficiența respiratorie poate să apară fie înainte, fie după naștere. Înainte de naștere, funcția respiratorie fetală este îndeplinită de placentă. În cazul în care placentă funcționează normal, oxigenul este transferat de la mamă la făt și  $\text{CO}_2$  este eliminat. Când respirația placentară eșuează, fătul primește o cantitate insuficientă de oxigen pentru a susține funcțiile celulare normale și  $\text{CO}_2$  nu poate fi eliminat. Nivelul sangvin de acizi crește pe măsură ce celulele încearcă să funcționeze fără oxigen și  $\text{CO}_2$  se acumulează. Monitorizarea fetală poate arăta o scădere a activității, o pierdere a variabilității ritmului cardiac și decelerații ale frecvenței cardiace. Dacă insuficiența respiratorie placentară persistă, fătul va prezenta o serie de gaspuri urmate de apnee și bradicardie. Dacă fătul se naște în faza timpurie a insuficienței respiratorii, stimularea tactilă poate fi suficientă pentru a iniția respirația spontană și a-și reveni. Dacă fătul se naște într-o fază mai târzie a insuficienței respiratorii, stimularea nu va fi suficientă și nou-născutul va necesita ventilație asistată pentru a-și reveni.

Nou-născuții cel mai grav afectați pot necesita masaj cardiac și administrare de adrenalină pentru a permite mușchilor cardiaci compromis să restabilească circulația. În momentul nașterii, este posibil să nu știți dacă nou-născutul se află într-o fază timpurie sau o fază târzie a insuficienței respiratorii. După naștere, insuficiența respiratorie apare dacă nou-născutul nu inițiază sau nu poate menține o respirație eficientă. În ambele situații, problema principală este lipsa

schimbului de gaze și accentul în reanimarea neonatală se pune pe ventilarea eficientă a plămânilor copilului.

**Ce se întâmplă în timpul tranziției de la circulația fetală la circulația neonatală?**

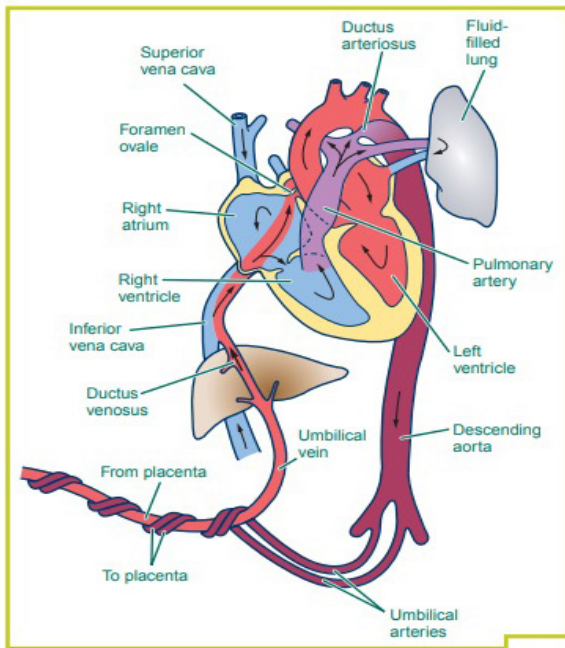
Înțelegerea mecanismelor fiziologice de bază alte tranziției cardiorespiratorii de la viața intrauterină la cea extrauterină vă va ajuta să înțelegeți pașii reanimării neonatale.

**Respirația și circulația fetală**

Înainte de naștere, plămânii fetali nu participă la schimbul de gaze. Tot oxigenul utilizat de făt este furnizat de mamă prin difuzie la nivelul placentei. CO<sub>2</sub> produs în timpul metabolismului fetal este transportat prin placenta și eliminat de către plămânii mamei. Plămânii fetali sunt destinași în uter, alveolele sunt umplute cu lichid în loc de aer. Vasele pulmonare care vor aduce sânge la alveole după naștere sunt strâns contractate și prin ele curge foarte puțin sânge.

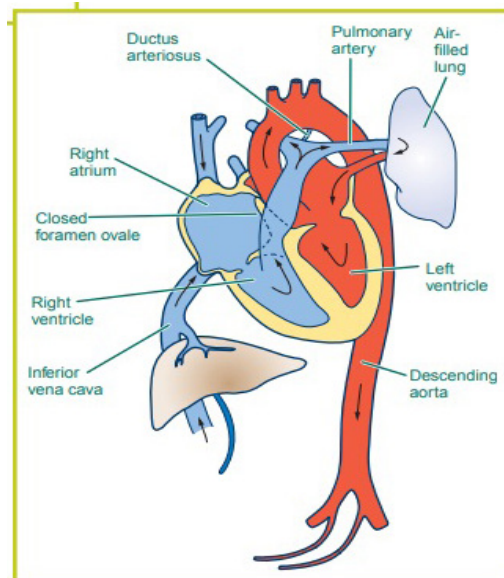
În placenta, oxigenul difuzează din sângele mamei în vasele de sânge fetale adiacente. Sângele fetal oxigenat părăsește

placenta prin vena ombilicală. Vena ombilicală trece prin ficat, se varsă în vena cavă inferioară, care intră în partea dreaptă a inimii. Deoarece vasele pulmonare sunt contractate, doar o mică parte din acest sânge care intră în partea dreaptă a inimii ajunge la plămânii fetali. În schimb, cea mai mare parte a sângelui ocolește plămânii, trecând spre partea stângă a inimii printr-o deschidere în peretele atrial (foramen ovale permeabil) sau curge din artera pulmonară direct în aortă prin canalul arterial. Sângele din aortă furnizează oxigen și substanțe nutritive organelor fetale. Sângele cel mai bine oxigenat merge spre creierul și inima fătului. O parte din sângele din aortă se întoarce la placenta prin cele 2 artere ombilicale pentru a elibera CO<sub>2</sub>, pentru a primi mai mult oxigen și pentru a restabili calea circulatorie. Când sângele urmează această cale de circulație fetală și ocolește plămânii, procesul se numește șunt de la dreapta la stânga.



**Fig. 13 A.** Calea circulatorie fetală: Numai o cantitate mică de sânge merge către plămâni. Nu există schimb de gaze în plămâni. Sângele care se întoarce în partea dreaptă a inimii prin vena ombilicală are cea mai mare saturație a oxigenului

**Fig. 13 B.** Calea circulatorie de tranziție: copilul respiră, rezistența pulmonară scade și sângele merge către plămâni. Schimbul de gaze se produce în plămâni. Sângele care se întoarce în partea stângă a inimii din plămâni are cea mai mare saturație a oxigenului.



### Circulația de tranziție

O serie de modificări fiziologice apar după naștere și culminează cu trecerea cu succes de la circulația fetală la cea neonatală. Tabelul 11 rezumă 3 modificări fiziologice importante ce apar în timpul acestei perioade de tranziție. Când copilul respiră și cordonul ombilical este clamat, nou-născutul

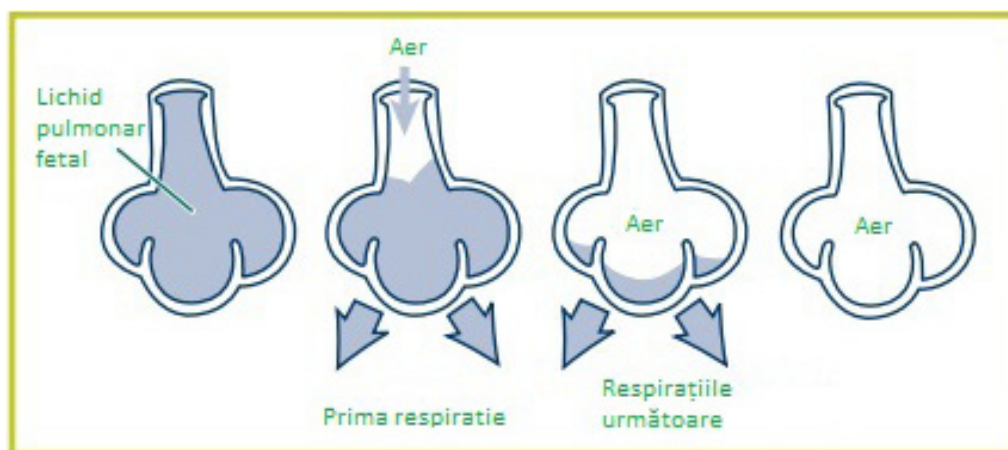
folosește plămâni pentru schimbul de gaze. Lichidul este absorbit rapid din alveole și plămâni se umple cu aer. Vasele sangvine pulmonare anterior contractate încep să se dilate, astfel încât sângele să ajungă la alveole, unde oxigenul va fi absorbit și  $\text{CO}_2$  va fi eliminat.

**Tabelul 11. Tranziția de la respirația fetală la cea neonatală.**

Schimbare la naștere	Rezultat
Copilul respiră. Cordonul ombilical este clamat, separând placenta de copil.	Nou-născutul folosește plămâni în locul placentei, pentru schimbul de gaze.
Lichidul din alveole este absorbit.	Aerul înlocuiește lichidul din alveole. Oxigenul se deplasează din alveole în vasele sangvine pulmonare și $\text{CO}_2$ intră în alveole pentru a fi exhalat.
Aerul din alveole face vasele de sânge din plămâni să se dilate.	Fluxul sangvin pulmonar crește și canalul arterial se închide treptat.

Primele țipete și respirații adânci ale nou-născutului determină eliminarea lichidului din căile aeriene. În cele mai multe cazuri, distensia plămânilor cu aer oferă suficient oxigen (21%) pentru a iniția relaxarea vaselor sangvine pulmonare. Pe măsură ce nivelul de oxigen din sânge crește, canalul arterial începe să se închidă. Sângele anterior deviat

prin foramen ovale și canalul arterial curge acum din partea dreaptă a inimii în plămâni și „șuntul dreapta-stânga” fetal se închide treptat. Sângele oxigenat care se întoarce din plămâni copilului merge în partea stângă a inimii și este pompat prin aortă către țesuturile din întregul corp.



**Fig. 14 A.** Aerul înlocuiește lichidul în alveole.

Deși pașii inițiali ai tranziției normale au loc pe parcursul primelor câteva minute după naștere, întregul proces poate să nu se încheie decât după ore sau chiar câteva zile. De exemplu, studiile au arătat că, în cazul unui nou-născut normal la termen, poate dura până la 10 minute ca saturația cu oxigen să atingă valori mai mari de 90%. Poate dura câteva ore pentru ca lichidul alveolar să fie complet absorbit. Închiderea funcțională a canalului arterial poate să nu aibă loc timp de 24-48

de ore după naștere, iar relaxarea completă a vaselor sangvine pulmonare poate să nu se producă timp de câteva luni.

### Cum răspunde un nou-născut la o întrerupere a procesului normal de tranziție?

Dacă există o întrerupere fie a funcției placentare, fie a respirației nou-născutului, schimbul de gaze în țesuturi va fi scăzut și arteriolele din intestine, rinichi, mușchi și piele pot fi în stare de vasoconstricție. Un reflex de supraviețuire va

menține sau va crește fluxul sangvin către cord și creier. Această redistribuire a fluxului sangvin ajută la menținerea funcției acestor organe vitale. Dacă schimbul inadecvat de gaze continuă, funcția cardiacă începe să se altereze și fluxul sangvin către toate organele scade. Această lipsă a unei perfuzii și a unei oxigenări tisulare adecvate interferează cu funcția celulară și poate duce la afectarea organelor. Tabelul 12 rezumă unele dintre manifestările clinice asociate cu întreruperea tranziției normale.

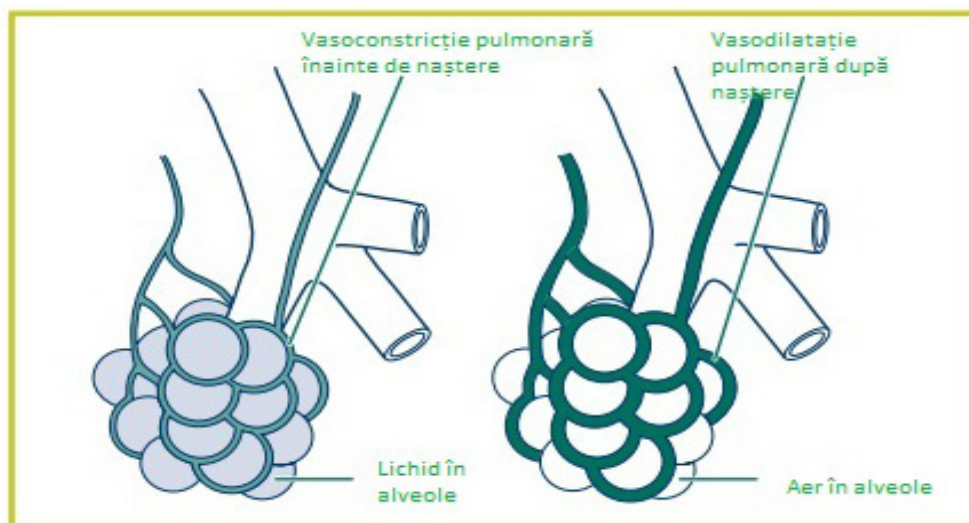


Fig. 14 B. Vasele sangvine pulmonare se dilată.

Tabelul 12. Manifestările clinice ale tranziției anormale.

- Efort respirator neregulat sau absent (apnee) sau respirația rapidă (tahipnee)
- Frecvență cardiacă scăzută (bradicardie) sau frecvență cardiacă rapidă (tahicardie)
- Tonus muscular scăzut
- Saturație scăzută a oxigenului
- Tensiune arterială scăzută

Tabelul 13. Factorii de risc perinatali ce cresc probabilitatea necesității reanimării neonatale.

Factori de risc antepartum	
Vârsta gestațională mai mică de 36 săptămâni	Polihidramnios
Vârsta gestațională mai mare sau egală cu 41 de săptămâni	Oligoamnios
Preeclampsia sau eclampsia	Hidrops fetal
Hipertensiunea maternă	Macrosomia fetală
Sarcina multiplă	Restricția de creștere intrauterină
Anemia fetală	Malformații sau anomalii fetale semnificative
	Sarcina neinvestigată

### Ce reprezintă Diagrama de Flux a Programului de Reanimare Neonatală?

Diagrama de Flux a PRN descrie pașii pe care îi veți urma pentru a evalua și a reanima un nou-născut. Aceasta este împărțită în 5 blocuri începând cu nașterea și evaluarea inițială.

- **Evaluarea inițială:** Determinați dacă nou-născutul poate rămâne cu mama sau ar trebui să fie mutat pe masa radiantă pentru evaluare suplimentară.

- **Airway – Calea aeriană**

(A): Efectuați pașii inițiali pentru a obține o cale aeriană deschisă și pentru a sprijini respirația spontană.

- **Breathing – Respirație**

(B): ventilația cu presiune pozitivă este administrată pentru a asista respirația nou-născuților cu apnee sau bradicardie. Alte intervenții (presiune pozitivă continuă în căile aeriene [CPAP] sau oxigen) pot fi adecvate dacă nou-născutul are respirație dificilă sau saturație scăzută a oxigenului.

- **Circulation – Circulație**

(C): Dacă bradicardia severă persistă în ciuda ventilației asistate. Circulația este susținută

prin efectuarea de masaj cardiac coordonat cu VPP.

- **Drug – medicație (D):** Dacă bradicardia severă persistă, în ciuda ventilației asistate și a masajului cardiac coordonat cu aceasta, se administrează adrenalină în timp ce VPP și masajul cardiac continuă.

## Factori de risc intrapartum

Nașterea prin cezariană de urgență  
 Aplicarea de forceps sau vacuum  
 Prezența pelviană sau altă prezență anormală  
 Categoria II sau III – traseu de ritm cardiac fetal  
 Anestezia generală la mamă  
 Terapia maternă cu magneziu  
 Decolarea de placentă

Sângerarea intrapartum  
 Corioamniotita  
 Narcotice administrate mamei cu mai puțin de 4 ore înainte de naștere  
 Distocia de umăr  
 Lichid amniotic meconial  
 Prolabarea de cordon ombilical

**Ce întrebări trebuie să punei înainte de fiecare naștere?**

Este important ca medicul obstetrician și echipa de neonatologie să coordoneze îngrijirea prin stabilirea unei comunicări eficiente. Înainte de fiecare naștere, treceți în revistă factorii de risc antepartum și intrapartum.

Adresați următoarele 4 întrebări înainte de naștere:

1. Care este vârsta gestațională așteptată?
2. Este lichidul amniotic clar?
3. Câți copii sunt așteptați?
4. Există factori de risc suplimentari?

Pe baza răspunsurilor la aceste întrebări, determinați dacă ați pregătit personalul și echipamentul necesare.

**Ce personal ar trebui să fie prezent la naștere?**

- La fiecare naștere ar trebui să participe cel puțin 1 persoană calificată, cu competențe în etapele inițiale ale îngrijirii nou-născutului și administrare de ventilație cu presiune pozitivă (VPP), a cărei singură responsabilitate este managementul nou-născutului.

- Dacă sunt prezenți factori de risc, cel puțin 2 persoane calificate ar trebui să fie prezente doar pentru a îngriji nou-născutul. Numărul și calificarea personalului vor varia în funcție de riscul anticipat, numărul de copii și organizarea spitalului.

- O echipă calificată cu abilități complete de reanimare, incluzând intubația endotraheală, masaj cardiac, acces vascular de urgență și administrarea de medicamente, ar trebui să fie identificată și disponibilă imediat pentru fiecare reanimare.

- Echipa de reanimare ar trebui să fie prezentă în momentul nașterii dacă se anticipează necesitatea unor măsuri extinse de reanimare.

- Nu este suficient să aveți echipa cu abilități avansate de reanimare disponibilă «on call» la domiciliu sau într-o zonă îndepărtată a spitalului. Când reanimarea este necesară, trebuie să se înceapă fără întârziere.

**Lista de materiale și echipamente pentru reanimarea neonatală****Echipament pentru aspirație:**

Pară de aspirație

Aspirator mecanic și tubulatură  
 Sonde de aspirație 5F sau 6F, 8F, 10F, 12F sau 14F  
 Sondă de gavaj 8F și seringă mare  
 Aspirator de meconiu

**Echipament pentru ventilație cu presiune pozitivă:**

- Dispozitiv pentru administrare de ventilație cu presiune pozitivă
- Măști faciale, de dimensiuni pentru nou-născuți prematuri și la termen

- Sursă de oxigen

- Sursă de aer comprimat

- Blender pentru a amesteca oxigenul și aerul comprimat cu debitmetru (flux setat la 10 L/min.) și tubulatură

- Pulsoximetru cu senzor și dispozitiv de fixare

- Tabel cu saturațiile-țintă ale oxigenului

**Echipament pentru intubație:**

- Laringoscop cu lama dreaptă numărul 0 (prematuri), numărul 1 (nou-născuți la termen)

- Becuri și baterii suplimentare pentru laringoscop

- Sonde de intubație (endotraheale) cu diametrul intern (DI) de 2,5, 3,0, 3,5 mm

- Mandren (opțional)

- Centimetru

- Tabelul cu adâncimea de introducere a sondei endotraheale

- Foarfece

- Bandă adezivă impermeabilă la apă sau alte dispozitive de fixare a sondei

- Compresă cu alcool

- Mască laringiană (sau dispozitivul supraglotic similar) și seringă de 5 ml

- Sondă oro-gastrică de 5F sau 6F dacă portul de inserție este prezent pe masca laringiană

**Medicație:**

- Adrenalină 1:10,000 (0,1 mg/ml) – fiole de 3 ml sau 10ml

- Ser fiziologic pentru expansiune de volum – 100 sau 250ml

- Glucoză 10%, 250 ml (opțional)

- Ser fiziologic pentru spălarea cateterului
- Seringi (1 ml, 3 ml sau 5 ml, 20-60 ml)

#### **Materiale pentru cateterizarea vaselor ombilicale:**

- Mănuși sterile
- Soluție antiseptică
- Bandă ombilicală
- Pensă hemostatică
- Pensă (opțional)
- Bisturiu
- Catetere ombilicale (cu lumen simplu), de 3.5F sau 5F
- Stopcock cu trei căi
- Seringi (3-5 ml)
- Ace sau sisteme de puncție fără ac
- Ser fiziologic pentru spălarea cateterului
- Pansament adeziv transparent pentru a fixa temporar cateterul venos ombilical la nivelul abdomenului (opțional)

#### **Diverse:**

- Mănuși și echipamente de protecție personală adecvate
- Masă radiantă sau altă sursă de căldură
- Senzor de temperatură cu protecție pentru senzor pentru masa radiantă (pentru utilizare în timpul reanimărilor prelungite)
- Suprafață fermă, relativ dură pentru reanimare
- Cronometru / ceas cu secundar
- Scutece preîncălzite
- Căciuliță
- Stetoscop (cu clopot pentru nou-născuți)
- Bandă adezivă, 1.5 cm sau 2 cm
- Senzori pentru monitor ECG și monitor ECG
- Ac pentru abord intraosos (opțional)

#### **Pentru prematuri foarte mici**

- Lamă laringoscop 00 (opțional)
- Pungă alimentară de plastic sau folie de plastic
- Saltea termică
- Incubator de transport pentru a menține temperatura nou-născutului pe durata transportului către secție

#### **Cazul 1:0 naștere necomplicată**

O femeie sănătoasă vine la spital în travaliu activ la 39 de săptămâni de sarcină. Sarcina a decurs fără complicații. Membranele s-au rupt la scurt timp după internare și lichidul amniotic este clar. Asistența desemnată pentru îngrijirea copilului efectuează o verificare standardizată a echipamentului de reanimare, pentru a se asigura că echipamentul de reanimare neonatală și consumabilele sunt gata de utilizare dacă va fi nevoie. Travaliul progresează fără complicații și se naște o fată. Ea pare să fie la termen, are tonus muscular bun și plânge viguros. Este plasată în contact cutanat pe pieptul mamei și acoperită cu un scutec cald. O asistentă o șterge cu blândețe și o stimulează. La un minut după naștere, cordonul ombilical

este pensat și secționat. Colorația devine din ce în ce mai roz și ea continuă să facă tranziția la circulația neonatală. Asistența desemnată cu îngrijirea copilului continuă să evalueze efortul respirator, tonusul, colorația și termoreglarea. La scurt timp după naștere, mama își poziționează nou-născutul pentru a începe alimentația la sân.

#### **Momentul nașterii și pensarea cordonului ombilical**

La momentul nașterii un mare volum de sânge rămâne în placentă. Dacă sângele matern mai curge spre placentă, iar cordonul ombilical este intact, schimbul de gaze la nivel placentar va continua în timp ce un flux suplimentar de sânge va curge către copil prin vena ombilicală. Majoritatea acestei transfuzii de sânge placentar se produce în timpul primului minut după naștere și poate juca un rol important în tranziția de la circulația fetală la cea neonatală.

Marcați momentul nașterii prin pornirea unui cronometru când fătul a ieșit din corpul mamei. Momentul ideal pentru pensarea cordonului ombilical reprezintă un subiect în curs de cercetare. Beneficiile potențiale ale pensării tardive a cordonului ombilical la prematuri includ mortalitatea scăzută, tensiune arterială și volum circulator mai mare, nevoie mai scăzută de transfuzie de sânge după naștere, mai puține hemoragii cerebrale și un risc mai mic de enterocolită ulcero-necrotică. La nou-născuții la termen, pensarea tardivă a cordonului ombilical poate scădea șansele de a dezvolta anemie prin deficit de fier și poate îmbunătăți dezvoltarea neurologică. Reacțiile adverse potențiale ale pensării tardive a cordonului ombilical includ întârzierea reanimării pentru nou-născuții compromiși, precum și creșterea riscului de policitemie și de icter.

Dovezile din prezent sugerează că pensarea cordonului ar trebui să fie amânată pentru cel puțin 30-60 de secunde la majoritatea nou-născuților la termen sau prematuri viguroși.

#### **Cum evaluați nou-născutul imediat după naștere?**

După naștere, toți nou-născuții trebuie să beneficieze de o evaluare rapidă pentru a determina dacă pot rămâne cu mama pentru a continua tranziția sau dacă ar trebui mutați pe masa radiantă pentru continuarea evaluării. Această evaluare inițială poate avea loc în timpul intervalului dintre naștere și pensarea cordonului ombilical. Veți evalua rapid trei momente.

##### **1. Copilul pare a fi la termen?**

Determinați dacă aspectul copilului este concordant cu vârsta de gestație așteptată. În anumite situații, vârsta de gestație este necunoscută înainte de naștere. Dacă nou-născutul pare a fi la termen, continuați cu următoarea întrebare de evaluare. Dacă nou-născutul pare prematur (mai puțin de 37 de săptămâni de sarcină), aduceți copilul la masa radiantă pentru pașii inițiali.

Prematurii au o probabilitate mai mare de a necesita intervenții în timpul perioadei de tranziție la viața extrauterină. De exemplu, ei au dificultăți mai mari în a-și destinde plămâni, a stabili un efort respirator bun și a-și menține temperatura corpului. Din cauza acestor riscuri, pașii inițiali ai resuscitării trebuie efectuați cu confort termic. În cazul în care copilul este aproape de termen (34-36 de săptămâni) și are semne



**Fig. 15 A.** Nou-născutul cu risc scăzut: la termen, tonus bun, plânge. (Utilizată cu permisiunea Fundației Mayo pentru cercetare medicală).

### 3. Nou-născutul respiră sau țipă / plânge?

Un plâns viguros este un indicator clar al unui efort respirator puternic. Dacă nou-născutul nu plânge, priviți-i toracele pentru a observa efortul respirator. Fiți atenți să nu fiți înșelați de prezența gaspurilor. Gaspurile sunt serii de inspirații profunde unice sau suprapuse, care apar în contextul unui schimb de gaze sever afectat. Un nou-născut cu gaspuri necesită intervenție și trebuie să fie adus la masa radiantă.

O evaluare rapidă pentru fiecare nou-născut

1. La termen?
2. Tonus?
3. Respiră sau țipă?

#### Care sunt pașii inițiali ai îngrijirii nou-născutului?

Pașii inițiali includ: asigurarea căldurii, poziționarea capului și gâtului, astfel încât calea aeriană să fie deschisă, eliberarea căilor respiratorii de secreții dacă este necesar, ștergerea și administrarea stimulării tactile blânde. Acești pași pot fi inițiați pe durata intervalului dintre naștere și pensarea cordonului ombilical și ar trebui să fie încheiați în aproximativ 30 de secunde de la naștere.

vitale stabile cu efort respirator bun, copilul poate fi adus la mamă în câteva minute, pentru a-și continua tranziția.

### 2. Are nou-născutul tonus muscular bun?

Observați rapid tonusul muscular al copilului. Nou-născuții la termen sănătoși ar trebui să fie activi cu extremitățile în flexie (figura 15.A).

Nou-născuții care necesită intervenție pot avea extremitățile flasce, în extensie (figura 15.B).



**Fig. 15 B.** Nou-născutul cu risc crescut: prematur, tonus scăzut, nu plânge.

Pașii inițiali al îngrijirii nou-născutului

1. Asigurați căldură
2. Poziționați capul și gâtul
3. Aspirați secrețiile dacă e necesar
4. Ștergeți
5. Stimulați

#### Nou-născutul viguros, la termen

Dacă răspunsurile la toate cele trei întrebări rapide de evaluare sunt Da (copilul a fost născut la termen, are tonus muscular bun și respiră sau țipă / plânge), acesta poate rămâne cu mama, iar pașii inițiali se pot efectua pe pieptul sau abdomenul mamei. Căldura este menținută prin contact cutanat direct și acoperind copilul cu un prosop sau scutec încălzit în prealabil. Dacă este necesar, secrețiile din căile respiratorii superioare pot fi îndepărtate prin ștergerea gurii și a nasului cu o compresă. Aspirarea blândă cu o pară de aspirație ar trebui rezervată copiilor care au lichidul amniotic impregnat meconial, au secreții care le obstrucționează respirația și acelor care au dificultăți în eliminarea propriilor secreții. După pașii inițiali, continuați să monitorizați respirația nou-născutului, tonusul, activitatea motorie, colorația și temperatura, pentru a determina dacă sunt necesare intervenții suplimentare.



**Fig. 16.** Nou-născutul viguros, la termen. Pașii inițiali sunt efectuați în contact cu mama (Utilizată cu permisiunea fundației Mayo pentru educație și cercetare medicală).

#### **Nou-născuții neviguroși și prematuri**

Dacă răspunsul la oricare dintre întrebările inițiale de evaluare este Nu, nou-născutul ar trebui adus la masa radiantă, deoarece pot fi necesare intervenții suplimentare.

#### **Asigurați căldură**

Nou-născutul ar trebui plasat sub un radiant termic, astfel încât echipa de reanimare să aibă acces ușor la copil, fără a provoca pierdere excesivă de căldură. Lăsați copilul descoperit, pentru a permite vizualizarea completă și pentru a permite căldurii radiante să ajungă la copil. Dacă anticipați că nou-născutul va rămâne sub sursa de căldură mai mult de câteva minute, aplicați pe tegumentul copilului un senzor pentru servo-controlul temperaturii, pentru a monitoriza și controla temperatura corpului copilului.

Evitați atât hipotermia, cât și supraîncălzirea. În timpul reanimării și stabilizării, temperatura corporală a nou-născutului ar trebui menținută între 36,5°C și 37,5°C.



**Fig. 17.** Masă radiantă folosită pentru pașii inițiali în cazul nou-născuților cu risc crescut.

#### **Poziționați capul și gâtul pentru a deschide calea aeriană**

Nou-născutul se poziționează în decubit dorsal, cu capul și gâtul în ușoară extensie în poziția de adulmecare (figura 18.A). Această poziție deschide calea aeriană și permite intrarea nerestricționată a aerului. Evitați hiperextensia (figura 18.B) sau flexia gâtului (figura 18.C), deoarece aceste poziții pot interfera cu intrarea aerului.



**Fig. 18.A.** CORECT: Poziția de adulmecare.



**Fig. 18.B.** INCORECT: Hiperextensie.



Pentru a susține poziția corectă, poate fi plasat un scutec mic rulat sub umerii nou-născutului (figura 18.D). Un rulou sub umeri este în mod special util dacă nou-născutul



**Fig. 18.C. INCORECT:** Flexie.

are un occiput proeminent datorită mulării, edemului sau prematurității.



**Fig. 18.D.** Rulou opțional sub umeri pentru menținerea poziției de adulmecare.

#### **Dacă este necesar, îndepărtați secrețiile din căile aeriene**

Îndepărtați secrețiile din căile aeriene dacă nou-născutul nu respiră, are gaspuri, tonus muscular scăzut, obstrucție sau dacă există lichid impregnat meconial, sau anticipați începerea ventilației cu presiune pozitivă (VPP). Secrețiile pot fi îndepărtate din căile aeriene superioare prin aspirație blândă cu o pară de aspirație. Dacă nou-născutul are secreții în cantitate mare venind din cavitatea bucală, întoarceți capul lateral.

Aceasta va permite acumularea lor în guriță și îndepărtarea ușoară prin aspirație.

O aspirație scurtă, blândă este de obicei adecvată pentru îndepărtarea secrețiilor. Aspirarea corectă începe cu aspirarea guriței, apoi năsucului, pentru a ne asigura că nu există nimic pe care nou-născutul să-l aspire dacă ar avea un gasp când i se aspiră nasul. Vă puteți reaminti: gura înaintea nasului, gândindu-vă că litera G este înaintea literei N (figura 19).



**Fig. 19.** Aspirați gura înaintea nasului.

Aveți grijă să nu aspirați viguros sau profund. Aspirația viguroasă poate determina leziuni tisulare. Stimularea faringelui posterior în timpul primelor minute după naștere poate produce un răspuns vagal care conduce la bradicardie sau apnee.

Dacă folosiți o sondă de aspirație, controlul presiunii trebuie să fie reglat, astfel încât presiunea negativă să fie aproximativ 80 până la 100 mmHg când tubulatura este pensată.

#### **Ștergeți**

Tegumentele umede cresc pierderile de căldură prin evaporare (figura 20).



**Fig. 20.** Tegumentele umede favorizează răcirea rapidă a corpului.

Plasați copilul pe un scutec cald și ștergeți cu blândețe orice lichid. Dacă primul scutec se udă, îndepărtați-l și folosiți alte prosoape sau scutece calde pentru a continua uscarea (figura 21). Dacă două persoane sunt prezente, a doua persoană poate șterge nou-născutul în timp ce prima persoană poziționează și eliberează căile aeriene.



**Fig. 21.** Ștergeți copilul și îndepărtați scutecele ude, pentru a preveni pierderea de căldură și a stimula respirația. Stimularea tactilă blândă poate, de asemenea, stimula respirația.

Ștergerea nu este necesară pentru prematurii mai mici de 32 de săptămâni, deoarece ei trebuie acoperiți imediat cu folie de plastic (polietilenă).

#### Stimulați

Poziționarea, îndepărtarea secrețiilor la necesitate și uscarea sau ștergerea copilului adesea reprezintă stimularea suficientă pentru a iniția respirația. Dacă nou-născutul nu are respirații adecvate, o stimulare tactilă suplimentară scurtă poate stimula respirația. Frecați cu blândețe spatele, trunchiul sau extremitățile nou-născutului. Stimularea excesiv de viguroasă nu este folositoare și poate produce leziuni. **Niciodată să nu zgâlțâiți un copil.** Dacă un nou-născut rămâne apneic

în ciuda frecării spatelui sau extremităților timp de câteva secunde, începeți VPP.

#### Cum evaluați răspunsul nou-născutului la pașii inițiali?

Evaluați respirațiile și frecvența cardiacă a nou-născutului, pentru a determina dacă nou-născutul răspunde la pașii inițiali. Aceasta nu ar trebui să dureze mai mult de încă 30 de secunde. Dacă nou-născutul nu are respirații spontane adecvate și o frecvență cardiacă de 100 bpm sau mai mult în interval de un minut de la naștere, ar trebui să începeți VPP.

**Reamintiți-vă: Ventilația plămânilor copilului este cea mai importantă și mai eficientă acțiune din timpul reanimării neonatale.**

#### Respirațiile

Evaluați dacă nou-născutul plânge sau respiră. Dacă nou-născutul nu respiră sau are respirații de tip gasp, treceți direct la VPP. Reamintiți-vă, respirațiile tip gasping sunt ineficiente și sunt tratate la fel ca și apneea. Frecvența cardiacă a nou-născutului ar trebui să fie evaluată în timp ce începe VPP.

#### Frecvența cardiacă

Dacă nou-născutul respiră eficient, frecvența cardiacă ar trebui să fie cel puțin 100 bpm. Evaluarea inițială a frecvenței cardiace va fi făcută folosind un stetoscop. Ascultația de-a lungul părții stângi a toracelui este cea mai precisă metodă de examen clinic pentru determinarea frecvenței cardiace la nou-născut (figura 22). Deși se pot simți pulsații la baza cordonului ombilical, palparea este mai puțin exactă și poate subestima frecvența cardiacă reală. În timp ce auscultați, puteți bate ritmul cardiac pe masă, astfel încât echipa va ști, de asemenea, frecvența cardiacă. Estimați frecvența cardiacă numărând bătăile în șase secunde și înmulțindu-le cu 10. De exemplu, dacă auscultați în timp de 6 secunde și auziți timp de 6 secunde 12 bătăi, frecvența cardiacă este 120 bpm. Raportați clar frecvența cardiacă membrilor echipei dvs.



**Fig. 22.** Evaluați frecvența cardiacă prin auscultația cu un stetoscop.

Dacă nu puteți determina frecvența cardiacă prin examen clinic și nou-născutul nu este viguros, cereți unui alt membru al echipei să conecteze rapid un senzor de pulsoximetru sau senzorii unui monitor cardiac electronic (ECG), pentru a evalua frecvența cardiacă folosind un pulsoximetru sau un monitor (figura 23).



**Fig. 23.** Metode alternative pentru evaluarea frecvenței cardiace: pulsoximetrie și monitoring ECG.

**Precauții:** Pulsoximetria poate să nu funcționeze dacă frecvența cardiacă a copilului este scăzută sau dacă nou-născutul are perfuzia insuficientă a tegumentelor. În acest caz, monitorizarea frecvenței cardiace a copilului cu monitor ECG este metoda preferată. În situații neobișnuite, monitorul ECG poate arăta un semnal electric, deși inima nu pompează de fapt sânge (activitatea electrică fără puls). La nou-născut, activitatea electrică fără puls trebuie tratată la fel ca și frecvența cardiacă absentă (asistola).

**După pașii inițiali, ce faceți dacă nou-născutul nu respiră sau frecvența cardiacă este scăzută?**

#### Indicații pentru Pulsoximetrie

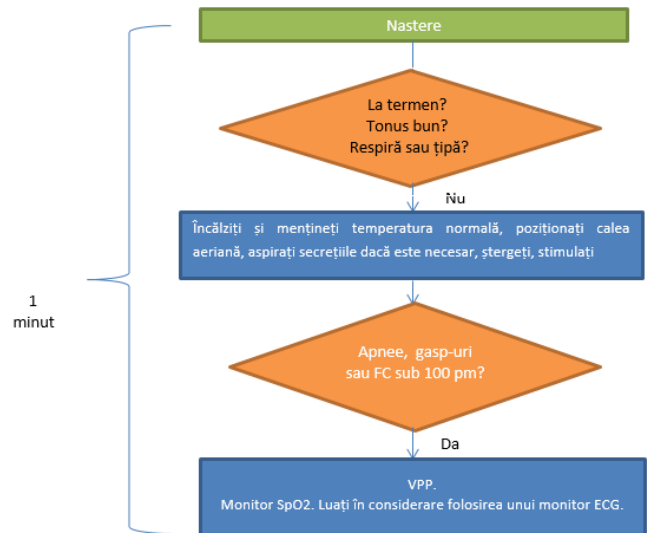
- Când este anticipată reanimarea
- Pentru confirmarea percepției de cianoză centrală persistentă
- Când este administrat oxigen
- Când este necesară ventilația cu presiune pozitivă

• Începeți VPP dacă nou-născutul nu respiră (apnee) **ORI** dacă are respirații de tip gasp.

• Începeți VPP dacă nou-născutul pare să respire, dar frecvența cardiacă este sub 100 bpm.

• Chemați imediat ajutor suplimentar dacă sunteți singurul cadru medical la masa radiantă.

Dacă nou-născutul nu a răspuns la pașii inițiali în primul minut de viață, *nu este corect să continuați să administrați doar stimulare tactilă.*



1 minut

#### Când este indicat oxigenul suplimentar și cum este administrat?

Oxigenul suplimentar este utilizat atunci când valorile oximetriei rămân sub intervalul-țintă pentru vârsta nou-născutului. Oxigenul în flux liber poate fi administrat unui nou-născut care respiră spontan ținând tubul de oxigen aproape de nasul și gura acestuia. Oxigenul în flux liber nu este eficient dacă nou-născutul nu respiră.

**Tabel 14.** SpO<sub>2</sub> predictabilă țintă după naștere

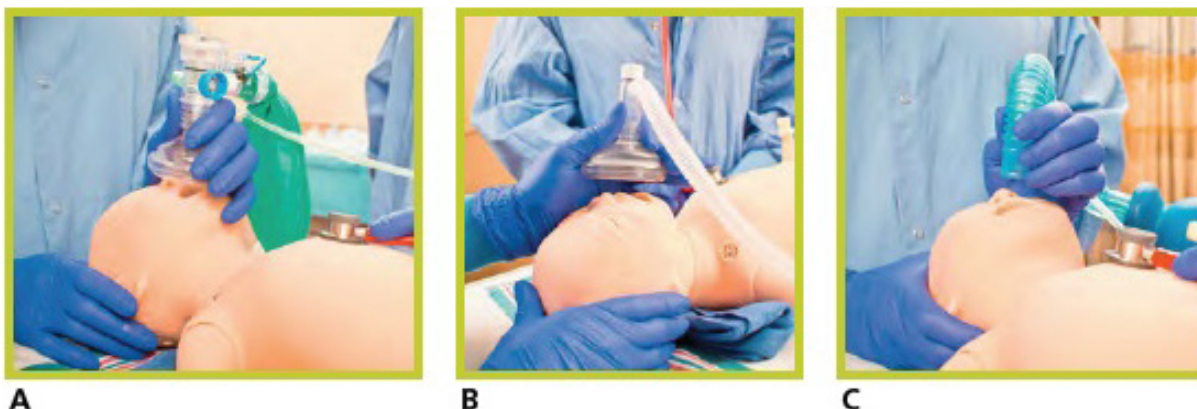
1 min.	60%-65%
2 min.	65%-70%
3 min.	70%-75%
4 min.	75%-80%
5 min.	80%-85%
10 min.	85%-95%



**Fig. 24.** Oxigen în flux liber administrat unui nou-născut care respiră spontan ținând tubul de oxigen aproape de gură și nasul copilului.

Puteți folosi, de asemenea, unul din dispozitivele de ventilație cu presiune pozitivă. Dacă folosiți un balon de anestezie sau resuscitator T-piece, țineți masca aproape de față, dar nu atât de strâns ca presiunea să se acumuleze în mască. **Nu ar trebui** să încercați să administrați oxigen în flux liber prin

masca de la un balon autogonflabil, deoarece gazul nu trece în mod sigur prin mască dacă balonul nu este comprimat. Oxigenul în flux liber poate fi administrat prin rezervorul deschis („coada”) de la anumite tipuri de baloane autogonflabile.



**Fig. 25.** Oxigen în flux liber administrat printr-un balon de anestezie (A), un resuscitator T-piece (B) și coada unui balon autogonflabil cu rezervor deschis (C).

### Reglarea concentrației de oxigen

Corecția concentrației oxigenului se efectuează cu ajutorul pulsoximetrului, pentru a menține saturația specifică a  $O_2$  pe minute în limitele intervalului-țintă. Scopul este de a preveni hipoxia fără a folosi oxigen în exces și a expune nou-născutul la riscul potențial de hiperoxie. Corijarea concentrației oxigenului administrat se efectuează cu aer comprimat și oxigen, un blender de oxigen și un debitmetru.



**Fig. 26.** Reglarea concentrației de oxigen cu aer comprimat (fluxul intrat prin tubul galben), oxigen sub presiune (fluxul intrat prin tubul verde), un blender de oxigen, un debitmetru și tubulatura pentru pacient (flux ieșit prin tubulatura transparentă).

### Aerul comprimat și oxigenul

Gazele comprimate pot fi montate în perete sau obținute din butelii portabile. Aerul medical (21% oxigen) și oxigenul 100% sunt furnizate prin tubulatură rezistentă la presiune, codificată în culoare galbenă și respectiv culoare verde.

### Blenderul de oxigen și debitmetrul

Gazele comprimate sunt colectate la un blender, dotat cu un robinet cu care se reglează concentrația amestecului de gaze (21%-100%). Amestecul de gaze merge la un debitmetru reglabil. Debitmetrul are de obicei o bilă plutitoare ce indică debitul de gaz ce pornește din dispozitiv. În funcție de mărimea debitmetrului, poate fi reglat robinetul pentru a atinge un flux de gaze 0-20 L/min. Gazul titrat este direcționat prin tubulatură către dispozitivul de administrare a oxigenului.

- Pentru administrarea oxigenului în flux liber, **debitmetrul se setează la 10 L/min.**
- Administrarea oxigenului începe de la 30%. Cu ajutorul blenderului se reglează concentrația oxigenului pentru a atinge valorile-țintă ale saturației oxigenului.

Dacă nou-născutul are respirație dificilă sau saturația nu poate fi menținută în intervalul-țintă în ciuda oxigenului 100% administrat, trebuie să luați în considerare administrarea presiunii pozitive continue în căile aeriene (CPAP) sau VPP.

**Ce faceți dacă nou-născutul prezintă respirație dificilă sau saturație scăzută a oxigenului persistent?**

### CPAP

CPAP este o metodă de suport respirator care folosește o presiune crescută continuă a gazelor pentru a menține

deschiși plămâni nou-născutului care respiră spontan. CPAP poate fi utilă atunci când căile aeriene sunt deschise, dar copilul prezintă semne de respirație dificilă sau persistă saturația joasă a oxigenului. CPAP trebuie luată în considerare în sala de nașteri doar dacă nou-născutul are respirații de sine stătătoare și frecvența lui cardiacă este de cel puțin 100 bpm.



A



B

Fig. 27. Administrarea CPAP folosind un balon de anestezie (A) sau resuscitator T-piesă.

### Schimbă prezența lichidului amniotic meconial abordarea față de pașii inițiali?

Prezența lichidului amniotic meconial poate indica suferința fetală și crește riscul ca nou-născutul să necesite reanimare după naștere.

#### • Lichidul amniotic meconial și un nou-născut viguros

Dacă nou-născutul este viguros, prezintă efort respirator și tonus muscular bun, poate sta cu mama pentru a primi pașii inițiali ai îngrijirii nou-născutului. Folosiți doar o pară de aspirație pentru a curăța cu blândețe secrețiile impregnate cu meconium din gură și din nas.

#### • Lichidul impregnat meconial și un nou-născut neviguros

În cazul în care copilul este născut cu lichid amniotic meconial și are depresie respiratorie sau tonus muscular scăzut, el trebuie plasat pe masa radiantă și urmează să fie efectuați pașii inițiali ai îngrijirii nou-născutului. Pentru a curăța secrețiile din gură și nas se folosește o pară de aspirație. Dacă nou-născutul nu respiră sau frecvența lui cardiacă este sub 100 bpm după efectuarea pașilor inițiali, se trece la VPP.

#### Explicații ale terminologiei folosite frecvent pentru a descrie noțiuni de ventilație cu presiune pozitivă

CPAP în sala de nașteri poate fi administrată folosind un balon de anestezie sau un resuscitator T-pieșă atașate la o mască ținută etanș pe fața copilului. CPAP nu poate fi administrat cu ajutorul unui balon autogonflabil.

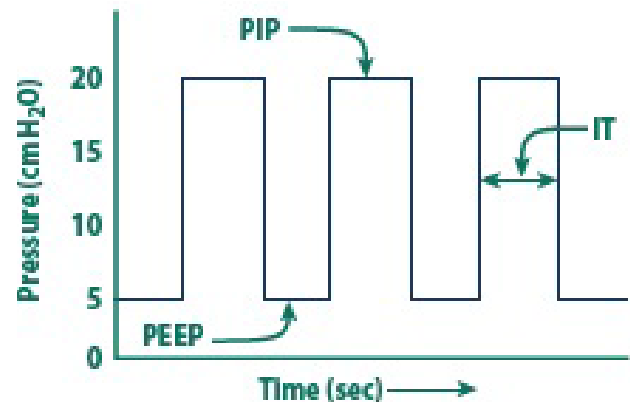


Fig. 28. Graficul presiunilor în timpul ventilației cu presiune pozitivă PIP = presiune inspiratorie maximă, PEEP = presiune pozitivă la sfârșitul expirului, TI = timp inspirator.

- *Presiune inspiratorie maximă (Peak Inspiratory Pressure – PIP):* presiunea maximă administrată la fiecare respirație.
- *Presiune pozitivă la sfârșitul expirului (Positive end expiratory pressure – PEEP):* presiunea gazului care este menținută în plămâni între inspirații, când nou-născutul primește **respirație asistată**.
- *Presiune pozitivă continuă în căile aeriene (Continuous positive airway pressure – CPAP):* Presiunea gazului care este menținută în plămâni între inspirații când nou-născutul **respiră spontan**.

- *Frecvență*: numărul de respirații administrate pe minut.
- *Timp inspirator (TI)*: durata (exprimată în secunde) a fazei inspiratorii a fiecărei respirații cu presiune pozitivă.
- *Manometru*: un dispozitiv folosit pentru a măsura presiunea.

### Care sunt tipurile de dispozitive de resuscitare folosite pentru a ventila nou-născuții?

Pentru ventilație sunt utilizate de obicei trei tipuri de dispozitive.

1. Un **balon autogonflabil** se expandează spontan cu gaz (aer, oxigen sau amestec al acestora) după ce a fost comprimat.



**Fig. 29.** Balon autogonflabil. Se reexpandează spontan. Nu are nevoie de gaz sau de aplicare etanș pentru expansiune.

2. Un **balon destins de flux** (numit și balon de anestezie) se expandează doar când intră în el gaz dintr-o sursă de gaz comprimat, iar orificiul de ieșire este închis etanș.



**Fig. 30.** Balon de anestezie. Pentru a se umfla necesită gaz comprimat.

3. Un **resuscitator T-piece** direcționează gazul comprimat spre copil când deschiderea din vârful piesei este astupată.



**Fig. 31.** Resuscitator T-piece. Necesită gaz comprimat pentru a funcționa.

### Resuscitatorul T-piece

Un resuscitator T-piece este un dispozitiv mecanic care folosește valve pentru a regla fluxul de gaz comprimat îndreptat către pacient. La fel ca și balonul de anestezie, acest dispozitiv necesită o sursă de gaz comprimat. O respirație se efectuează prin astuparea alternativă a orificiului T-piece cu degetul. Când orificiul este astupat, gazul este direcționat prin dispozitiv către copil. Când se ia degetul de pe orificiu, o parte din gaz iese prin el. Frecvența este determinată de cât de des este închis orificiul de pe capac, iar timpul inspirator este determinat de durata de închidere a orificiului. Există două butoane de control care sunt folosite pentru a limita presiunea inspiratorie. *Butonul de control pentru presiunea inspiratorie* limitează PIP pe parcursul fiecărei respirații asistate. *Valva de eliberare a presiunii maxime* este un dispozitiv de siguranță asemănător cu valve de suprapresiune a balonului autogonflabil, care împiedică utilizatorul să crească PIP peste o valoare prestabilită. Acest buton de control poate fi acoperit de un capac mobil. Un buton reglabil de la nivelul capacului T-piece controlează cantitatea de gaz care ia să iasă între respirații și presiunile inspiratorie și expiratorie.

### Care sunt indicațiile pentru ventilația cu presiune pozitivă?

#### Indicații pentru ventilație cu presiune pozitivă

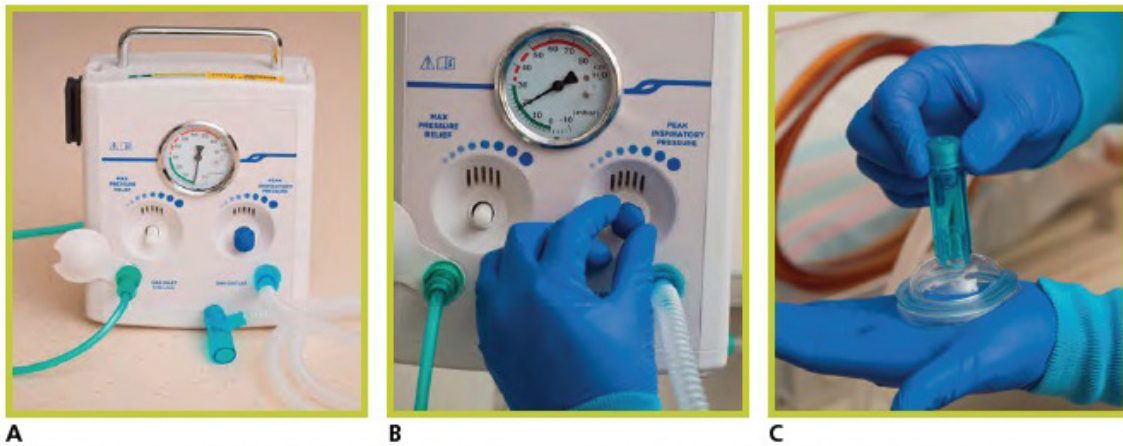
- Apneea (nu respiră)
- Gaspung
- Frecvența cardiacă mai puțin de 100 bpm
- Saturația cu oxigen sub
- Intervalul-țintă în ciuda
- administrării de oxigen în
- flux liber sau CPAP

După efectuarea pașilor inițiali, *dacă nou-născutul nu respiră (este în apnee) SAU dacă nou-născutul prezintă gasp-uri SAU dacă frecvența cardiacă a nou-născutului este mai mică de*

100 bpm, este indicată VPP și aceasta trebuie începută în timpul primului minut după naștere.

În plus, VPP poate fi luată în considerare dacă nou-născutul respiră și frecvența cardiacă este mai mare sau egală cu

100 bpm, dar saturația cu oxigen a copilului nu poate fi menținută în intervalul de valori-țintă în ciuda administrării de oxigen în flux liber sau CPAP.



**Fig. 32.** Un resuscitator T-piece (A). Presiunea aplicată cu ajutorul T-piece este controlată de valve reglabile. Presiunea inspiratorie este reglată de buton de la nivelul dispozitivului (B), iar PEEP este reglată de buton de la nivelul capacului T-piece (C).

**Strigați imediat după ajutor dacă sunteți singur.** O persoană va monitoriza răspunsul frecvenței cardiace în urma VPP, va observa mișcările toracelui și va pune un puls-oximetru pe mână/încheietura mâinii drepte.

**Cum vă pregătiți să începeți ventilația cu presiune pozitivă?**

#### 1. Curățați secrețiile din căile aeriene

Dacă nu ați făcut-o deja, aspirați gura și nasul, pentru a fi siguri că secrețiile nu vor împiedica VPP.

#### 2. Poziționați-vă la capul copilului

Persoana care este responsabilă de poziționarea căilor aeriene și fixarea măștii pe fața copilului este poziționată la capul copilului.

#### 3. Poziționați capul și gâtul copilului

Capul și gâtul nou-născutului trebuie să fie în poziție de ușoară extensie-poziția de adulmecare, astfel încât bărbia și nasul nou-născutului sunt direcționate în sus.

Poziționarea inadecvată este una din cele mai frecvente cauze ale ventilației pe mască inefficiente. Calea aeriană va fi obstruată dacă gâtul este în flexie sau extensie excesivă. Deoarece partea posterioară a capului unui nou-născut (occiput) este proeminentă, poate fi util să îi ridicați umerii ușor prin plasarea unui rulou sub umerii copilului.

#### Cum poziționați masca pe fața copilului?

##### 1. Alegeți masca corectă

La fiecare naștere ar trebui să fie disponibile măști de diferite dimensiuni. Măștile neonatale au o margine capitonată sau moale, pliabilă și se găsesc în două forme – rotundă

și anatomică. Măștile cu formă anatomică sunt făcute astfel ca să fie așezate pe fața copilului cu partea ascuțită, acoperind nasul. Masca trebuie să stea pe mandibula copilului și să acopere gura și nasul, dar nu ochii. Masca corectă va realiza o etanșeizare strânsă la nivelul feței.



**Fig. 33.** Poziționarea capului copilului.

## 2. Puneți masca pe fața copilului

În cazul oricărui dispozitiv de reanimare este necesară aplicarea etanș între marginea măștii și față, pentru a atinge o presiune care va destinde plămâni. Ventilația nu va fi eficientă dacă vor exista pierderi de aer prin masca plasată incorect.



Fig. 34. Poziția de adulmecare.

## Tehnica cu o mână

Începeți prin a cuprinde bărbia cu marginea inferioară a măștii cu formă anatomică și apoi puneți masca pe gură și nas.



Fig. 35. Măști de dimensiuni corecte și incorecte cu formă anatomică și rotunde. Prima mască din fiecare rând este de dimensiune corectă. Celelalte măști sunt de dimensiuni incorecte.



A



B

Fig. 36. (A) Cuprindeți bărbia cu masca. (B) Aduceți masca peste gură și nas.

Țineți masca pe față cu degetul mare și indexul încercuind marginea măștii. Puneți celelalte 3 degete sub unghiul osos al mandibulei și apoi ridicați ușor mandibula spre mască. Odată ce masca este poziționată, o etanșizare strânsă poate fi realizată folosind o presiune constantă în jos, exercitată asupra marginii măștii, în timp de ținem capul în poziție de

adulmecare (figura 37.A). Anumite măști cu formă rotunda sunt proiectate să fie ținute de partea îngustă mai degrabă decât de margine (figura 37.B). Dacă aplicați presiune pe margine la acest tip de mască, aceasta se va deforma și va exista o scăpare de aer.



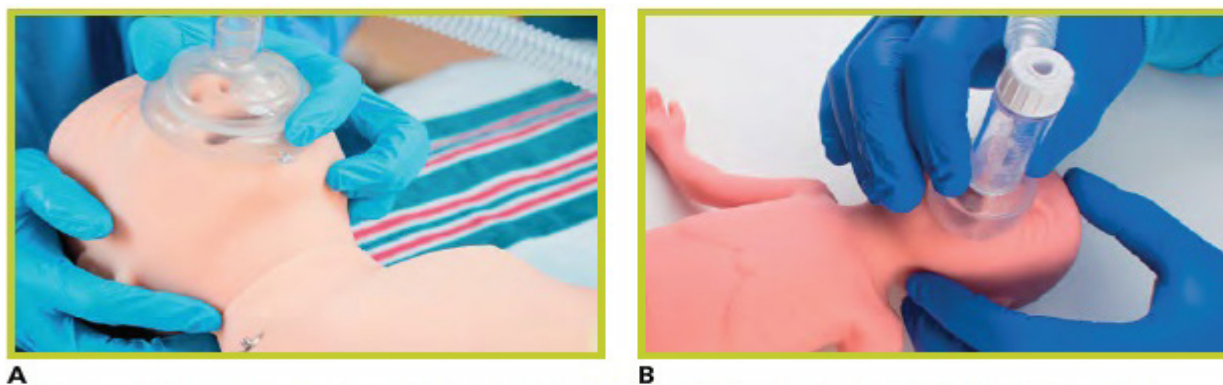


Fig. 37. Menținerea etanșezării cu tehnica cu o mână folosind o mască anatomică (A) sau rotundă (B).

#### Tehnica cu două mâini cu ridicarea mandibulei

O etanșizare bună și poziția corectă a capului pot fi dificil de menținut cu o singură mână. Dacă nu puteți menține o etanșizare bună, folosiți ambele mâini pentru a susține masca prin metoda ridicării bărbiei. Folosiți policele și primul deget al ambelor mâini pentru a fixa masca pe față. Plasați celelalte 3 degete ale fiecărei mâini sub unghiul osos al mandibulei și ridicați ușor mandibula în sus spre mască. În timp ce vă concentrați pe menținerea unei bune etanșezări și menținerea unei poziții corecte a capului, un alt membru al echipei stă de o parte a copilului și comprimă balonul sau astupă capacul piesei în T. O a treia persoană monitorizează răspunsul copilului.

#### Ce concentrație de oxigen ar trebui folosită pentru a începe ventilația cu presiune pozitivă?

Studiile au arătat că reanimarea începută cu oxigen 21% este la fel de eficientă ca reanimarea începută cu oxigen 100%. Pentru a reduce riscurile posibile asociate cu hipo- sau hiperoxigenarea, saturația oxigenului măsurată prin pulsoximetrie trebuie să fie similară cu cea măsurată la nou-născuții la termen sănătoși. Înainte de naștere și în timpul dezvoltării intrauterine, fătul are o saturație cu oxigen a hemoglobinei de aproximativ 60%. După naștere, saturația cu oxigen crește gradat peste 90%. Cu toate acestea, chiar în cazul nou-născuților la termen sănătoși, atingerea acestei saturații poate lua 10 minute sau chiar mai mult.

- Pentru reanimarea inițială a nou-născuților cu **vârsta de gestație mai mare sau egală cu 35 de săptămâni, resuscitarea se începe cu oxigen de 21%.**
- Pentru reanimarea inițială a nou-născuților **cu vârsta de gestație mai mică de 35 de săptămâni** setați blenderul la **oxigen 21-30%.**
- Setează debitmetrul la **10 L/min.**
- Un asistent ar trebui să plaseze un senzor de pulsoximetru pe mâna sau articulația pumnului drept, cât mai repede posibil după începerea VPP. Odată ce pulsoximetrul citește

constant, comparați saturația productală a oxigenului cu intervalul de valori standard din tabelul 5 și reglați concentrația de oxigen după cum este necesar.

Tabelul 15. Intervalul-tintă SpO<sub>2</sub> după naștere

1 min.	60%-65%
2 min.	65%-70%
3 min.	70%-75%
4 min.	75%-80%
5 min.	80%-85%
10 min.	85%-95%

#### Ce frecvență de ventilație trebuie folosită în timpul ventilației cu presiune pozitivă?

Respirațiile trebuie administrate cu o frecvență de **40-60 respirații pe minut.**

Numărați cu voce tare, pentru a ajuta la menținerea unei frecvențe corecte. Folosiți cadența „**Respiră, Doi, Trei; Respiră, Doi, Trei; Respiră, Doi, Trei**”. Spuneți „**Respiră**” în timp de comprimați balonul sau astupați capacul piesei în T și permiteți decompresia când spuneți „Doi, Trei”.

#### Cât de multă presiune trebuie utilizată la începerea ventilației cu presiune pozitivă?

Începeți cu **PIP de 20-25 cm H<sub>2</sub>O**. Nou-născuții la termen ar putea avea nevoie de o presiune inspiratorie mai mare pentru primele câteva respirații pentru a expanda plămâni (30-40 cm H<sub>2</sub>O). După respirațiile inițiale de inflație, veți putea să scădeți presiunea respiratorie.

Administrarea PEEP cu ventilații inițiale de inflație ajută la atingerea mai rapidă a unui volum pulmonar stabil, eliminarea lichidului și prevenirea colabării alveolelor în timpul expirului și căilor respiratorii. **Când este folosit PEEP, valoarea sugerată inițial este de 5 cm H<sub>2</sub>O.**

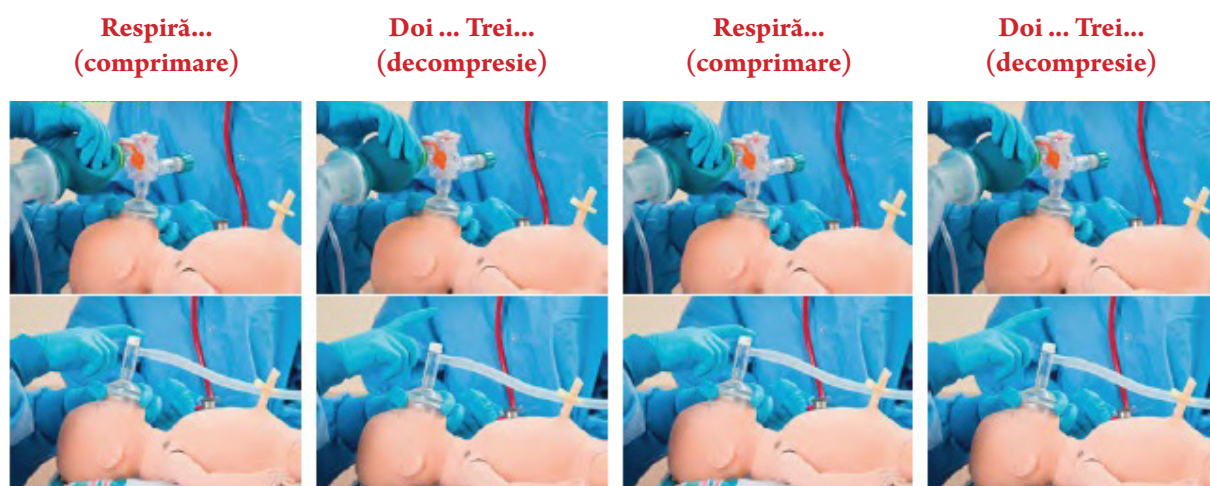


Fig. 38. Numărați ritmul cu voce tare, pentru a menține frecvența corectă.

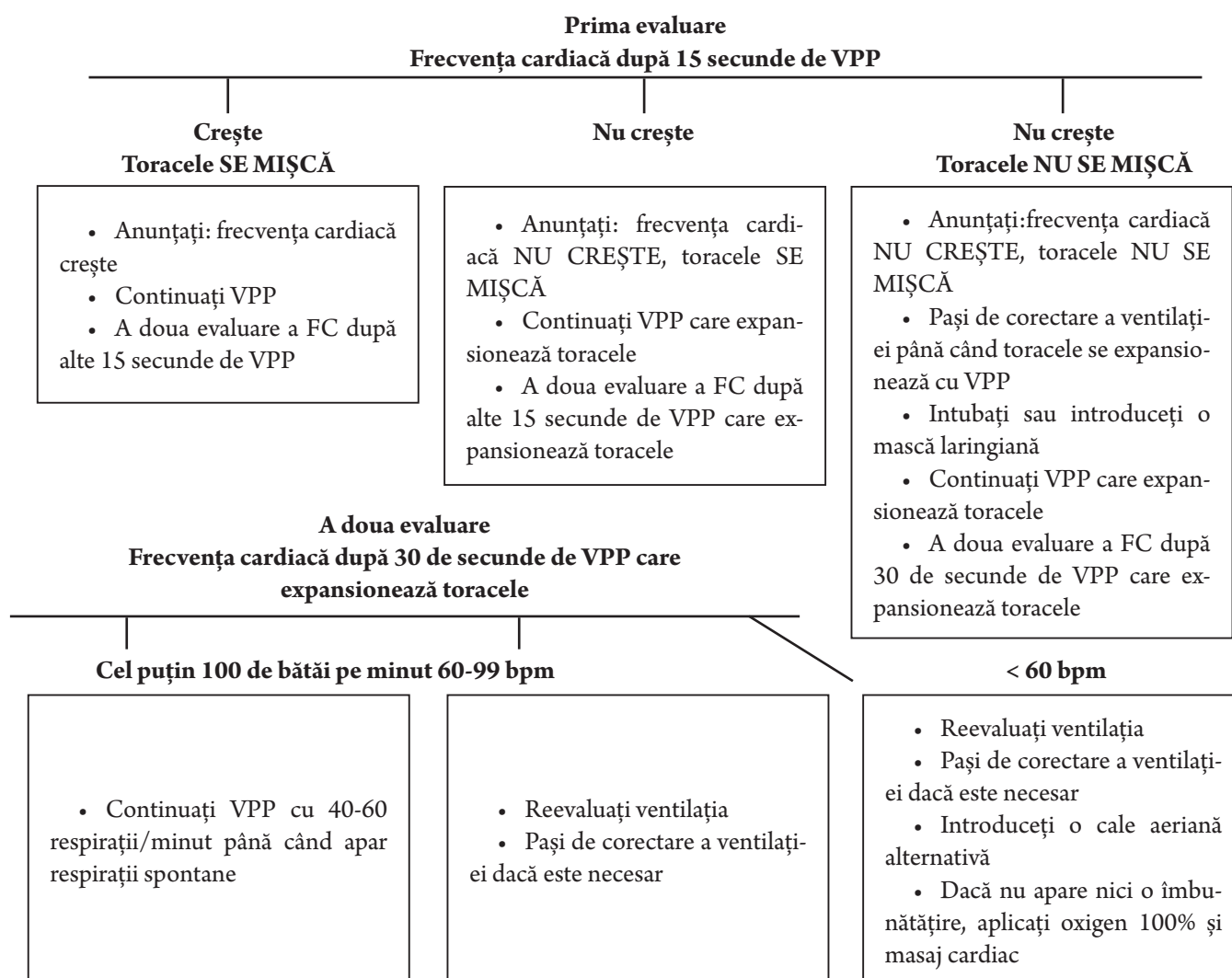


Fig. 39. Evaluarea răspunsului la VPP determină pașii următori. Prima evaluare a frecvenței cardiace este realizată după 15 secunde de ventilație. A doua evaluare a frecvenței cardiace este realizată după 30 de secunde de ventilație cu presiune pozitivă care expansionează plămânii.

**Când ar trebui să introduceți o sondă orogastrică?**

În timpul CPAP sau VPP cu mască, gazul pătrunde în esofag și stomac. Gazul din stomac poate interfera cu ventilația. Dacă un nou-născut necesită CPAP sau VPP cu mască pentru mai mult de câteva minute, luați în considerare introducerea unei sonde orogastrice și lăsarea capătului deschis pentru a permite ieșirea aerului din stomac.

Echipament necesar:

- Sondă de gavaj de 8 Fr
- Seringă mare
- Bandă adezivă

Pașii de introducere:

1. Măsurați distanța de la piramida nazală la lobul urechii și de la lobul urechii la un punct situat la jumătatea distanței între procesul xifoid (extremitatea inferioară a sternului) și ombilic. Notați marcajul centimetric din acest loc al sondei. Pentru a reduce la minim întreruperea ventilației, măsurarea sondei orogastrice poate fi aproximată cu masca pe loc.



**Fig. 40.** Măsurarea distanței corecte de introducere a sondei orogastrice. În acest exemplu, sonda trebuie introdusă la 28 cm.

2. Introduceți sonda prin gură (figura 41.A). Ventilația poate fi reluată odată ce sonda este introdusă. Verificați încă o dată etanșeizarea între mască și față.

3. Odată ce sonda este introdusă pe distanța dorită, atașați o seringă și evacuați conținutul stomacului (figura 41.B).

4. Detașați seringă de la sondă și lăsați capătul sondei deschis pentru a servi drept supapă pentru aerul care intră în stomac (figura 41.C).

5. Fixați sonda pe obrazul copilului (figura 41.D).

### Care sunt reperele anatomice importante în căile aeriene neonatale?

Reperetele anatomice sunt indicate în figura 42 A și B:

1. Esofagul – calea de trecere dintre faringe și stomac.

2. Epiglota – structura asemănătoare unui capac care acoperă glota.

3. Valecula – fundul de sac format între baza limbii și epiglota.

4. Laringele – porțiunea din calea aeriană care conectează faringele și traheea.

5. Glota – deschiderea laringelui care conduce la trahee, flancată de corzile vocale.

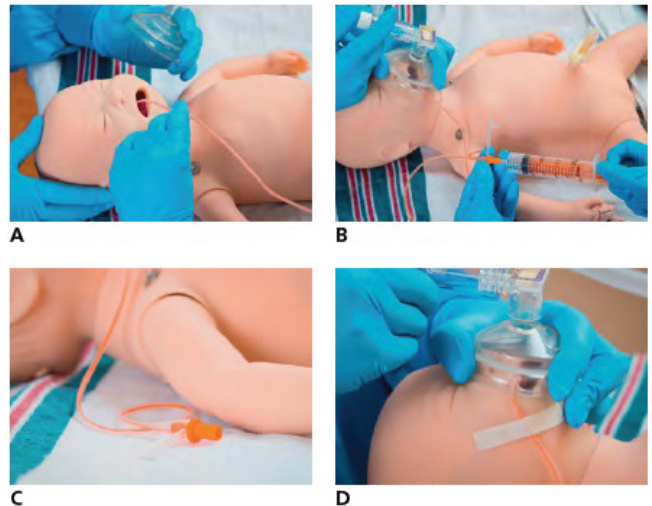
6. Corzile vocale – ligamente acoperite cu membrane mucoase de ambele părți ale glotei.

7. Cartilajul tiroid și cricoid – porțiunea inferioară a cartilajului care protejează laringele.

8. Traheea – porțiunea din calea aeriană care se extinde de la laringe la carina.

9. Carina – bifurcația traheei în cele două bronhii principale.

10. Bronhiile principale – cele două căi de pasaj al aerului care conduc de la trahee la plămâni.



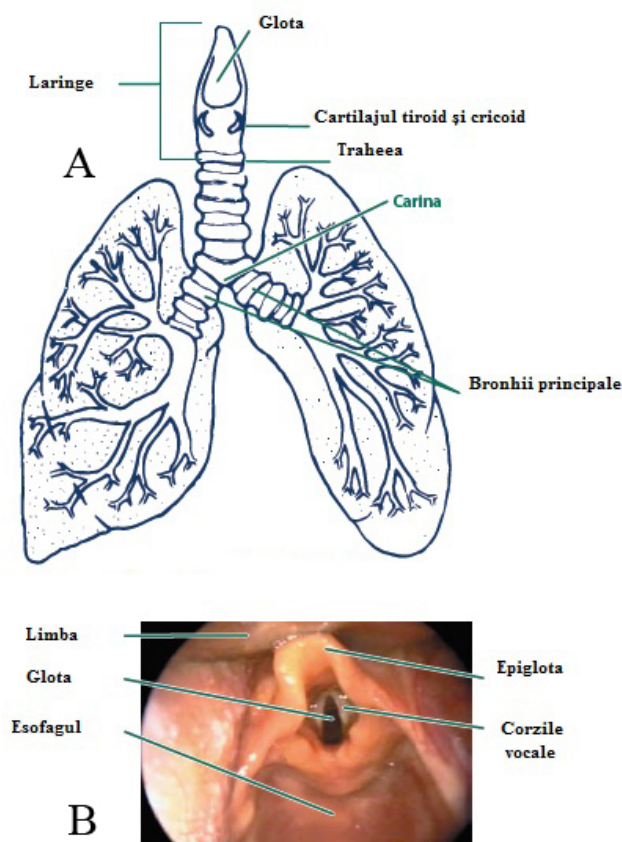
**Fig. 41.** Introducerea unei sonde orogastrice (A), aspirație pe sonda orogastrică (B), deschiderea sondei oro-gastrice pentru a acționa ca o supapă (C) și fixarea sondei cu bandă adezivă (D).

### Intubația endotraheală

#### Ce fel de sondă endotraheală ar trebui folosită?

Sonda endotraheală ar trebui să aibă un diametru uniform pe toată lungimea ei. Sondele îngustate și cu balonaș nu sunt recomandate pentru reanimarea neonatală. Sondele endotraheale au marcaje centimetrice de-a lungul lor pentru măsurarea distanței până la vârful lor. Multe sonde vor avea de asemenea linii sau marcaje aproape de vârf, care sunt menite să fie un ghidaj pentru corzile vocale. Când sonda este introdusă astfel încât corzile vocale sunt poziționate între două grupe de linii, vârful sondei se așteaptă să fie deasupra

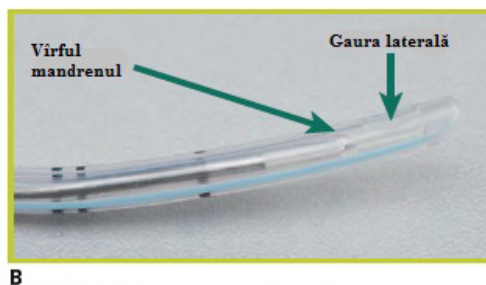
carinei; totuși, locația și designul liniilor variază considerabil în funcție de producători. Ghidajul pentru corzile vocale este doar o aproximare și poate să nu indice precis adâncimea corectă a introducerii.



**Fig. 42 (A).** Anatomia căilor aeriene; (B) vedere laringoscopică a corzilor vocale și structurilor.

**Tabelul 16. Mărimea sondei de intubație pentru nou-născuții cu diverse greutate și vârste de gestație.**

Greutate (g)	Vârsta de gestație (săpt)	Mărimea sondei de intubație (mm DI)
Sub 1,000	Sub 28	2,5



**Fig. 43.** Mandrenul opțional pentru creșterea rigidității sondei de intubație și menținerea curburii în timpul intubației.

1,000 – 2,000	28-34	3,0
Mai mare de 2,000	Mai mare de 34	3,5

### Luați în considerare utilizarea unui mandren

Mulți operatori găsesc utilă folosirea unui mandren pentru a conferi rigiditate și o curbură suplimentară sondei de intubație. Folosirea unui mandren este opțională și depinde de preferința operatorului. Când se introduce mandrenul, este important să ne asigurăm că vârful acestuia nu protruzează prin capăt, fie prin gaura laterală a sondei de intubație. Dacă vârful iese în afară, poate determina traumatizarea țesuturilor. Mandrenul trebuie stabilizat cu un dop sau îndoit la capăt, astfel încât să nu avanseze mai departe prin sondă în timpul procedurii de intubație.

### Selectați lama de laringoscop potrivită și atașați-o la mâner

- Folosiți lama Nr. 1 pentru nou-născuți la termen.
- Folosiți lama Nr. 0 pentru nou-născuții prematuri. Unii operatori pot prefera să folosească lama
- Nr. 00 pentru nou-născuții extrem de prematuri.

**Tabelul 17.** Mărimea cateterelor de aspirație pentru sonde de intubație de diferite diametre interioare.

Dimensiunea sondei endotraheale (mmDI)	Dimensiunea cateterului de aspirație
2,5	5F or 6F
3,0	6F or 8F
3,5	8F

### Cum țineți laringoscopul?

Întotdeauna țineți laringoscopul în mâna dvs. stângă cu degetul mare situat pe suprafața superioară a mânerului laringoscopului și cu lama îndreptată în partea opusă dvs.

Laringoscopul este proiectat pentru a fi ținut în mâna stângă atât de utilizatorii dreptaci, cât și de cei stângaci. Dacă este ținut în mâna dreaptă, vederea dvs. prin porțiunea deschisă, curbă a lamei va fi obstruată.



**Fig. 44.** Țineți laringoscopul în mâna stângă.

### Pregătiți-vă să introduceți laringoscopul

1. Poziționați corect copilul. Dacă este posibil, reglați înălțimea mesei radiante după cum este necesar. Puteți stabiliza capul nou-născutului cu mâna dvs. dreaptă în timp ce un membru al echipei se asigură că nou-născutul este așezat drept și capul este în poziția „de adulmecare”.

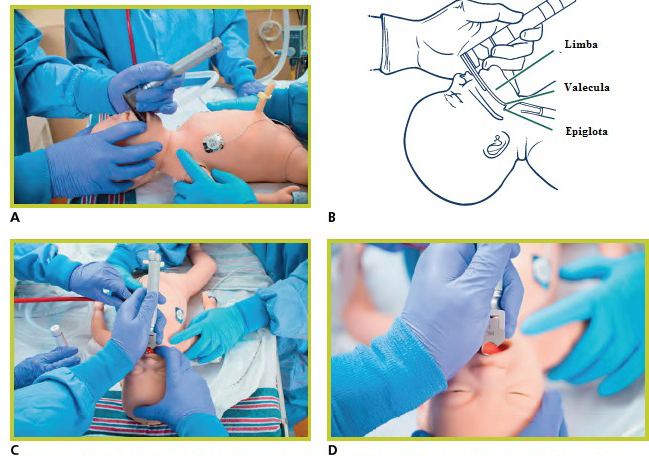


**Fig. 45.** Poziționarea copilului pentru intubație.

2. Folosiți indexul drept pentru a deschide ușor gura copilului.

3. Introduceți lama laringoscopului în partea dreaptă a gurii copilului și treceți-o peste partea dreaptă a limbii către linia mediană. Împingeți ușor limba către partea stângă a gurii

și avansați lama până când vârful acesteia ajunge chiar după baza limbii, în valeculă.



**Fig. 46.** Introduceți lama laringoscopului în partea dreaptă a gurii și treceți-o către linia mediană (A), avansați până când vârful ei ajunge la valeculă (B) și țineți laringoscopul pe linie mediană (C), împingând ușor limba către partea dreaptă a gurii (D), permițându-vă să identificați reperele.

4. Ridicați laringoscopul în întregime în direcția spre care este îndreptat mânerul, mișcând limba din cale, pentru a expune glota. Ați putea avea nevoie să înclinați vârful lamei foarte ușor pentru a ridica epiglota. Glota apare în partea superioară a imaginii pe care o vedeți când priviți de-a lungul lamei laringoscopului. Un asistent poate ajuta la aducerea gloței în raza vizuală prin folosirea policelui și a indexului pentru a efectua o presiune ușoară pe cartilajul cricoid și tiroidian al nou-născutului.

5. Identificați reperele-cheie. Dacă vârful lamei este corect poziționat în valeculă, ar trebui să vedeți epiglota suspendată în partea superioară și corzile vocale imediat dedesubt. Corzile vocale apar ca niște benzi verticale în forma unei litere “V” inversate.

6. Odată ce ați identificat corzile vocale, țineți laringoscopul nemișcat, mențineți privirea asupra corzilor vocale și cereți asistentului să plaseze sonda de intubație în mâna dvs. dreaptă. Introduceți sonda prin partea dreaptă a gurii nou-născutului cu curbura concavă în plan orizontal. Nu introduceți sonda prin canalul deschis al laringoscopului. Aceasta vă va bloca vederea asupra corzilor vocale.

După introducerea, îndreptați sonda către hipofaringe și avansați vârful către corzile vocale. Pe măsură ce vârful se apropie de corzile vocale, pivotați sonda în planul vertical, astfel încât vârful să fie îndreptat în sus. Atunci când corzile vocale se deschid, avansați sonda de intubație până când

corzile vocale sunt situate între liniile de ghidaj pentru corzile vocale.

7. Folosiți-vă mâna dreaptă pentru a ține sonda în siguranță pe palatul dur al nou-născutului. Îndepărtați cu grijă laringoscopul fără a deplasa sonda. Dacă ați folosit un mandren, un asistent trebuie să-l scoată din sonda de intubație, din nou asigurându-se că operatorul este atent să țină sonda pe loc. Deși este important să țineți sonda ferm, fiți atent să nu presați sonda atât de tare încât mandrenul să nu poată fi scos.



Fig. 47. Atașați un senzor de CO<sub>2</sub> și un dispozitiv VPP la sonda endotraheală și începeți ventilația.

8. Un asistent ar trebui să atașeze un detector de CO<sub>2</sub> și un dispozitiv de VPP la sonda endotraheală. Prezența aceleași persoane care să țină sonda de intubație și dispozitivul de ventilație cu presiune pozitivă poate ajuta la evitarea extubării

accidentale. Odată ce dispozitivul de VPP este atașat, începeți ventilația pe sondă.

**Cât timp ar trebui permis pentru o tentativă de intubație?**

Pașii pentru intubație ar trebui să fie încheiați în decursul a circa 30 de secunde. Nou-născutul nu este ventilat în timpul procedurii, așa încât acțiunea rapidă este esențială. Dacă semnele vitale ale nou-născutului se alterează în timpul procedurii (bradicardie severă sau saturație scăzută în oxigen), este de obicei preferabil să vă opriți, să reluați VPP cu o mască și apoi să încercați din nou.

**Cât de mult trebuie introdusă sonda în trahee?**

Scopul este să se plaseze vârful sondei de intubație în porțiunea mijlocie a traheei. Aceasta necesită, în general, introducerea sondei doar la 1-2 cm sub corzile vocale. Este important să nu introduceți sonda prea departe, astfel ca vârful să atingă carina sau să intre pe o bronhie principală. Două metode pot fi folosite pentru a estima adâncimea introducerii sondei. Echipa dvs. poate determina care dintre metode este preferată în cadrul unității dvs. de lucru.

Distanța nas-tragus (DNT) este o metodă care a fost validată și la nou-născuții la termen, și la prematuri. Metoda DNT folosește un calcul bazat pe distanța în cm de la septul nazal al nou-născutului până la tragus. Folosiți o bandă centimetrică pentru a măsura distanța nas-tragus. Adâncimea de introducere estimată (cm) este DNT + 1cm. Plasați sonda de intubație astfel încât marcajul de pe sondă corespunzător cu adâncimea de introducere estimată să fie la nivelul buzei nou-născutului.



Fig. 48. Calcularea lungimii de introducere a sondei de intubație.

Tabelul 18. Distanța inițială de introducere a sondei endotraheale (de la vârful la buza) pentru intubația orotraheală.

Vârsta de gestație (săptămâni)	Adâncimea de introducere a sondei endotraheale la buze (cm)	Greutatea nou-născutului (grame)
23-24	5,5	500-600
25-26	6,0	700-800
27-29	6,5	900-1000
30-32	7,0	1,100-1,400

33-34	7,5	1,500-1,800
35-37	8,0	1,900-2,400
38-40	8,5	2,500-3,100
41-43	9,0	3,200-4,200

**Dacă intenționați să mențineți sonda pe loc, cum o fixați?**

Tăiați o bucată de bandă adezivă cu lățimea de 2 cm sau 1,5 cm, astfel încât să fie destul de lungă pentru a ajunge din

partea laterală a gurii, de-a lungul buzei superioare și încă 2 cm pe obrazul opus.



A



B



C



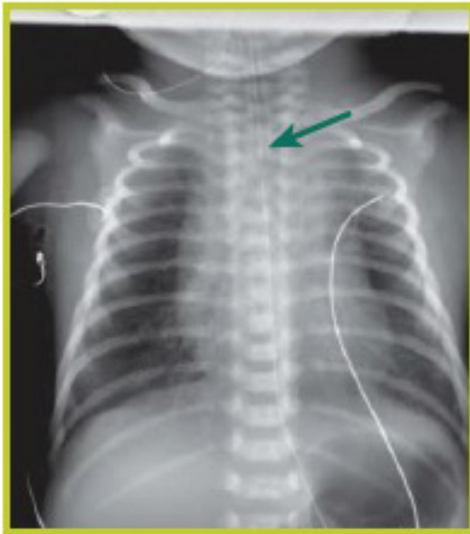
D



F

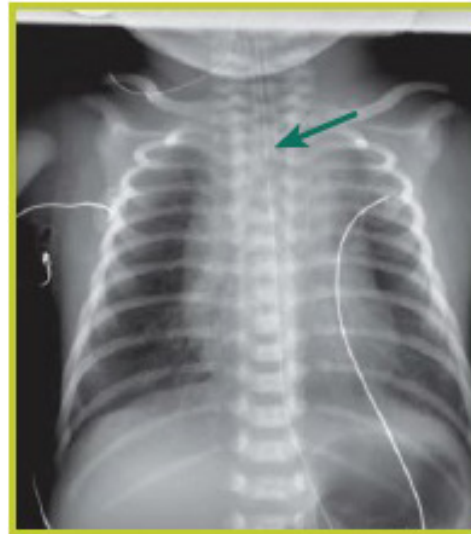
**Fig. 49.** Fixarea sondei endotraheale.

Vârful sondei trebuie să apară la radiografia cutiei toracice la mijlocul traheei aproape de prima sau a doua vertebră toracică. Vârful trebuie să fie situat deasupra carinei, care se află, în general, la nivelul vertebrei toracice trei sau patru. Evitați să luați claviculele drept referință, deoarece locația lor



**Fig. 50.** Plasarea corectă a sondei endotraheale cu vârful la a 2-a vertebră toracică.

variază în funcție de poziția copilului și de unghiul sub care este făcută radiografia. Dacă sonda a avansat prea mult, poate atinge carina sau poate intra în bronhia principală dreaptă și produce colabarea lobului superior drept sau a plămânului stâng.



**Fig. 51.** Plasarea incorectă cu vârful prea departe. Atinge carina și se apropie de bronhia principală dreaptă. Plămânul este colabat.

#### Indicații pentru masajul cardiac

- Masajul cardiac este indicat când frecvența cardiacă rămâne sub 60 bpm după cel puțin 30 de secunde de ventilație cu presiune pozitivă care destinde plămânii, evidențiată prin mișcările toracelui cu ventilație.
- În majoritatea cazurilor, ar trebui să fie administrat cel puțin 30 de secunde de ventilație pe o sondă endotraheală corect introdusă sau pe o mască laringiană.

#### Unde vă poziționați când administrați masajul cardiac?

Când se începe masajul cardiac, puteți să vă poziționați pe o lătură a mesei radiante. Un membru al echipei, aflat la capul copilului, va administra ventilația coordonată pe sondă endotraheală. Odată ce s-a realizat intubația și sonda este fixată, persoana care face masajul cardiac trebuie să se mute la capul mesei, în timp ce persoana care operează echipamentul de VPP se va muta pe lateral.

#### Unde vă poziționați mâinile în timpul masajului cardiac?

Poziționați policele pe stern imediat sub linia imagină care unește mameloanele nou-născutului.

Policele ar trebui poziționate fie unul lângă celălalt, fie unul deasupra celuilalt, în centrul sternului. Nu vă poziționați policele pe coaste sau pe procesul xifoid.

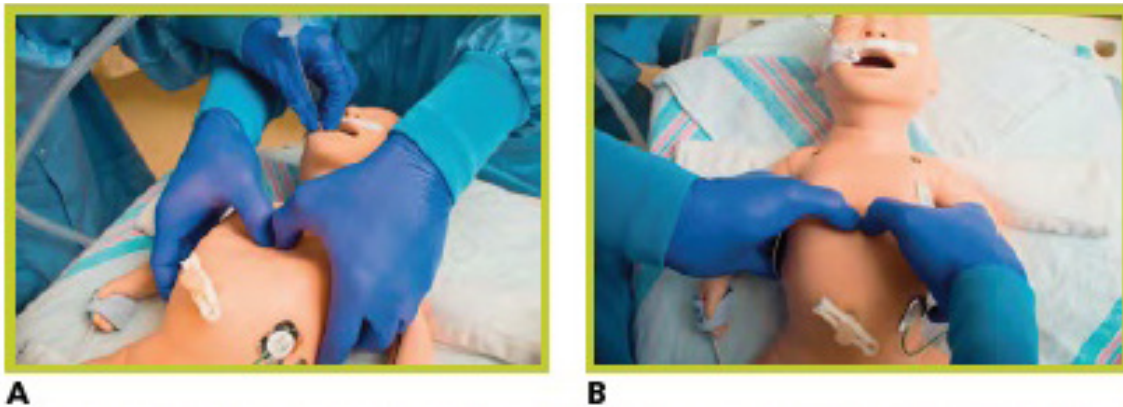


**Fig. 52.** Persoana care face masajul cardiac aflată la capul mesei.

Procesul xifoid este mica proeminență ascuțită unde ultimele coaste se întâlnesc pe linia mediană.

Cuprindeți cu mâinile toracele nou-născutului. Poziționați degetele sub spatele copilului pentru susținere. Nu este necesar ca degetele să se atingă.





**Fig. 53.** Masajul cardiac utilizând cele 2 police de la capul mesei radiante (A) și de pe o latură a mesei radiante (B). Policele sunt plasate pe treimea inferioară a sternului.

### Cum sunt coordonate compresiile cu ventilația cu presiune pozitivă VPP?

Aplicați 3 compresii rapide urmate de o ventilație.

**Compresii și ventilație coordonate**  
3 compresii + 1 ventilație în fiecare 2 secunde

Deprindeți ritmul prin numărarea cu voce tare: „Unu – și – Doi – și – Trei – și – **Respiră** – și; Unu – și – Doi – și – Trei – și – **Respiră** – și; Unu – și – Doi – și – Trei – și – **Respiră** – și..”.

- Comprimați toracele la fiecare număr enunțat („Unu, Doi, Trei”)
- Eliberați toracele între fiecare dintre („– și –”)
- Opiți masajul și administrați o respirație cu presiune pozitivă când persoana care face masajul spune „Respiră – și..”.

#### 3:1 ritm compresie: ventilație

Unu – și – Doi – și – Trei – și – Respiră – și  
Unu – și – Doi – și – Trei – și – Respiră – și  
Unu – și – Doi – și – Trei – și – Respiră – și

### Când opriți masajul cardiac?

- Opiți masajul cardiac când frecvența cardiacă este de 60 bpm sau mai mare.
- Odată ce masajul este oprit, reluați ventilația cu presiune pozitivă cu o frecvență mai mare, de 40-60 respirații pe minut.

### Când este indicată adrenalina și cum ar trebui administrată?

#### Indicații

Adrenalina este indicată dacă frecvența cardiacă a nou-născutului rămâne **sub 60 bpm după:**

- Cel puțin 30 de secunde de VPP care realizează inflația pulmonară (mișcă toracele), și
- Încă 60 de secunde de masaj cardiac coordonat cu VPP folosind oxigen 100%.

#### Concentrație

Adrenalina este disponibilă în două concentrații.

Doar concentrația de 1:10000 (0,1 mg/ml) ar trebui folosită pentru reanimarea neonatală.

#### Doza

**Intravenos sau intraosos:** Doza recomandată pentru administrare **intravenoasă sau intraosoasă este de 0,1 până la 0,3 ml/kg** (echivalent cu 0,01 până la 0,03 mg/kg). Va fi nevoie să estimați greutatea copilului după naștere.

**Endotraheal:** Dacă decideți să administrați o doză endotraheal în timp ce este asigurat un acces vascular, doza recomandată este de 0,5 până la 1 ml/kg (echivalentul a 0,05 până la 0,1 mg/kg). Această doză mai mare este recomandată doar pentru administrare endotraheală.

**NU ADMINISTRAȚI această doză mai mare pe cale intravenoasă sau intraosoasă.**

**Repețați la fiecare 3-5 minute dacă frecvența cardiacă rămâne sub 60 bpm.**

#### Volum expander

Administrarea de volum expander în urgență este indicată dacă nou-născutul nu răspunde la pașii reanimării și are semne de șoc sau istoric de pierdere acută de sânge.

#### Soluția cristaloidă

Soluția cristaloidă recomandată pentru tratament acut al hipovolemiei este NaCl 0,9% (ser fiziologic).

**Doza**

Doza inițială din volum expanderul ales este de 10 ml/kg. Dacă starea generală a nou-născutului nu se îmbunătățește după prima doză, ar putea fi nevoie să administrați o doză suplimentară de 10 ml/kg.

Mod de administrare pe parcursul a 5-10 minute (precauție la nou-născuții prematuri mai mici de 30 de săptămâni de gestație).

**Calea de administrare**

Opțiunile pentru accesul vascular de urgență în șocul hipovolemic includ introducerea unui cateter venos ombilical sau introducerea unui ac pentru abord intraosos. Tentativa de montare a unui cateter venos periferic nu este recomandată pentru administrarea *volum expander* în urgență, în condițiile colapsului cardiovascular.

## SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE

Termenul de detresă respiratorie este folosit pentru a descrie semne și simptome ale unui pattern respirator anormal. Un copil la care în actul de respirație participă aripile nazale, tahipneea, tirajul costal și subcostal, stridorul, dispneea, wheezing-ul prezintă detresă respiratorie. Insuficiența respiratorie este imposibilitatea pulmonilor de a produce suficient O<sub>2</sub> (insuficiență respiratorie hipoxică) sau elimina dioxidul de carbon (insuficiență ventilatorie) pentru a satisface necesitățile metabolice. De aceea, când este prezentă detresa respiratorie la examenul clinic, diagnosticul de insuficiență respiratorie este determinat de oxigenarea și ventilarea inadecvate sau ambele.

**Detresa respiratorie**

Examenul clinic trebuie efectuat pentru a determina semnele clinice importante. Participarea aripilor nazale în actul de respirație, deși nespecifică, este un semn clinic extrem de important al detresei la copii. Un alt semn este răspunsul la stimulare. Letargia, hipotonusul, hipodinamia, hiporeflexia

și plânsul slab pot sugera epuizare, hipercarbie și insuficiență respiratorie obstructivă.

Detresa respiratorie poate apărea cu reducerea volumului respirator, respirație superficială ca rezultat al cauzelor pulmonare și non-pulmonare.

În patologiile însoțite de reducerea complianței pulmonare cum ar fi pneumonia și edemul pulmonar, respirația este rapidă și superficială (volum tidal scăzut). În patologii respiratorii obstructive cum ar fi astmul și laringotraheita, respirația este profundă, cu volum tidal crescut, dar mai puține respirații. Respirația rapidă și adâncă fără alte semne respiratorii trebuie să pună în gardă medicul, prin evaluarea posibilelor cauze ale detresei respiratorii non-pulmonare, non-respiratorii, cum ar fi răspunsul la acidoza metabolică. (Cetoacidoză diabetică, acidoză tubulo-renală) sau stimularea centrului respirator (encefalită, ingestia stimulanzilor SNC). Retracția peretelui toracic suprasternal, subcostal reprezintă manifestări ale efortului respirator crescut și/sau peretelui toracic slab. Stridorul inspirator indică obstrucțiile căilor respiratorii la nivel cervical, iar stridorul expirator rezultă din obstrucția căilor respiratorii inferioare.

Ralurile sunt cele mai des întâlnite și reduc capacitatea funcțională reziduală a pulmonilor (pneumonie, edem pulmonar) și determină obstrucția căilor respiratorii inferioare (bronșeolită).

**Manifestările clinice ale detresei respiratorii**

Examenul clinic este important pentru localizarea regiunii afectate. Obstrucția căilor respiratorii extratoracice apare oriunde deasupra aperturii toracice. Semnele clinice ale obstrucției extratoracice sunt: stridor la inspir, retracții suprasternale, ale peretelui toracic și subcostale; prelungirea inspirului. Semnele clinice ale obstrucției intratoracice sunt expirul prelungit și wheezing-ul expirator. Manifestări tipice ale afectării alveolare sunt respirația superficială, tahipneea, retracția peretelui toracic și ralurile. Sediul patologiei poate fi localizat, iar diagnosticul diferențial poate fi stabilit în baza semnelor și simptomelor clinice.

**Tabelul 19. Semnele de localizare tipică a patologiei pulmonare.**

Localizarea patologiei	Frecvența respiratorie	Retracția toracică	Zgomote (auscultativ)
Căile respiratorii extratoracice	↑	↑↑↑↑	Stridor
Intratoracic extrapulmonar	↑	↑↑	Wheezing
Intratoracic intrapulmonar	↑↑	↑↑	Wheezing
Interstițiul alveolar	↑↑↑	↑↑↑	Raluri

**Tabelul 20. Exemple de regiuni anatomice afectate care determină insuficiența respiratorie.**

<b>Plămân</b>	<b>Pompa respiratorie</b>
<b>Obstrucția căilor respiratorii principale</b>	<b>Cutia toracică</b>
<p>Atrezia coanelor  Hipertrofia tonilelor  Abcese retrofaringiene/peritonsilare  Laringomalacia  Epiglotita  Pareza coardelor vocale  Laringotraheita  Stenoza subglotică  Aspirarea corpului străin  Apnea obstructivă de somn</p>	<p>Cifoscolioza  Hernia diafragmatică  Eventrația diafragmatică  Distrofia toracică asfixiantă  Sindromul Prune-Belly  Dermatomiozita  Distensia abdominală</p>
<b>Obstrucția căilor respiratorii inferioare</b>	<b>Trunchi cerebral</b>
<p>Astmul bronșic  Bronșiolita  Aspirarea corpului străin  Pneumonia de aspirație  Fibroza chistică  Deficiența de <math>\alpha</math>-1-antitripsină</p>	<p>Malformația Arnold-Chiari  Sdr hipoventilare central  Inhibitorii SNC  Traumatisme  Hipertensiune intracraniană  Infecția CNS</p>
<b>Patologie alveolară interstițială</b>	<b>Măduva spinării</b>
<p>Pneumonia lobară  SDR, boala membranelor hialine  Pneumonia interstițială  Pneumonia Hydrocarbon  Hemoragia pulmonară/hemosideroza</p>	<p>Traumatism  Transversmielitis  Atrofia musculară pinală  Poliomielita  Tumori/abcese  Mielita acută flască</p>
	<b>Neuromuscular</b>
	<p>Leziunea nervului frenic  Trauma la naștere  Botulism infantil  Sdr Guillain-Barre  Distrofia musculară  Miastenia gravis  Intoxicații cu substanțe organofosforice</p>

 **Tabelul 21. Cauzele detresei respiratorii non-pulmonare.**

<b>Sistem</b>	<b>Exemplu</b>	<b>Mecanisme</b>
Cardiovascular	<p>Șunt dreapta-stânga  IC congestivă  Șoc cardiogen</p>	<p>↑staza pulmonară  Acidoză metabolică  Stimularea baroreceptorilor</p>

SNC	Hipertensiune intracraniană Encefalită Edem pulmonar neurogen Encefalopatie toxică	Stimularea centrilor respiratorii din trunchiul cerebral
Metabolic	Cetoacidoză diabetică Acidemie organică Hiperamonemie	Stimularea chemoreceptorilor centrali și periferici
Renal	Acidoză renală	Stimularea chemoreceptorilor centrali și periferici
	Hipertensiune	Disfuncția ventriculară → stază pulmonară
Sepsis	Șoc toxic Meningococcemia	Stimularea centrilor respiratorii de către citokine Stimularea baroreceptorilor provocată de șoc Acidoza metabolică

### Patologia cardiovasculară manifestată cu detresă respiratorie

Un copil cu patologie cardiovasculară poate prezenta detresă respiratorie cauzată de scăderea complianței pulmonare sau șoc cardiogen. Patologiile care cresc fluxul sangvin arterial pulmonar (ex.: șunt dreapta-stânga) sau creșterea presiunii venoase pulmonare (ex.: disfuncția ventriculului stâng

în cazul hipertensiunii sau miocarditei, anomalii obstructive pulmonare ale returului venos pulmonar) cauzează creșterea presiunii capilare pulmonare și transudarea lichidului în interstițiul pulmonar sau alveole. Creșterea conținutului pulmonar de lichide și sânge duce la scăderea complianței pulmonare și apariția respirației superficiale cu tahipnee.

**Tablelul 22. Patologia cardiovasculară manifestată cu detresă respiratorie.**

<p>I. Complianța pulmonară scăzută</p> <p>a) Șunt dreapta-stânga</p> <p>1. Defect al septului interventricular, defect al septului atrial, duct arterial persistent, canal atrio-ventricular, trunchi arterial persistent</p> <p>2. Fistulă arterio-venoasă cerebrală sau hepatică</p> <p>b) Insuficiența ventriculară</p> <p>1. Leziuni obstructive ale inimii stângi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Stenoză aortică</li> <li>– Coarctare de aortă</li> <li>– Stenoză mitrală</li> <li>– Arc aortic întrerupt</li> <li>– Sindromul hipoplaziei inimii stângi</li> </ul> <p>2. Infarctul miocardic</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anomalia a. coronare care pornește din a. pulmonară</li> </ul> <p>3. Hipertensiunea renală</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Glomerulonefrită</li> </ul> <p>4. Inflamator/Infecțios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Miocardită</li> <li>– Efuziunea pericardiacă</li> </ul> <p>5. Idiopatic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cardiomiopatie dilatativă</li> <li>– Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă</li> </ul> <p>c) Obstrucția venoasă pulmonară</p> <p>6. Întoarcere venoasă pulmonară anormală totală cu obstrucție</p> <p>7. Cor triatriatum</p>
<p>II. Acidoză metabolică determinată de șoc</p> <p>a) Leziuni obstructive ale inimii stângi</p> <p>b) Insuficiență acută ventriculară</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Miocardită, infarct miocardic</li> </ul>	

Este important să conștientizăm că edemul pulmonar interstițial se manifestă nu doar prin prezența lichidului alveolar, dar și prin obstrucția căilor respiratorii de calibrul mic. Wheezing-ul ca semn al bolii cardiace congestive este frecvent

întâlnit la sugari și copiii mici și trebuie recunoscut. Pacienții cu leziuni cardiace, care rezultă în debit cardiac scăzut, adesea prezintă șoc. De exemplu, leziunile obstructive ale părții stângi a inimii și cardiomiopatia dobândită sau congenitală

determină scăderea perfuziei și acidoza metabolică, precum și detresa respiratorie din cauza stimulării chemoreceptorilor și baroreceptorilor. Probabilitatea ca o anumită boală

cardiovasculară să se manifeste ca suferință respiratorie depinde de vârsta copilului la adresare.

**Tabelul 23. Cronologia manifestării bolilor cardiace la copii.**

Vârsta	Mecanismul	Patologiile
Nou-născut (1-10 zile)	↑Diferența presiunii arterio-venoase	Fistulă arterio-venoasă (creier, ficat)
	Închiderea ductului	Leziunile unice ale ventriculului sau obstrucția severă a fluxului ventricular
	Flux sangvin independent pulmonar și sistemic	Transpoziția vaselor mari
	Obstrucție venoasă pulmonară	Întoarcere venoasă pulmonară anormală totală
Copil mic (1-6 luni)	↓Rezistența vasculară pulmonară	Șunt dreapta-stânga
	↓Presiunea arterială pulmonară	Anomalia arterei coronariene stângi
Orice vârstă	Tulburări de ritm	Tahi- sau bradiaritmii
	Infecții	Miocardită, pericardită
	Miocyte cardiace anormale	Cardiomiopatii
	Creșterea postsarcinii	Hipertensiune

#### **Boala neurologică manifestată ca detresă respiratorie**

Disfuncția sistemului nervos central (SNC) poate duce la modificări ale actului de respirație și se manifestă ca detresă respiratorie. Presiunea intracraniană crescută se poate manifesta ca detresă respiratorie. Creșterea timpurie a presiunii intracraniene are ca rezultat stimularea centrelor respiratorii, ceea ce duce la creșterea frecvenței respiratorii (tahipnee) și profunzimii respirației (hiperpnee). Scăderea rezultată a presiunii parțiale arteriale a dioxidului de carbon ( $\text{PaCO}_2$ ) și creșterea pH-ului lichidului cefalorahidian (LCR) duc la vasoconstricție cerebrală și la ameliorarea hipertensiunii arteriale intracraniene. Modelele respiratorii stereotipice sunt asociate cu disfuncții la mai multe niveluri ale creierului. Leziunea emisferelor cerebrale și leziunea mezencefalului determină hiperpnee, precum și tahipnee. În astfel de situații, măsurările de gaze sangvine arteriale prezintă de obicei alcaloză respiratorie fără hipoxemie. Patologia care afectează puntea și trunchiul cerebral se manifestă ca modele de respirație neregulate, cum ar fi respirația apneustică (inspirație prelungită cu scurte perioade de expirație), respirația Cheyne-Stokes (perioade alternative de respirație rapidă și lentă) și respirație sau apnee neregulată, ineficientă. Alături de modificările respiratorii, pot fi prezente alte manifestări ale disfuncției SNC și creșterea PIC, cum ar fi semne neurologice de focar, modificări pupilare, hipertensiune arterială și bradicardie. Ocazional, o disfuncție severă a SNC poate duce la edem pulmonar neurogen

și detresă respiratorie, după care poate urma descărcarea simpatică excesivă, ceea ce duce la creșterea presiunii hidrostatice venoase pulmonare, precum și la creșterea permeabilității capilare pulmonare. Hiperventilarea neurogenă centrală este caracteristică pentru patologii care implică SNC cum ar fi dereglări ale metabolismului ureei și encefalită. Bradicardia și apneea pot fi cauzate de medicamente: inhibitori ai SNC, otrăvire, hipoxie prelungită, traume sau infecții.

#### **Stările metabolice toxice care se manifestă ca detresă respiratorie**

Stimularea directă a centrelor respiratorii care duc la alcaloză respiratorie se întâlnește în intoxicații care implică agenți precum salicilați și teofilina. În mod similar, intoxicația cu stimulenți generali ai SNC, cum ar fi cocaina și amfetaminele, poate duce la o creștere a frecvenței respiratorii. Prezența toxinelor endogene și exogene, cum ar fi acidemiile organice, ingestia de metanol și etilenglicol și stadiile tardive ale salicilismului provoacă acidoză metabolică și hiperventilație compensatorie, care se poate manifesta ca detresă respiratorie. Măsurătorile EAB arată scăderea pH-ului și hipocarbie compensatorie cu oxigenarea normală. Tulburările metabolice care provoacă hiperamonemie, pe de altă parte, provoacă alcaloză respiratorie (scăderea  $\text{PaCO}_2$  cu pH crescut), deoarece amoniacul stimulează centrele respiratorii. Intoxicația cu monoxid de carbon și cianuri sau methemoglobinemia pot provoca detresa respiratorie.

### **Alte entități nonpulmonare care se manifestă ca suferință respiratorie**

**Sepsisul și șocul septic** pot provoca un sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) cu stimularea hipovolemică a baroreceptorilor, stimularea citokinei în centrele respiratorii și acidoza lactică. Alte cauze indirecte ale afectării pulmonare includ afecțiuni inflamatorii sistemice, traume, leziuni pulmonare acute asociate transfuziei și pancreatita. În mod similar, boala renală se poate manifesta sub formă de detresă respiratorie, provocând acidoză metabolică (de exemplu, acidoză tubulară renală sau insuficiență renală) sau insuficiență hipertensivă ventriculară stângă și suprasolicitare de lichide.

#### **Insuficiența respiratorie**

Insuficiența respiratorie apare atunci când oxigenarea și ventilația sunt insuficiente pentru a satisface cerințele metabolice ale organismului. Insuficiența respiratorie poate rezulta dintr-o anomalie în (1) plămâni și căi respiratorii, (2) peretele toracic și mușchii care participă în actul de respirație sau (3) chemoreceptorii centrali și periferici. Manifestările clinice depind în mare măsură de regiunea afectată. Deși, în mod tradițional, insuficiența respiratorie este definită ca dereglarea actului respirator, ceea ce duce la o presiune arterială parțială a oxigenului ( $\text{PaO}_2$ )  $< 60$  mmHg atunci când aerul inspirat și  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg, rezultând acidoză; starea generală a pacientului, efort respirator și potențialul de epuizare iminentă sunt indicatori mai importanți decât valorile EAB.

Definiția de la Berlin a ARDS a fost folosită cândva pentru a descrie pacienții pediatrici cu ARDS, chiar dacă fiziopatologia este diferită între copii și adulți. Definiția actuală în pediatrie diferă în ceea ce privește descoperirile imagistice toracice, definiția oxigenării, luarea în considerare a ventilației mecanice noninvasive și invazive.

#### **Definiția sindromului de detresă respiratorie acută pediatrică (PARDS)**

##### **Fiziopatologie**

Insuficiența respiratorie poate fi clasificată în insuficiență respiratorie hipoxică (eșec de oxigenare) și insuficiență respiratorie hiperbică (eșec de ventilație). Sângele venos sistemic (arterial pulmonar) este arterializat după echilibrarea cu gaz alveolar în capilarele pulmonare și este readus la inimă de vene pulmonare. EAB este influențat de compoziția gazelor inspirate, eficacitatea ventilației alveolare, perfuzia capilară pulmonară și capacitatea de difuzie a membranei capilare alveolare. Dereglări la oricare din aceste nivele pot duce la insuficiență respiratorie. Insuficiența respiratorie hipoxică rezultă din amestecul venos sau difuzia insuficientă a oxigenului din alveole în capilarele pulmonare. Aceste dereglări pot fi cauzate de obstrucția căilor aeriene de calibr mic, de barierele sporite pentru difuzie (de exemplu, edemul tesutului

interstițial, fibroza) și de patologii care conduc la colapsul sau umplerea alveolelor cu exsudat (ARDS, pneumonie, atelectazie, edem pulmonar). În cele mai multe cazuri, **insuficiența respiratorie hipoxică** este asociată cu scăderea minut-volumului (adică, volumul tidal x frecvența respirației) și poate fi gestionată prin recrutarea volumului pulmonar cu ventilație cu presiune pozitivă. Această dereglare poate rezulta din dereglări respiratorii mediate central, ventilație mecanică cu spațiul mort crescut sau boală a căilor respiratorii obstructive. Insuficiența respiratorie hipoxică și hiperbică pot coexista ca un eșec combinat de oxigenare și ventilație.

#### **Dereglarea raportului ventilație-perfuzie**

Pentru ca schimbul de  $\text{O}_2$  și  $\text{CO}_2$  să aibă loc, gazele alveolare trebuie să ajungă în capilarele pulmonare. Atât ventilația, cât și perfuzia sunt mai mici în zonele nedependente ale plămânului și mai mari în zonele dependente. Diferența de perfuzie (Q) este mai mare decât diferența de ventilație (V). Perfuzia în exces de ventilație are ca rezultat arterializarea incompletă a sângelui venos sistemic (arterial pulmonar) și este denumită amestec venos. Perfuzia zonelor neventilate este menționată ca șuntarea intrapulmonară a sângelui venos sistemic către circulația arterială sistemică. În schimb, ventilația care depășește perfuzia este irosită, adică nu contribuie la schimbul de gaze și este denumită ventilație de spații moarte. Ventilarea spațiului mort are ca rezultat returnarea unor cantități mai mari de gaz atmosferic (care nu a participat la schimbul de gaze și are  $\text{CO}_2$  neglijabil) înapoi în atmosferă în timpul expirației. Spațiul mort respirator este împărțit în spațiul mort anatomic și spațiul mort alveolar. Spațiul mort anatomic include căile respiratorii conducătoare de la nazofaringe la bronhiiolele terminale, se termină la alveole și nu are contact cu patul capilar pulmonar. Spațiul mort alveolar se referă la zone ale plămânului în care alveolele sunt ventilate, dar nu sunt perfuzate. În condiții clinice, această fiziologie poate rezulta din hiperinflație dinamică, niveluri ridicate de presiune pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP) sau volum tidal mare la pacienții ventilați. În plus, scăderea perfuziei arterei pulmonare din embolie pulmonară sau scăderea debitului cardiac și hipovolemia pot duce la un spațiu mort alveolar. Rezultatul final este o scădere a  $\text{CO}_2$  expirat mixt ( $\text{PECO}_2$ ) și o creștere a gradientului  $\text{PaCO}_2 - \text{PECO}_2$ . Spațiul mort este o fracțiune din volumul tidal ( $\text{VD}/\text{VT}$ ) și se calculează astfel:

Formula  $\text{VD}/\text{VT}$  normal este de aproximativ 0,33. Amestecul venos și șuntul intrapulmonar afectează predominant oxigenarea, rezultând un gradient de oxigen alveolar ( $\text{PAO}_2$ ) până la  $\text{PaO}_2$  ( $\text{A-aO}_2$ ) fără creștere în  $\text{PaCO}_2$ . Această fiziologie este cauzată de o ventilație mai mare a zonelor perfuzate, ceea ce este suficient pentru a normaliza  $\text{PaCO}_2$ , dar nu și  $\text{PaO}_2$ , datorită curbelor de disociere respective.

Relația liniară relativă a disocierii hemoglobinei- $\text{CO}_2$  permite medierea  $\text{PCO}_2$  capilar ( $\text{PCO}_2$ ) din zonele hiper-ventilate și hipoventilate. Asocierea între  $\text{PaO}_2$  și platoul de saturație a hemoglobinei cu creșterea  $\text{PaO}_2$ , scăderea saturației hemoglobinei- $\text{O}_2$  în zonele slab ventilate nu poate fi compensată de zonele bine ventilate, în care saturația hemoglobinei- $\text{O}_2$  a ajuns deja aproape la maxim. Această fiziologie are ca rezultat scăderea saturației de oximoglobină arterială ( $\text{SaO}_2$ ) și  $\text{PaO}_2$ . Creșterea  $\text{PaCO}_2$  în astfel de situații indică hipoventilarea alveolară. Exemple de boli care conduc la amestecul venos includ astmul și pneumonia de aspirație, iar cele ale șuntului intrapulmonar includ pneumonia lobară și ARDS.

### Difuziunea

Chiar dacă ventilația și perfuzia sunt potrivite, schimbul de gaze necesită difuzie în spațiul interstițial dintre alveole și capilarele pulmonare. În condiții normale, există suficient timp pentru ca sângele capilar pulmonar să se echilibreze cu gazul alveolar în spațiul interstițial. Când spațiul interstițial este umplut cu celule inflamatorii sau lichid, difuzia este afectată. Deoarece capacitatea de difuzie a  $\text{CO}_2$  este de 20 de ori mai mare decât cea a  $\text{O}_2$ , defectele de difuzie se manifestă ca hipoxemie, mai degrabă decât hiperemie. Chiar și cu administrarea de 100% oxigen,  $\text{PaO}_2$  crește la aproximativ 660 mmHg de la 100 mmHg, iar gradientul de concentrație pentru difuzarea  $\text{O}_2$  este crescut de doar 6,6 ori. Prin urmare, cu defecte de difuzie, hipoxemia letală va fi stabilită înainte de rezultate clinice semnificative ale retenției de  $\text{CO}_2$ . De fapt, în astfel de situații,  $\text{PaCO}_2$  este adesea scăzut din cauza hiper-ventilării care însoțește hipoxemia. Prezența hiperemiei în bolile care afectează difuzarea indică hipoventilarea alveolară din obstrucția căilor respiratorii coexistente, epuizarea sau depresia SNC. Exemple de boli care afectează difuzarea sunt pneumonia interstițială, ARDS, sclerodermia și limfangiectazia pulmonară.

### Monitorizarea unui copil cu detresă respiratorie și insuficiență respiratorie

#### Examinarea clinică

Este greșită afirmația că observația clinică este cea mai importantă componentă a monitorizării. Prezența și amploarea descoperirilor clinice anormale, evoluția lor în timp și relația lor temporală cu intervențiile terapeutice servesc drept ghiduri pentru diagnostic și management. Pe cât posibil, copilul cu tulburări sau insuficiență respiratorie ar trebui să fie examinat în condiții de cel mai mare confort și în cel mai puțin amenințător mediu.

Pulsoximetria este cea mai frecventă tehnică de monitorizare a oxigenării. Neinvaziv și sigur, este standardul de îngrijire în monitorizarea copiilor în timpul transportării,

sedării procedurale, intervențiilor chirurgicale și bolilor critice. Măsoară indirect saturația arterială a hemoglobinei- $\text{O}_2$  prin diferențierea oxihemoglobinei de hemoglobina deoxigenată folosind absorbția lor ușoară respectivă la lungimi de undă de 660 nm (roșu) și 940 nm (infraroșu). O circulație pulsatilă este necesară pentru a permite detectarea sângelui oxigenat care intră în patul capilar. Procentul de oxihemoglobină arterială este raportat ca  $\text{SaO}_2$ ; cu toate acestea, descrierea corectă este saturația de oxihemoglobină măsurată prin pulsoximetrie ( $\text{SpO}_2$ ). Dar  $\text{SpO}_2$  poate să nu reflecte întotdeauna  $\text{SaO}_2$ . Este important să fiți familiarizați cu curba de disociere hemoglobină- $\text{O}_2$  pentru a estima  $\text{PaO}_2$  la o saturație dată de oxihemoglobină. Datorită formei curbei de disociere hemoglobină- $\text{O}_2$ , modificările  $\text{PaO}_2$  peste 70 mmHg nu sunt ușor identificate prin pulsoximetrie. De asemenea, la același  $\text{PaO}_2$ , poate exista o schimbare semnificativă a  $\text{SpO}_2$  la o valoare diferită a pH-ului sangvin. În majoritatea situațiilor,  $\text{SpO}_2 > 95\%$  este un obiectiv rezonabil, mai ales în stările de urgență. În unele studii efectuate pe adulți cu ARDS, saturația recomandată este de 94-96% pentru a evita toxicitatea oxigenului. Există excepții, cum ar fi la pacienții cu leziuni cardiace cu un singur ventricul, la care circulațiile pulmonare și sistemice primesc flux de sânge din același ventricul (de exemplu, după procedura Norwood pentru sindromul cardiac stâng hipoplastic) sau cu șunt dreapta-stânga semnificativ (de exemplu, defect septal ventricular, ductus arteriosus).

În aceste tipuri de situații fiziopatologice, este de dorit un  $\text{SpO}_2$  mai scăzut, pentru a evita fluxul de sânge excesiv către plămâni și edemul pulmonar din efectele vasodilatatoare pulmonare ale oxigenului la pacientul cu un singur ventricul, direcționând fluxul de sânge departe de circulația sistemică.

Deoarece majoritatea pulsoximetrelor disponibile în comerț recunosc toate tipurile de hemoglobină fie oxihemoglobină, fie hemoglobină deoxigenată, acestea furnizează informații inexacte în prezența carboxihemoglobinei și a methemoglobinei. În intoxicații cu monoxid de carbon, carboxihemoglobina absoarbe lumina în aceeași lungime de undă (roșie) ca și oximoglobina, ceea ce duce la supraestimarea saturației de oxigen. Methemoglobina absoarbe lumina atât în lungimile de undă oxigenate, cât și deoxigenate, ceea ce poate provoca fie o supraestimare, fie o subestimare a saturației de oxigen. Conform datelor, concentrațiile crescute de methemoglobină tind să mențină  $\text{SpO}_2$  la 85%, indiferent de procentul efectiv de oximoglobină. La niveluri mai mici de methemoglobină, citirea oximetriei pulsului este fals scăzută, în timp ce nivelurile ridicate duc la o citire fals ridicată a oximetriei pulsului. Pulsoximetrele mai noi pot avea capacitatea de a distinge dishemoglobinemiile și de a preveni citirile false, dar acestea nu sunt utilizate în prezent pe scară largă. Trebuie

recunoscut că pot exista niveluri periculoase de hipercarbii la pacienții cu insuficiență ventilatorie, care au  $SpO_2$  satisfăcătoare dacă primesc oxigen suplimentar. Pulsoximetria nu trebuie să fie singura metodă de monitorizare la pacienții cu insuficiență ventilatorie primară, cum ar fi slăbiciunea neuromusculară și depresia SNC. De asemenea, nu este de încredere la pacienții cu perfuzie slabă și debit pulsatil slab la extremități. În ciuda acestor limitări, pulsoximetria este un mijloc noninvasiv, ușor de aplicat și eficient pentru a evalua procentul de oxihemoglobină la majoritatea pacienților.

**Capnografia volumetrică** (măsurarea  $CO_2$  end-tidal [ $PetCO_2$ ]) este utilă în determinarea non-invasivă a eficienței ventilației și a circulației pulmonare.  $PetCO_2$  poate fi utilizat pentru a determina fracția alveolară a spațiului mort și este calculată după cum urmează:  $[(PaCO_2 - PetCO_2) / PaCO_2]$ . Modificările în fracția alveolară a spațiului mort de obicei se corelează bine cu modificările gradientului de  $PaCO_2$  și  $PetCO_2$  ( $PaCO_2 - PetCO_2$ ). Astfel, o schimbare în  $PaCO_2 - PetCO_2$  poate fi utilizată ca un indice al modificărilor în spațiul mort alveolar. La copiii sănătoși, gradientul este mai mic decât la adulți și este de obicei  $< 3$  mmHg. Bolile care duc la creșterea spațiului mort alveolar (de exemplu, hiperinflație dinamică) sau scăderea fluxului sangvin pulmonar (de exemplu, embolie pulmonară, debit cardiac scăzut) conduc la scăderea  $PetCO_2$  și la o creștere a  $PaCO_2 - PetCO_2$ .  $PetCO_2$  singur poate supraestima corectitudinea ventilației.

#### Dereglările gazelor sangvine

Analiza gazelor arteriale oferă asistență valoroasă în diagnosticul, monitorizarea și managementul unui copil aflat în detresă și insuficiență respiratorie. Din cauza dificultăților tehnice în obținerea unei probe arteriale la copii, o probă capilară de sânge este obținută cel mai adesea în situații de urgență. Proba de sânge trebuie procesată fără întârziere. Gazimetria sângelui capilar oferă o estimare bună a  $PaCO_2$  și a pH-ului arterial, dar mai puțin pentru  $PaO_2$ . La pacienții care necesită în special monitorizarea ventilației (în special cei a căror oxigenare este monitorizată cu pulsoximetrie), o probă de gaz sangvin venos oferă o estimare fiabilă a valorilor pH-ului arterial și a valorilor  $PaCO_2$ , cu condiția ca perfuzia tisulară să fie rezonabilă.  $PaCO_2$  venos ( $PvCO_2$ ) este cu aproximativ 6 mm Hg mai mare și cu aproximativ 0,03 mm pH mai mic decât valorile arteriale.  $PvO_2$  are o corelație slabă cu  $PaO_2$ . Saturația venoasă mixtă de  $O_2$  obținută dintr-un cateter venos central în atriul drept este un marker excelent al echilibrului dintre furnizarea de oxigen și consumul de oxigen. La pacienții cu un conținut constant de  $O_2$  arterial și consum de  $O_2$ , saturația mixtă venoasă de  $O_2$  oferă informații valoroase despre debitul cardiac.

Analiza gazelor din sânge este importantă nu numai pentru determinarea nivelului adecvat al oxigenării și al ventilației, ci și pentru determinarea locului patologiei respiratorii și al planificării tratamentului. Pe scurt, în prezența hipoventilării alveolare pure (de exemplu, obstrucția căilor respiratorii deasupra carinei, scăderea capacității de reacție la  $CO_2$ , slăbiciune neuromusculară), gazul din sânge va prezenta acidoză respiratorie cu un  $PaCO_2$  crescut, dar relativ scăzut de oxigenare. Nepotrivirea  $V/Q$  (obstrucția căilor respiratorii periferice, bronhopneumonie) se va reflecta în creșterea hipoxemiei și a nivelurilor variabile de  $PaCO_2$  (scăzut, normal, mare) în funcție de severitatea bolii. Defecțiuni de difuzie și difuzie intrapulmonară dreapta-stânga (boli alveolare-interstițiale, cum ar fi edemul pulmonar, ARDS) vor fi asociate cu un gradient mare  $A-aO_2$  și hipoxemie cu o eliminare a  $CO_2$ , cu excepția cazului în care există oboesală coincidentă sau depresie a SNC.

#### Dereglările acido-bazice

Este crucială analizarea gradului și tipului de modificări ale pH,  $PaCO_2$  și concentrația de bicarbonat ( $[HCO_3^-]$ ), deoarece oferă indicii utile pentru fiziopatologia de bază. Pentru a face acest lucru, este util să cunoaștem valorile de bază ale pH 7,40,  $PaCO_2$  40 mmHg și  $[HCO_3^-]$  24 mEq/L. Nou-născuții au un prag renal mai mic pentru bicarbonat și, prin urmare, au valori inițiale ușor diferite de pH 7,38,  $PaCO_2$  35 mm Hg și  $[HCO_3^-]$  20 mEq/L.

#### Acidoza metabolică cu compensare respiratorie

Pacienții cu acidoză metabolică au nivelul scăzut al pH-ului rezultat din scăderea nivelului seric  $[HCO_3^-]$ . Stimularea chemoreceptorilor are ca rezultat hiperventilarea și compensarea respiratorie care se poate manifesta clinic ca suferință respiratorie. Compensarea normală nu corectează complet pH-ul, ci produce mai degrabă o modificare a pH-ului, care altfel ar apărea fără compensare. Gradul compensării respiratorii este apreciat de gradul de scădere a  $PaCO_2$  ca răspuns la scăderea  $[HCO_3^-]$  sau a pH-ului. O compensare normală pentru acidoza metabolică determină o scădere a  $PaCO_2$  cu 1,2 mmHg pentru fiecare 1 mEq/L în  $[HCO_3^-]$ . Cea mai frecventă metodă de analiză a compensării respiratorii este formula lui Winter:

$$PaCO_2 = ([HCO_3^-] \times 1,5) + 8 \pm 2$$

O metodă rapidă este să analizezi ultimele 2 cifre ale pH-ului (cu condiția să nu fie  $< 7,10$ ), care ar trebui să se încadreze la 2 mmHg de  $PaCO_2$ . De exemplu, pH 7,27,  $PaCO_2$  26 mmHg și  $[HCO_3^-]$  12 mEq/L reprezintă acidoză metabolică cu un răspuns normal de compensare respiratorie. Pe de altă parte, pH 7,15,  $PaCO_2$  30 mmHg și  $[HCO_3^-]$  10 mEq/L constituie acidoză metabolică cu compensare respiratorie



inadecvată. Motivele compensării inadecvate includ scăderea capacității de reacție la  $\text{CO}_2$  (de exemplu, intoxicații narcotice, edem cerebral), anomalii ale plămânilor și căilor respiratorii sau slăbiciune neuromusculară. O scădere a  $\text{PaCO}_2$  care este mai mare decât ceea ce ar putea fi de așteptat ca un răspuns compensator normal la acidoza metabolică este indicator al unei tulburări mixte. Un pH 7,20,  $\text{PaCO}_2$  15 mmHg și  $[\text{HCO}_3^-]$  7,5 mEq/L reprezintă acidoză metabolică cu o alcaloză respiratorie concomitentă, deoarece scăderea  $\text{PaCO}_2$  este mai mare decât ceea ce poate fi de așteptat ca o compensare normală. Combinația acidozei metabolice și a alcalozei respiratorii este adesea întâlnită în afecțiuni grave, cum ar fi șocul cardiogen (de exemplu, anxietatea, stimularea baroreceptorilor), sepsis sau stări toxico-metabolice (de exemplu, salicilați, acidemia organică).

#### Acidoza respiratorie cu compensare metabolică

Pacienții cu acidoză respiratorie au pH-ul scăzut ca urmare a creșterii  $\text{PaCO}_2$ . O creștere acută a  $\text{PaCO}_2$  de 10 mmHg determină o scădere a pH-ului cu 0,08. Astfel, un copil cu status astmatics sever și un  $\text{PaCO}_2$  de 60 mmHg va avea pH-ul sangvin de aproximativ 7,24.  $\text{PaCO}_2$  crescut cronic (> 3-5 zile),  $\text{PaCO}_2$  este însoțit de compensare renală și creștere a serului  $[\text{HCO}_3^-]$ , limitând scăderea pH-ului la 0,03 pentru fiecare creștere de 10 mmHg în  $\text{PaCO}_2$ . Astfel, un sugar cu displazie bronhopulmonară care are un  $\text{PaCO}_2$  bazal de 60 mmHg va avea un pH sangvin de aproximativ 7,34. Aceste constatări sunt utile pentru a distinge modificările acute de cele cronice în  $\text{PaCO}_2$ . De asemenea, pentru un nivel dat de acumulare de  $\text{CO}_2$ , o scădere a pH-ului mai mare decât se aștepta este un indicator al acidozei metabolice concomitente, iar o scădere a pH-ului mai mică decât se aștepta este cauzată de însoțirea alcalozei metabolice.

#### Evaluarea deficiențelor de oxigenare și ventilație

Pentru standardizarea managementului, în urma progreselor clinice și determinarea prognosticului pentru pacienții cu defecte în oxigenare sau ventilație, s-au propus următorii indicatori, fiecare cu punctele forte și limitările sale:

**Gradientul A-aO<sub>2</sub>** este calculat prin scăderea  $\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2$ . Pentru a fi valabilă comparația, ambele valori trebuie colectate în același timp și cu aceeași fracție de oxigen din gazul inspirat ( $\text{FiO}_2$ ).

**Raportul  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$  (P/F)** este calculat prin împărțirea  $\text{PaO}_2$  la  $\text{FiO}_2$ . În insuficiența respiratorie hipoxică, o valoare  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 300$  mmHg este în concordanță cu leziunea pulmonară acută, iar o valoare  $< 200$  mmHg este în concordanță cu ARDS. Deși intenția este de a măsura nepotrivirea  $V/Q$ , șuntul intrapulmonar și defectul de difuzie, starea hipoventilării alveolare ar putea avea un impact semnificativ asupra  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ .

**Raportul  $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$**  este o măsură surrogat de oxigenare atunci când  $\text{PaO}_2$  nu este disponibil. Se calculează prin împărțirea saturației pulsoximetrului la  $\text{FiO}_2$ . Raporturile P/F de 200 mmHg și 300 mmHg se corelează aproximativ cu rapoartele S/F de 235, respectiv 315. Această relație este cea mai valabilă pentru valorile  $\text{SpO}_2$  cuprinse între 80% și 97%.

**Raportul  $\text{PaO}_2 / \text{PAO}_2$**  este determinat prin împărțirea  $\text{PaO}_2$  la  $\text{PAO}_2$ . Nivelul de ventilație alveolară este contabilizat în calculul  $\text{PaO}_2$ . Prin urmare,  $\text{PaO}_2 / \text{PAO}_2$  este mai indicativ pentru nepotrivirea  $V/Q$  și integritatea capilară alveolară.

**Indicele de oxigenare (OI)** are ca scop standardizarea oxigenării la nivelul intervențiilor terapeutice, cum ar fi presiunea medie a căilor respiratorii (MAP) și  $\text{FiO}_2$  utilizate în timpul ventilației mecanice, care sunt direcționate spre îmbunătățirea oxigenării. Niciunul dintre indicatorii de oxigenare menționați mai sus nu ține seama de gradul de susținere respiratorie la presiune pozitivă.

$$\text{OI} = (\text{MAP} \times \text{FiO}_2 \times 100) \div \text{PaO}_2$$

Deficitul Indicelui de Oxigenare constă în faptul că nivelul de ventilație nu este luat în calcul la evaluare.

**Indicele de ventilație (VI)** are ca obiectiv standardizarea ventilației alveolare la nivelul intervențiilor terapeutice, cum ar fi presiunea inspiratorie maximă (PIP), presiunea finală expiratorie pozitivă (PEEP) și rata ventilatorului ( $[\text{R}]$ ) îndreptată spre scăderea  $\text{PaCO}_2$ .

$$\text{VI} = [\text{RX}(\text{PIP} - \text{PEEP}) \times \text{PaCO}_2] \div 1000$$

#### Management

Scopul managementului pentru detresa și insuficiența respiratorie este de a asigura o cale respiratorie și de a oferi suportul necesar pentru oxigenarea adecvată a sângelui și eliminarea  $\text{CO}_2$ . Comparativ cu hipercapnia, hipoxemia este o afecțiune care poate pune viața în pericol; prin urmare, terapia inițială pentru insuficiența respiratorie trebuie să vizeze asigurarea unei oxigenări adecvate.

#### Administrarea oxigenului

Administrarea suplimentară a oxigenului este cea mai puțin invazivă și cea mai ușor tolerată terapie pentru insuficiența respiratorie hipoxemică. Prin intermediul canulei nazale se administrează un nivel scăzut de oxigen și este ușor de utilizat. Oxigenul este umidificat într-un umidificator cu bule și livrat la nivelul narinelor. La copii, un debit  $< 5$  L/min. este cel mai adesea folosit din cauza creșterii iritației nazale la un debit mai mare. Urmează o formulă comună pentru estimarea  $\text{FiO}_2$  în timpul utilizării unei canule nazale la copiii mai mari și adulți:

$$\text{FiO}_2 (\%) = 21\% + [(\text{oxigen prin canula nazală (L/min.)} \times 3)]$$

Valoarea tipică  $FiO_2$  (exprimată ca procent mai degrabă decât fracție de 1) – această metodă este cuprinsă între 23% și 40%, deși  $FiO_2$  variază în funcție de greutatea copilului, ritmul și volumul respirator. La un copil mic, deoarece debitul tipic de canulă nazală are un procent mai mare de ventilație totală de minute, se poate asigura un  $FiO_2$  semnificativ mai mare. În mod alternativ, se poate utiliza o mască simplă, care constă dintr-o mască cu porturi laterale deschise și o sursă de oxigen fără valve. Cantitățile variabile de aer din cameră sunt antrenate prin porturi și în jurul părții laterale a măștii, în funcție de potrivire, dimensiunea și minut-volumul copilului. Rata fluxului de oxigen administrat variază de la 5 la 10 L/min, obținându-se un  $FiO_2$  de 30-65%. Dacă este nevoie de un volum mai mare de  $O_2$ , pot fi utilizate alte metode.

**O mască Venturi** asigură  $FiO_2$  prezentat printr-un sistem de mască și rezervor, antrenând debitele precise ale aerului din cameră în rezervor împreună cu oxigenul cu flux ridicat. Adaptorul de la sfârșitul fiecărui rezervor de mască determină debitul de aer al camerei antrenate și  $FiO_2$  ulterior.

Adaptoarele asigură  $FiO_2$  de 0,30 - 0,50. Sunt recomandate debitele de oxigen de 5-10 L/min., pentru a atinge un  $FiO_2$  dorit și pentru a preveni complicațiile. Măștile cu mecanism de reinhalare parțială sau totală folosesc un sac de rezervor atașat la o mască pentru a oferi un  $FiO_2$  mai ridicat.

**Măștile cu reinhalare parțială** au 2 orificii de expirare deschise și conțin o pungă ca rezervor de oxigen. Unele gaze exhalate se pot amesteca cu gazul rezervorului, deși majoritatea gazelor exhalate ies din mască prin orificiile de exhalare. Mască parțială de reinhalare poate asigura  $FiO_2$  până la 0,60, atât timp cât fluxul de oxigen este adecvat pentru a împiedica închiderea pungii (de obicei 10-15 L/min.). Ca și în cazul canulelor nazale, copiii cu volume tidale mai mici inspiră mai puțin aer ambiant, mai mult îmbogățit cu  $O_2$ , iar valorile lor  $FiO_2$  vor fi mai mari.

**Măștile non-reinhalare** includ 2 valve unidirecționale, 1 între punga de rezervor de oxigen și mască și cealaltă pe unul dintre cele 2 orificii de expirație. Acest aranjament reduce la minimum amestecul de gaz expirat și inhalarea aerului proaspăt la inspir. Al doilea port de expirație nu are supapă, o protecție care să permită o cantitate de aer ambiant să pătrundă în mască în cazul deconectării de la sursa de oxigen. O mască non-reinhalare poate oferi  $FiO_2$  până la 0,95. Utilizarea unei măști care se folosește în combinație cu un amestecător de oxigen permite administrarea  $FiO_2$  între 0,50 și 0,95. Când oxigenul suplimentar este insuficient pentru a îmbunătăți oxigenarea sau atunci când problemele de ventilație coexistă, pot fi necesare terapii suplimentare.

**Tablelul 24. Livrare aproximativă de oxigen în funcție de dispozitiv și de debitul la sugari și copii mai mari \***

Dispozitiv	Flux (L/min.)	$FiO_2$ administrat
Canule nazale	0,1-6	0,21-0,4
Mască facială simplă	5-10	0,4-0,6
Reinhalator parțial	6-15	0,55-0,7
Non-inhalator	6-15	0,7-0,95
Mască Venturi	5-10	0,25-0,5
Cupolă	7-12	0,21-1,0
Sistem high-flow	1-40	0,21-1,0

\* Livrarea individuală variază și depinde de greutatea pacientului, ritmul respirator și volumul mișcat cu fiecare respirație.

### Adjunctele căilor aeriene

Menținerea unei căi aeriene deschise este un pas esențial în menținerea oxigenării și a ventilației adecvate. Căile respiratorii faringiene artificiale pot fi utile la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii orofaringiene sau nazofaringiene și la cei cu slăbiciune neuromusculară la care rezistența inerentă a căilor respiratorii extratoracice contribuie la compromisul respirator. O pipă orofaringiană este un distanțier rigid din plastic, cu caneluri de-a lungul fiecărei părți, care poate fi plasat în gură pentru a alunga de la dinți de-a lungul limbii până la bază. Distanțierul împiedică limba să se opună faringelui posterior și să închidă căile respiratorii. Deoarece vârful stă

la baza limbii, de obicei nu este tolerat de pacienții care sunt treji sau al căror reflex de vomă este puternic. Calea respiratorie nazofaringiană sau trompeta nazală este un tub flexibil, care poate fi introdus în nas pentru a pătrunde de la deschiderea nazală de-a lungul palatului dur și moale, cu vârful terminat în hipofaringe. Este util pentruocolirea obstrucției de la adenoidede mărite sau de la contactul palatului moale cu nazofaringele posterior. Deoarece este introdus peste adenoizi, o cale respiratorie nazofaringiană trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu riscul de sângerare.

### Gazele inhalate

**Amestecul de heliu-oxigen** (heliox) este util în depășirea obstrucției căilor respiratorii și îmbunătățirea ventilației. Heliul este mult mai puțin dens și puțin mai vâscos decât azotul. Când este înlocuit cu azot, heliul ajută la menținerea fluxului laminar pe o cale obstrucționată, scade rezistența căilor respiratorii și îmbunătățește ventilația. Este deosebit de util în bolile obstrucției căilor aeriene mari, în care fluxul de aer turbulent este mai frecvent, cum ar fi laringotraheobronșita acută, stenoza subglotică și inelul vascular. De asemenea, este utilizat la pacienții cu status astmatics sever. Pentru a fi eficient, heliul trebuie administrat în concentrații de cel puțin 60%, de aceea hipoxemia asociată poate limita utilizarea la pacienții care necesită > 40% oxigen.

**Oxidul nitric inhalat** (iNO) este un vasodilatator pulmonar puternic. Utilizarea sa poate îmbunătăți fluxul sangvin pulmonar și nepotrivirea V/Q la pacienții cu boli care cresc rezistența vasculară pulmonară, cum ar fi în hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului, hipertensiune pulmonară primară și hipertensiune pulmonară secundară, ca urmare a excesului cronic de flux sangvin pulmonar (de exemplu, defect ventriculoseptal) sau boli vasculare de collagen. iNO este administrat în doze cuprinse între 5 și 20 de părți per milion de gaz inspirat. Deși este posibilă administrarea de iNO la pacienți neintubați, de obicei este administrat pacienților conectați la ventilație mecanică printr-un tub endotraheal, din cauza necesității de precizie în dozarea iNO.

### Supportul respirator cu presiune pozitivă

Supportul respirator cu presiune pozitivă non-invazivă este util în tratarea insuficienței respiratorii hipoxemice și hipoventilatorii. Presiunea pozitivă a căilor respiratorii ajută la aerarea alveolelor parțial atelectatice sau umplute, la prevenirea colapsului alveolar la expirarea finală și la creșterea capacității reziduale funcționale (FRC). Aceste acțiuni îmbunătățesc complianța pulmonară și hipoxemia, precum și reducerea șuntului intrapulmonar. În plus, ventilația cu presiune pozitivă este utilă în prevenirea prăbușirii căilor aeriene extratoracice, prin menținerea presiunii pozitive a căilor respiratorii în timpul inspirației. Îmbunătățirea complianței și depășirea rezistenței căilor respiratorii îmbunătățește, de asemenea, volumul tidal și, prin urmare, ventilația. O canulă nazală cu flux ridicat asigură un flux de gaz de la 4-16 L/min. până la 60 L/min., cu sisteme mai noi pentru copii mai mari și adolescenți, capabile să asigure o presiune semnificativă continuă pozitivă a căilor respiratorii (CPAP).

În această setare, cantitatea de CPAP furnizată nu este cuantificabilă și variază în funcție de fiecare pacient, de procentul de flux inspirator total care este eliberat de canulă, anatomia căilor respiratorii și gradul de respirație a gurii. La

copiii mici, cantitatea relativă de CPAP pentru un flux dat este de obicei mai mare decât la copiii mai mari și poate oferi o presiune pozitivă semnificativă.

FiO<sub>2</sub> poate fi reglat prin furnizarea fluxului de gaz printr-un amestecător de oxigen. Un alt beneficiu al unui sistem de canule nazale cu flux ridicat este eliminarea de CO<sub>2</sub> din nazofaringe, care scade recepția de CO<sub>2</sub> și ventilația spațiului mort. La livrarea de aer sau oxigen cu flux ridicat este necesară o umidificare adecvată, folosind o cameră de umidificare separată încălzită. CPAP poate fi asigurat, de asemenea, prin intermediul canulelor nazale care se potrivesc sau al unei măști de față care se fixează strâns, atașate la un ventilator mecanic sau la un alt dispozitiv de presiune pozitivă. CPAP neinvaziv este cel mai util în bolile cu o scădere ușoară a complianței pulmonare și cu FRC scăzut, cum ar fi atelectazia și pneumonia.

Pacienții cu boli de obstrucție extratoracică a căilor respiratorii, în care presiunile extratoracice ale căilor respiratorii negative în timpul inspirației duc la îngustarea căilor respiratorii (de exemplu, laringotraheită, apnee obstructivă a somnului, edem al căilor respiratorii post-tubulare), pot beneficia, de asemenea, de CPAP. Riscurile potențiale includ iritarea nazală, hiperinflația cauzată de CPAP excesiv la pacienții mai mici și distensia abdominală din aerul înghițit.

**Ventilarea nepresivă a presiunii pozitive** a căilor respiratorii (NIPPV) asigură o presiune pozitivă a căilor respiratorii în timpul expirației, iar modurile de ventilație Bilevel pot aplica o presiune pozitivă suplimentară în timpul inspirației.

### Intubarea endotraheală și ventilația mecanică

Când hipoxemia sau hipoventilația semnificativă persistă în ciuda intervențiilor deja descrise, sunt indicate intubația endotraheală și ventilația mecanică. Indicații suplimentare pentru intubație includ menținerea permeabilității căilor respiratorii la pacienții cu potențial de compromis al căilor respiratorii, cum ar fi cei cu deteriorare neurologică reală sau potențială și la pacienții cu instabilitate hemodinamică.

Monitorizarea corectă este esențială pentru asigurarea unei intubații endotraheale sigure și de succes. Pulsoximetria, frecvența cardiacă și monitorizarea tensiunii arteriale sunt obligatorii și trebuie amânate doar în situațiile care necesită intubație de urgență. Toate echipamentele necesare, inclusiv dispozitivul de ventilație al măștii, laringoscopul, tubul endotraheal (ETT) cu stilet și echipamentul de aspirație trebuie să fie disponibile și să funcționeze corect înainte de procedura de intubație. Diametrul intern corespunzător (ID) pentru ETT poate fi estimat folosind următoarea formulă:

$$ID = (\text{vârsta [ani]}/4) + 4$$

Tabelul 25 prezintă valori medii pentru vârstă, dimensiune și profunzime de inserție pentru tuburile traheale. Preoxigenarea pacientului cu FiO<sub>2</sub> ridicat este esențială și va permite timpul de procedură maxim înainte de debutul hipoxemiei. Deși intubația poate fi realizată fără sedare și paralizie farmacologică la pacienții selectați, beneficiile fiziologice ale acestor măsuri atât pentru pacient, cât și pentru facilitarea intubației depășesc de obicei riscurile.

Administrarea unui sedativ și analgezic urmată de un agent paralizic este regim farmacologic comun pentru facilitarea intubației. De fapt, sedarea și paralizia cu agenți de

blocare neuromusculară trebuie să fie considerate standard, dacă nu sunt contraindicate. Tipul și doza particulară a fiecărui agent depind adesea de preferința bolii și de preferința clinicianului. În tabelul 26 sunt enumerați agenții utilizați frecvent. Dexmedetomidina a fost un agent de sedare standard pentru întreținere în timpul ventilației mecanice. O alternativă la această abordare farmacologică este intubația rapidă a secvenței, folosită atunci când intubația endotraheală este urgentă sau pacientul este suspectat că are stomacul plin și are un risc crescut de aspirație.

**Tabelul 25. Dimensiuni medii și adâncime pentru tuburile traheale.**

Pacient/Vârsta	Diametrul intern	Adâncimea (orotraheal)	Adâncimea (nazotraheal)
Prematur	2,0-3,0	8-9 cm	9-10 cm
NN la termen	3,0-3,5	10 cm	11cm
6 luni	4,0	11 cm	13 cm
12-24 luni	4,5	13-14 cm	16-17 cm
4 ani	5,0	15 cm	17-18 cm
6 ani	5,5	17 cm	19-20 cm
8 ani	6,0	19 cm	21-22 cm
10 ani	6,5	20 cm	22-23 cm
12 ani	7,0	21 cm	23-24 cm
14 ani	7,5	22 cm	24-25 cm
Adult	8,0-9,0	23-25 cm	25-28 cm

**Tabel 26. Medicamente utilizate frecvent pentru intubare.**

Medicament	Doza	Instalare (min.)	Durata (min.)	Reacții adverse
<b>Sedative/anestetice</b>				
Midazolam	0,1mg/kg i/v	3-5	60-120	Amnezie, Depresie respiratorie
Lorazepam	0,1 mg/kg i/v	3-5	120-240	Amnezie, Depresie respiratorie
Ketamina	1-2 mg/kg i/v 4-6 mg/kg i/m	2-3	10-15	Bronhodilatație, crește FCC, FR
Propofol	1-3 mg/kg i/v	0,5-2	10-15	Apnee scade T/A
Thiopental	4-7 mg/kg i/v	0,5-1	5-10	Apnee scade T/A
<b>Analgezice</b>				
Fentanyl	2-5 mg/kg i/v	3-5	30-90	Depresie respiratorie
Morphina	0,1 mg/kg i/v	5-15	120-240	Depresie respiratorie
<b>Bloc neuro-muscular</b>				
Vecuronium	0,1 mg/kg i/v 1 mg/kg i/m	2-3	30-75	Eliminare renală Crește ritmul cardiac

Rocuronium	0,6-1,2 mg/kg i/v 1 mg/kg i/v	5-15	15-60	Eliminare renală Crește ritmul cardiac
Cisatracurium	0,1 mg/kg i/v	2-3	25-30	Eliminare nonrenală Eliberare de histamine

După realizarea unei sedări adecvate, ventilația trebuie asigurată cu un dispozitiv de mascare a pungii. După o preoxigenare optimă, se poate efectua intubația. Clinicianul folosește mâna dominantă pentru a deschide gura pacientului și a introduce lama laringoscopului ușor de-a lungul limbii până la baza sa. Deschiderea căilor respiratorii poate fi vizualizată prin aplicarea ridicării în sus și departe de clinician, de-a lungul axei mânerului laringoscopului. Când o lamă laringoscopică dreaptă (Miller) este utilizată pentru a vizualiza glota, vârful lamei ridică anterior epiglota. Secrețiile adesea se vizualizează obscure la acest pas și ar trebui să fie aspirate. Odată ce vizualizarea clară a corzilor vocale este realizată, ETT poate fi plasat prin intermediul corzilor vocale. Confirmarea rapidă a plasării ETT este esențială și trebuie evaluată prin cât mai multe dintre următoarele etape: prezența PetCO<sub>2</sub> determinată de un monitor atașat în linie cu ETT; auscultarea atât a câmpurilor pulmonare, cât și a epigastrului pentru sunete de respirație egale; și o bună mișcare a aerului și evaluarea abdomenului. Expansiunea toracică adecvată, bilaterală și confuzia în interiorul ETT cu fiecare respirație confirmă plasarea corectă a tubului. O frecvență cardiacă în creștere, dacă frecvența cardiacă a scăzut în timpul încercării și o lectură în creștere sau normală a SpO<sub>2</sub> sunt sugestive pentru plasarea cu succes a tubului. Preoxigenarea poate întârzia în mod semnificativ orice scădere a SpO<sub>2</sub> la plasarea necorespunzătoare a tubului, ceea ce duce la o întârziere semnificativă a recunoașterii sale. Confirmarea PetCO<sub>2</sub> expirată este obligatorie, folosind un detector de culoare CO<sub>2</sub> de unică folosință sau cu capnografie. În situații de perfuzie pulmonară foarte scăzută, cum ar fi stop cardiac, PetCO<sub>2</sub> nu poate fi detectat. De asemenea, trebuie obținută o radiografie toracică pentru a confirma plasarea corectă a ETT, care ar trebui să se întindă cu vârful aproximativ la jumătatea distanței dintre glotă și carină.

#### **Ventilare manuală tranzitorie în perioadele de preintubare imediată și postintubare**

Stabilirea ventilației de susținere prin mască sau sac ETT este necesară înainte de transportul pacientului într-o unitate de terapie intensivă continuă. Tehnica de ventilație manuală trebuie să țină seama de patologia de bază. Ventilația mecanică a pacienților cu boli caracterizate prin FRC scăzut (de exemplu, pneumonie, edem pulmonar, ARDS) ar trebui să includă aplicarea PEEP pentru a preveni colabarea alveolară. Recrutarea volumului pulmonar se poate realiza cu o supapă

PEEP pe o pungă de ventilație auto-umflătoare sau prin manipularea atentă a gazelor de expirat folosind o pungă de anestezie. Astfel de boli sunt, de asemenea, caracterizate printr-o constantă de timp scurtă pentru deflația pulmonară și, prin urmare, sunt cel mai bine administrate cu volume de tidale relativ mici și rate mari de ventilație. În schimb, bolile caracterizate prin obstrucția căilor respiratorii au constante de timp de deflație prelungite și, prin urmare, sunt cel mai bine gestionate cu rate relativ lente și volume tidale înalte.

## **PREMATURITATEA ȘI RETARDUL DE DEZVOLTARE INTRAUTERINĂ**

### **I. Prematuritatea**

#### **Copii moderat prematuri și extrem de prematuri**

În mod normal, data nașterii preconizate este calculată la 280 de zile de la prima zi a ultimului ciclu menstrual. Însă doar la 4% dintre gravide sarcina durează până la 280 de zile și doar 70% ajung să nască în ultimele 10 zile până la data nașterii preconizate.

- copiii născuți înaintea săptămânii a 37-a de la 1 zi a ultimului ciclu menstrual sunt considerați prematuri conform OMS;
- cei născuți înaintea săptămânii a 28-a de gestație sunt extrem de prematuri, numiți și nou-născuți cu vârsta gestațională extrem de mică, iar
- cei născuți între 28 și 31 de săptămâni și 6/7 zile sunt considerați foarte prematuri.
- Prematurii născuți între 32 și 36 de săptămâni și 6/7 zile sunt considerați moderat prematuri.

Mai este cunoscută și clasificarea în dependență de masa la naștere a prematurului:

- copilul cu greutate extrem de mică la naștere este considerat copilul cu masa mai mică de 1000 g la naștere;
- copilul cu greutatea foarte mică la naștere descrie un nou-născut cu masa < 1500 g, iar
- cel cu masa < 2500 g este numit copil cu greutatea mică la naștere.

#### **Incidența nașterilor premature**

Nașterea prematură sau nașterea înainte de săptămâna a 37-a de gestație este destul de frecventă. Anual au loc în jur de 15 milioane de nașteri premature. În SUA, aproximativ 10% din nașteri sunt înainte de termen.



**Fig. 54.** Copil prematur cu masa la naștere foarte mică (<1500 g).

După o perioadă îndelungată de creștere a numărului de nașteri premature, în 2007 a fost atinsă rata cea mai înaltă, ajungând la valoarea de 10,44%, iar între 2007 și 2014 rata a fost în continuă scădere, ajungând la 9,57%, cu o ușoară creștere în anii 2014-2016, ajungând la 9,84% din numărul total de nașteri. În anul 2016 din totalul nașterilor premature, majoritatea au fost neînsemnat premature – 72%, iar restul 28% au fost moderat și sever premature.

#### **Etiologia prematurității**

Deși frecventă, este dificil, de obicei, de a determina o cauză specifică a nașterii premature. Etiologia nașterii premature este multifactorială și implică un complex de interacțiuni dintre factorii fetali, placentari, uterini și materni. Luând în considerație starea maternă și a fătului sau patologiile placentare și uterine, unele cauze ale nașterii premature pot fi:

**Tabelul 27. Factorii de risc ai prematurității.**

<b>Factori fetali</b>	<b>Factori placentari</b>	<b>Factori uterini</b>	<b>Factori materni</b>	<b>Altele</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suferința fetală</li> <li>- Gestații multiple</li> <li>- Eritroblastoză</li> <li>- Hidrops non-imun</li> <li>- Restricție de creștere intrauterină</li> <li>- Maladii cromozomiale</li> <li>- Infecții cronice fetale – TORCH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfuncții placentare</li> <li>- Placenta previa</li> <li>- Abruția placentară</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformații uterine</li> <li>- Uter bifid</li> <li>- Insuficiența cervicală (deschiderea prematură a colului uterin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nașteri premature în anamneză</li> <li>- Preeclampsie</li> <li>- Diabet zaharat</li> <li>- Izoimunizare fetο-maternă</li> <li>- Rasa neagră</li> <li>- Patologii cronice</li> <li>- renale, cardiace, tiroidiene</li> <li>- Interval scurt între sarcini</li> <li>- Infecții – Listeria monocytogenes, Streptococul de grupul B, infecțiile tractului urinar, vaginoză bacteriană, corioamnionită, lues</li> <li>- Obezitatea</li> <li>- Abuz de droguri (cocaină)</li> <li>- Extremele vârstei materne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ruperea prematură a pungii amniotice</li> <li>- (RPPA)</li> <li>- Polihidroamnios</li> <li>- Iatrogeneză</li> <li>- Traumatisme</li> <li>- Sarcină concepută asistat</li> <li>- (Fertilizare <i>in vitro</i>)</li> </ul>

Cu toate acestea, cele mai multe nașteri premature sunt spontane, fără o cauză specifică evidentă. O naștere prematură poate fi determinată de: vârsta maternă înaintată, starea de sănătate precară a mamei, nașteri premature în anamneză, intervalul scurt între sarcini, statut socio-economic precar.

Apartenența rasială și, după unele studii relevante, statutul genetic al mamei sunt importante în declanșarea nașterii premature. S-au determinat legături între modificările genetice ale mamei și durata de gestație și nașterea prematură. Multe din aceste gene mutagene sunt responsabile de receptorii de

estrogen, dezvoltarea uterului, nutriția maternă sau reactivitatea vasculară.

#### **Evaluarea vârstei gestaționale**

În cazul unei asistențe prenatale insuficiente sau discrepanțe între greutatea la naștere și vârsta gestațională prevăzută la naștere, este adesea utilă evaluarea la naștere a vârstei gestaționale estimate. Examinarea și evaluarea sunt importante pentru a face deosebirea dintre nou-născuții prematuri și cei ce suferă de retard de dezvoltare intrauterină sau sunt mici pentru vârsta de gestație.

Spre deosebire de un nou-născut prematur cu masa normală la naștere, un nou-născut ce suferă de retard de dezvoltare intrauterină sau este mic pentru vârsta de gestație poate avea masa corporală mică, capul este mare în dimensiuni, disproporțional în comparație cu restul corpului, nou-născuții din ambele grupe având țesutul subcutanat slab dezvoltat.

Pentru a defini nou-născuții mici, normali sau mari pentru vârsta gestațională, poate fi utilizată o relație între masa la naștere și talie, relație ce va defini indicele ponderal: indicele ponderal = masa la naștere (g)/talie (cm<sup>3</sup>).

**Tabelul 28. Clasificarea nou-născuților în funcție de indicele ponderal.**

Nou-născutul matur	AGA SGA LGA	IP=2,3-3 IP<2,3 IP>3
Nou-născutul prematur	AGA SGA LGA	IP=2,3-3 IP<2,3 IP>3
Nou-născutul postmatur	AGA SGA LGA	IP=2,3-3 IP<2,3 IP>3

Curbele de creștere intrauterină se referă la curbele de creștere a lungimii, perimetrului cranian și masei la naștere. Aceste curbe trebuie să se raporteze la valorile standard obținute pe grupe de copii cu vârsta de gestație cunoscută și condiții socio-economice și geografice similare. Pe aceste curbe de creștere, între percentila 10 și 90 se plasează copiii cu masă normală pentru vârsta gestațională (AGA). Mai sus de percentila 90 se situează copiii mari pentru vârsta gestațională

(LGA), iar sub percentila 10 se plasează copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA).

Maturitatea SNC în absența asfixiei corespunde vârstei de gestație în pofida greutății fetale mici. Semnele fizice pot fi utile în estimarea vârstei de gestație la naștere. Scorul de apreciere Ballard este des utilizat și permite aprecierea vârstei de gestație cu o rată de eroare de +/- 2 săptămâni.

**Tabelul 29. Caracteristici fizice pentru determinarea maturității: scorul Ballard.**

	-1	0	1	2	3	4	5
Pielea	Lipicioasă și friabilă, transparentă	Gelatinoasă, roșie, translucidă	Netedă, rozată, vene vizibile	Descuamare superficială și/sau eritem cutanat, puține vene	Fisuri, cu arii pale, vene rare	Pergamentoasă cu fisuri adânci, desenul vascular absent	Piele tăbăcită cu fisuri, riduri
Lanugo	Absent	Puțin	Abundent	Subțire	Zone fără lanugo	Suprafață întinsă fără lanugo	
Suprafața plantară	Distanța călcâi-degetul mare 40 - 50 mm: -1, <40mm: -2	Distanța călcâi-degetul mare > 50 mm, fără zbârcituri	Câteva linii roșii slab pronunțate	Creste plantare anterioare transverse -zbârcituri unice	Creste plantare la 2/3 anterioare	Creste pe toată suprafața plantară	

Mameloa- nele	Impercepti- bile	Slab percepti- bile	Areola plată punctiformă	Areolă în relief,mugure mamar de 1-2 mm	Areola evidentă, mugure mamar de 3-4 mm	Areola completă,pli- nă,mugure mamar 5-10mm	
Ochi/ Urechi	Pleoape lipite slab (-1) Strâns(-2)	Ochii deschiși Pavilionul plan rămâne îndoit	Pavilionul moale slab curbat,plan, rămâne îndoit sau are recul lent	Pavilionul ușor conturat, moa- le, cu revenire după îndoire	Pavilion bine contu- rat,moale, revine prompt după îndo- ire	Pavilion for- mat și ferm Cartilaj gros	
Organe genitale masculine	Scrot net- ed, plat	Scrot gol,pliuri absente sau schițate	Testicule în canalul inghinal superior,pliuri rare	Testicul care coboară,pliuri puține	Testicule coborâ- te,pliuri prezente	Testicule care pendu- lează,pliuri adânci	
Organe genitale feminine	Clitoris proemi- nent,labii mici,plate	Clitoris pro- minent,labii mici de dimen- siuni reduse	Clitoris proemi- nent,labii mici hipertrofiate	Labiiile mari și mici egale,pro- eminente	Labiiile mari le acoperă parțial pe cele mici	Labiiile mari le acoperă complet pe cele mici și clitorisul	

	-1	0	1	2	3	4	5
<b>Postură</b>							
<b>Flexia mâinii</b>	> 90	90°	60°	45°	30°	0°	
<b>Reculul brațelor</b>		180°	140°-180	110-180°	90°-110°	<90°	
<b>Unghiul popliteu</b>	180°	160°	140°	120°	100°	90°	< 90°
<b>Manevra eșarfei</b>	Cotul trece de linia axilară						
<b>Proba călcâi- ureche</b>	Piciorul întins atinge urechea						

Fig. 55. Aprecierea maturității neuro-musculare după scorul Ballard.



### Îngrijirea prematurilor

La naștere sunt necesare măsuri generale de îngrijire: curățarea căilor respiratorii, îngrijirea cordonului ombilical și a ochilor, administrarea vitaminei K, fără deosebire între nou-născuții prematuri și cei născuți la termen și cu masă normală. Adicional, mai sunt necesare: (1) controlul hipotermiei, frecvența respirației și frecvența cardiacă, (2) oxigenoterapie și (3) atenție specială la necesarul de lichide și alimentație. De asemenea, este necesară protecția împotriva infecțiilor. Procedurile de rutină la această categorie de nou-născuți pot provoca neliniște și pot conduce la hipoxie. Este necesară implicarea regulată și activă a părinților la îngrijirea prematurilor, ceea ce va îmbunătăți evoluția și prognosticul acestora.

#### Controlul temperaturii

Evitarea hipotermiei la nou-născuții cu masa foarte mică și extrem de mică la naștere scade riscul mortalității și morbidității. Nou-născuții cu masa foarte mică și extrem de mică la naștere sunt în special sensibili la pierderea căldurii datorită indicelui crescut suprafață/masă corporală, dermului și epidermului subțire, stratului subcutanat adipos slab dezvoltat și sistemului nervos imatur.

Prematurii trebuie menținuți într-un mediu neutru termic. Acesta include un set de măsuri cum ar fi: temperatura aerului și a suprafețelor, umiditatea relativă a aerului, înlăturarea curenților de aer.

Aceste măsuri minimizează producția endogenă de căldură (consumul de oxigen), iar temperatura corpului nou-născutului este menținută la nivelul normal. Pentru a menține temperatura corpului, pot fi folosite incubatoare și încălzitoare radiante. Temperatura optimă a aerului ambiant care menține temperatura corpului și reduce consumul de oxigen al unui nou-născut dezbrăcat este cea la care temperatura corpului la nou-născut este de 36,5 – 37,0°C.

Cu cât este mai mică masa corporală și cu cât este mai mare gradul de prematuritate, cu atât este necesară o temperatură mai mare a mediului. Căldura corpului nou-născutului poate fi menținută prin încălzirea aerului la valoarea necesară sau servo-control (microclimat), fiind necesară monitorizarea continuă a temperaturii corpului. Metoda Kangaroo a fost implementată în acest scop și constă în plasarea nou-născutului în contact direct cu părintele piele-la-piele, cu o căciuliță și acoperit cu o păturică.

Umiditatea aerului recomandată (40-60%) reduce pierderile de căldură prin transpirație, previne uscarea și iritarea mucoaselor căilor respiratorii, în special la administrarea oxigenoterapiei sau la canularea căilor respiratorii, fluidifică secrețiile căilor respiratorii și reduce pierderea insensibilă a umidității.



**Fig. 56.** Metoda Kangaroo – contactul piele-la-piele al prematurului cu tatăl.

Nou-născutul va fi scos din incubator sau încălzitoare radiante gradual, doar atunci când temperatura ambiantă nu va provoca schimbări în temperatura corpului nou-născutului, culoarea pielii, activitatea musculară sau semnele vitale.

#### Oxigenoterapia

Oxigenoterapia are drept scop scăderea riscului leziunilor cauzate de hipoxie și insuficiență circulatorie (riscul de paralizie cerebrală, deces).

Administrarea necesită precauție, pentru a evita hiperoxia ochilor (retinopatia de prematuritate), leziunile pulmonare cauzate de oxigen (displazia bronhopulmonară). Pentru nou-născuții cu masa extrem de mică la naștere este necesară determinarea necesității de suport de oxigen și menținerea saturației cu oxigen în limitele 90-95% pentru majoritatea prematurilor.

#### Alimentația prematurilor

Prematuritatea extremă trebuie considerată o urgență nutrițională. În absența suportului nutrițional enteral sau parenteral precoce, survine deficiența de proteine și energie, supunând nou-născutul la riscul dezvoltării precare atât fizice, cât și neurologice. În acest scop, se recurge la combinarea nutriției enterale și parenterale, fortificarea laptelui matern și utilizarea ghidurilor de alimentare standardizate.

În afară de controlul sistematic al creșterii masei corporale, sunt extrem de importante măsurarea circumferinței capului și lungimii corpului la acești copii. Uneori este necesară consultația unui dietetician neonatal, pentru a obține rezultate optime de creștere.

#### Nutriția parenterală precoce

În absența administrării intravenoase a aminoacizilor, nou-născuții extrem de prematuri pierd 1-2% din stocurile de proteină totală pe zi. Administrarea aminoacizilor și a dextrozei trebuie inițiată din prima zi de viață. Este necesar un minim de 2 g/kg de aminoacizi în primele 24 h, ulterior

cu administrarea a cel puțin 3,5 g/kg de aminoacizi în următoarele 24-48 h. Pentru a asigura necesarul energetic, trebuie luată în considerare administrarea de lipide.

#### Beneficiile laptelui matern

Laptele matern este sursa de elecție de nutriție enterală pentru nou-născuții prematuri, deoarece este asociat cu morbiditatea intraspitalicească redusă, incluzând o rată scăzută de enterocolită necrotizantă, sepsis, displazie bronhopulmonară, retinopatie de prematuritate.

Nutriția cu lapte matern este asociată cu o mai bună dezvoltare neurologică în comparație cu cea a nou-născuților alimentați cu formula pentru prematuri. Când producția de lapte matern este scăzută, este posibil de administrat lapte uman de la donatori, care, de asemenea, scade rata enterocolitei necrotizante, însă acesta are un conținut mai scăzut de proteină și energie în comparație cu laptele matern și poate duce la o dezvoltare suboptimală, dacă nu este fortificat în mod adecvat.

#### Nutriția enterală

Nou-născuții cu masa foarte mică și extrem de mică la naștere necesită inițierea nutriției enterale între 6 și 48 de ore după naștere după o scurtă perioadă de alimentare cu volum minim. Volumul administrat trebuie crescut treptat până la valoarea de 15-30 ml/kg/zi, până la valoarea țintă de 110-135 kcal/kg/zi și cantitatea de proteină de 3,5-4,5 g/kg/zi. Pentru a fi obținute aceste valori, laptele matern necesită fortificare sau poate fi adăugat amestecul adaptat pentru prematuri.

#### Ghiduri de alimentație standardizată

Ghidurile trebuie dezvoltate în conformitate cu studiile efectuate asupra nou-născuților cu masă mică și extrem de mică la naștere în ceea ce privește alimentația enterală și parenterală, incluzând și un plan pentru intoleranța alimentară. În pofida existenței protocoalelor specifice în alimentare, respectarea unui ghid bazat pe studii ample duce la îmbunătățirea evoluției acestor copii, scăderea ratei de apariție a sepsisului tardiv și a enterocolitei necrotizante, îmbunătățirea creșterii copiilor născuți de la 36 săptămâni de gestație și reducerea perioadei de spitalizare.

#### Alimentația prematurilor după externare

Prematurii se nasc înainte de termen și este foarte probabil că nu toate deficiențele nutriționale vor fi rezolvate înainte de externare. În pofida creșterii în greutate în timpul spitalizării, sunt dovezi ale îmbunătățirii mineralizării scheletului

osos cu folosirea în alimentație a cantităților crescute de Ca și fosfor după externare.

Laptele matern fortificat sau formula pentru prematuri cu nivel crescut de proteine, minerale și oligoelemente sunt recomandate după externare. O abordare individuală a copilului trebuie să fie implementată la externarea din terapia intensivă neonatală.

#### **Profilaxia infecțiilor**

Prematurii cu masa extrem de mică sunt sensibili la infecții și este necesar un control al infecțiilor foarte riguros. Strategiile de prevenire includ spălarea minuțioasă pe mâini și precauții universale, minimalizarea riscului de infectare a cateterului și durata menținerii acestuia, igiena tegumentelor, încurajarea alimentației enterale cât mai precoce, eradicarea infecțiilor nosocomiale.

De asemenea, nu trebuie admis accesul persoanelor cu infecții active; și contactul cu familia poate fi redus în scopul protecției nou-născutului. Participarea precoce a părinților la îngrijirea prematurului nu prezintă niciun pericol pentru copii, dacă aceștia respectă regimul antiseptic și scopurile propuse. Prevenirea transmiterii infecției de la copil la copil este dificilă, deoarece nici cei născuți la termen, nici prematurii nu prezintă un tablou clinic specific în perioada precoce.

În momentul apariției infectării în masă a copiilor este necesar de izolat fiecare copil și de acordat îngrijiri speciale. Igiena mâinilor este de importanță vitală, deoarece prematurii au un sistem imun slab dezvoltat și vor dezvolta infecție nosocomială chiar și în cazul respectării stricte a antisepsiei. Vaccinarea trebuie efectuată conform calendarului de vaccinare, în baza vârstei cronologice, cu doze standard.

#### **Imaturitatea metabolismului medicamentelor**

O atenție sporită este necesară la prescrierea și dozarea medicamentelor la prematuri. Clearance-ul renal al metaboliților care se elimină cu urina la majoritatea prematurilor este diminuat. Rata de filtrare glomerulară crește cu vârsta de gestație, din acest motiv doza de medicament recomandată variază individual. Pentru preparatele excretate primar de rinichi este necesar un interval mai mare între doze o dată cu creșterea gradului de prematuritate. Medicamentele care se metabolizează în ficat sau necesită o conjugare chimică înainte de excreție renală, de asemenea, trebuie administrate cu precauție și în doze mai mici decât de obicei.

**Tabelul 30. Potențiale reacții adverse la administrarea preparatelor la prematuri.**

Substanța medicamentoasă	Reacții posibile la prematuri
Oxigen	Retinopatia prematurului Displazia bronhopulmonară

Sulfisoxazol	Icter nuclear
Cloramfenicol	Sindromul copilului cenușiu Supresia măduvei osoase
Vitamina K	Icter
Novobiocina	Icter
Hexaclorofen	Encefalopatie
Alcool benzilic	Acidoză Colaps Hemoragie intraventriculară
Vitamina E I/V	Ascită Șoc
Detergenți fenolici	Icter
NaHCO <sub>3</sub>	Hemoragie intraventriculară
Amfotericină	Insuficiență renală anurică Hipokaliemie Hipomagneziemie
Rezerpină	Nas înfundat
Indometacină	Oligurie Hiponatriemie Perforație intestinală
Cisaprid	Prelungirea intervalului QT
Tetraciclina	Hipoplazia smalțului
Tolazolina	Hipotensiune arterială Hemoragie gastrointestinală
Săruri de calciu	Necroză subcutanată
Aminoglicozide	Surditate Toxicitate renală
Gentamicina	Bacterii rezistente
Prostaglandine	Convulsii Apnee Diaree Hiperostoză Stenoză pilorică



Fenobarbital	Stări letargice Somnolență
Morfina	Hipotensiune arterială Retenție urinară
Pancuronium	Edeme Hipovolemie Hipotensiune Tahicardie Hipotonie
Antiseptice cu iod	Hipotiroidism Gușă
Fentanil	Convulsii Rigiditate toracică
Dexametazon	Hemoragie digestivă Hipertensiune Infecții Hiperglicemie Cardiomiopatie Încetinirea creșterii
Furosemid	Surditate Hiponatriemie Hipokaliemie Hipocloremie Nefrocalcinoză Litiază biliară
Heparină	Hemoragii intraventriculare Trombocitopenii
Eritromicină	Stenoză pilorică

Multe substanțe inofensive pentru adulți pot fi dăunătoare pentru nou-născuți, în special pentru prematuri. Oxigenul și alte preparate enumerate au un efect toxic asupra prematurilor, fiind inofensive pentru nou-născuții la termen. Din acest motiv, la administrarea oricărui preparat, în special în doze mari, trebuie de determinat prevalența efectelor pozitive asupra celor negative.

#### **Morbiditatea și mortalitatea**

Rata morbidității și mortalității la nou-născuții extrem de prematuri este înaltă și riscul crește odată cu descreșterea vârstei de gestație și greutatea la naștere. Conform datelor din anii 2003-2007, 42% din copii prematuri cu masă extrem de mică la naștere au dezvoltat displazie bronhopulmonară, 12% au dezvoltat retinopatia prematurului și au avut nevoie de tratament, 11% au dezvoltat enterocolită necrotizantă, 36% – sepsis tardiv, 16% – hemoragii intraventriculare de gradul III-IV și 3% – leucomalacie periventriculară.

Mortalitatea crește odată cu scăderea vârstei de gestație, fiind de 94% la copiii născuți la 22 săptămâni de gestație și de 8% la 28 săptămâni de gestație. Per total, mortalitatea la prematuri constituie 28%, iar 37% supraviețuiesc fără patologii.

#### **Morbidități neonatale asociate prematurității:**

##### **I. Respiratorii**

- Sindromul de detresă respiratorie
- Displazia bronhopulmonară
- Pneumotorax
- Pneumomediastin
- Emfizem interstițial
- Pneumonie congenitală
- Apnee

##### **II. Cardiovasculare**

- Duct arterial patent
- Hipotensiune arterială
- Bradicardie (cu apnee)

##### **III. Hematologice**

- Anemie (cu debut precoce și tardiv)

#### IV. Gastrointestinale

- Funcție gastrointestinală redusă – motilitate redusă
- Enterocolită necrotizantă
- Hiperbilirubinemie – directă și indirectă
- Perforație gastrointestinală izolată spontană

#### V. Metabolice-endocrine

- Hipocalcemie
- Hipoglicemie
- Hiperglicemie
- Acidoză metabolică
- Hipotermie
- Tiroidită
- Osteopenie

#### VI. SNC

- Hemoragie intraventriculară
- Hemoragie periventriculară
- Surditate
- Retinopatia prematurului
- Hipotonie musculară
- Convulsii

#### VII. Renale

- Hiponatriemie
- Hipernatriemie
- Hiperkaliemie
- Acidoză renală tubulară
- Glucozurie
- Edeme

#### VIII. Altele

- Infecții (congenitale, perinatale, nosocomiale, bacteriene, virale, fungice, protozoice).

Un studiu a demonstrat că morbiditatea și mortalitatea prematurilor între anii 2000 și 2009 a scăzut. Acest studiu a fost limitat la nou-născuții vii cu masa la naștere între 500 grame și 1500 grame. Pentru copiii născuți în 2009, acest studiu a demonstrat o mortalitate de 12,4%, displazie bronhopulmonară în 28% din cazuri, în 7% – retinopatia severă a prematurului, în 5% – enterocolită necrotizantă, în 15% – sepsis tardiv, în 6% – hemoragie intraventriculară de gradul III-IV, în 3% – leucomalacie periventriculară, iar 51% dintre copiii prematuri incluși în studiu au supraviețuit fără morbidități neonatale.

La prematurii născuți la 22-24 de săptămâni de gestație s-a observat o îmbunătățire a stării de sănătate, de la 30% în 2000-2003 la 36% în 2008-2011. Procentajul supraviețuitorilor fără modificări în dezvoltarea neurologică a crescut de la 16% la 20%. Cu toate acestea, prematuritatea este încă asociată cu risc înalt de mortalitate și morbidități majore neonatale.

Chiar și cei care au supraviețuit până la externare sunt supuși unui risc crescut de retard al dezvoltării fizice și invalidități.

#### Nou-născuții moderat prematuri și neînsemnat prematuri

OMS definește copiii moderat până la neînsemnat prematuri drept cei născuți între 32 și 36 de săptămâni de gestație + 6 zile. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie consideră copiii moderat prematuri născuți între 34 și 36 de săptămâni de gestație + 6 zile. În general, majoritatea centrelor definesc copiii moderat prematuri drept cei născuți între 32 și 33 de săptămâni de gestație + 6 zile.

#### Copiii moderat prematuri

Copiii moderat prematuri sunt, de asemenea, supuși tuturor riscurilor morbidităților postnatale, însă acesta este mai redus în comparație cu cel al copiilor foarte prematuri și extrem de prematuri. Aceste morbidități includ alimentația redusă, scăderea în greutate, sindromul de detresă respiratorie, enterocolita necrotizantă, dificultățile în termoreglare. Copiii moderat prematuri cu masa mai mare de 1500 grame se află o perioadă scurtă în terapia intensivă neonatală și foarte rar sunt supuși riscului de hemoragie intraventriculară; ei nu necesită neurosonografie. Un studiu a examinat copiii moderat prematuri în comparație cu cei foarte prematuri în ce privește complicațiile și evoluția. Au fost examinați aproximativ 7000 de nou-născuți între 29-33 de săptămâni de gestație. În medie, copiii au fost internați 33,3 zile, iar cel mai des întâlnite morbidități depistate au fost displazia bronhopulmonară, sepsisul precoce și tardiv, enterocolita necrotizantă.

#### Copilul neînsemnat prematur

Nașterea copiilor neînsemnat prematuri reprezintă 8-9% din toate nașterile și aproximativ 3/4 din toate nașterile premature din SUA. Tradițional, acești copii sunt numiți născuți aproape de termen și abordarea îngrijirii lor a fost similară cu cea a nou-născuților la termen.

Este cunoscut faptul că acești copii neînsemnat prematuri au o morbiditate și mortalitate înaltă în comparație cu copiii născuți la termen. La acești prematuri se observă o incidență crescută a anomaliilor congenitale. Imediat după nașterea copiilor moderat prematuri au un risc crescut de resuscitare, deasemenea, de hipoglicemie, apnee, detresă respiratorie, dificultăți de alimentare și icter. Ei au o rată mai mare de respiralizare în comparație cu copiii născuți la termen.

Unica recomandare pentru gravidele cu risc de a naște în următoarele 7 zile la 33-34 de săptămâni de gestație este administrarea de corticosteroizi antenatal, pentru a reduce incidența deceselor și rata sindromului de detresă respiratorie.

Un studiu randomizat ce a inclus femeile cu risc de a naște la termenul de 34-36 de săptămâni de gestație +6 zile care au primit antenatal corticosteroizi, iar după naștere copiii au

prezentat o rată scăzută a complicațiilor respiratorii, de asemenea, a evidențiat o rată crescută a hipoglicemiei. Din acest motiv Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie recomandă o singură cură de corticosteroizi antenatal la femeile cu termenul de gestație de 34-36 săptămâni de gestație + 6 zile cu risc de a naște prematur în următoarele 7 zile. Perioada între 34 și 36 SG + 6 zile este cunoscută drept o perioadă critică în creșterea și dezvoltarea fătului, astfel, se recomandă nașterea după indicații medicale doar după săptămâna a 39-a de sarcină, în afara altor indicații.

### **Retardul de dezvoltare intrauterină**

**Nou-născutul mic pentru vârsta gestațională și retardul de creștere intrauterină**

Există o diferență importantă între termenul mic pentru vârsta gestațională și restricția de creștere intrauterină:

✓ Termenul mic pentru vârsta gestațională este bazat pe examinarea fizică a unui copil la naștere, de obicei, de către un pediatru sau neonatolog. Dacă greutatea copilului este < percentila 10%, copilul este mic pentru vârsta gestațională. Diagnosticul de făt mic pentru vârsta gestațională nu se diferențiază între potențialul de creștere biologică normală și creștere patologică *in utero*.

✓ În schimb, restricția de creștere intrauterină este un diagnostic prenatal care demonstrează că fătul nu reușește să ajungă la potențialul de creștere *in utero*, de multe ori diagnosticat de obstetrician.

✓ Prin urmare, nu toți copiii cu restricție de creștere intrauterină sunt mici pentru vârsta gestațională; în mod similar, nu toți nou-născuții care sunt mici pentru vârsta gestațională au restricție de creștere intrauterină.

Deși este important să înțelegem diferența dintre nou-născutul mic pentru vârsta gestațională și restricția de creștere intrauterină, datorită dificultății de standardizare a unei clasificări a restricției de creștere intrauterină, multiple studii evaluează rezultate postnatale bazate pe un diagnostic de nou-născut mic pentru vârsta gestațională sau restricție de creștere intrauterină.

Restricția de creștere intrauterină este asociată cu factori medicali care țin de circulația placentară, de dezvoltarea sau creșterea fătului sau de sănătatea generală și nutriția maternă. Mulți factori sunt comuni atât pentru copiii născuți prematur, cât și pentru copiii cu greutatea mică la naștere și cu restricția de creștere intrauterină.

Retardul de creștere intrauterină este asociat cu scăderea producției de insulină sau cu factorul de creștere asemănător insulinei cu acțiune la nivelul receptorului insulenic. Copiii cu defecte ale receptorului FCI-1, hipoplazie pancreatică sau diabet neonatal tranzitoriu au retard de creștere intrauterină.

Mutații genetice cu afectarea mecanismelor de depistare a glucozei din celulele pancreatice determină diminuarea eliberării de insulină (dereglaarea funcției genei glucokinazei care identifică glucoza) și ca mecanism patogenetic se dezvoltă retardul de creștere intrauterină.

**Factorii asociați adesea cu retardul de creștere intrauterină:**

#### **I. Fetal:**

- ✓ Dereglări cromozomiale
- ✓ Infecții cronice ale fătului (citomegalovirus, rubeolă congenitală, sifilis)
- ✓ Anomalii congenitale-complexe de sindroame
- ✓ Influența unor radiații
- ✓ Gestație multiplă
- ✓ Hipoplazie pancreatică
- ✓ Deficitul de insulină (producția sau acțiunea deficitară a insulinei)

- ✓ Deficitul de factor de creștere a insulinei de tip I

#### **II. Placentari**

- ✓ Scădere în masa sau celularitatea placentară, sau ambele
- ✓ Scăderea ariei suprafețelor placentare
- ✓ Patologia placentară (bacteriană, virală, parazitară)
- ✓ Infarctul placentar
- ✓ Tumoare (corioangiomi, aluniță hidatiformă)
- ✓ Dezlipirea placentară
- ✓ Sindromul transfuziei fetale

#### **III. Materni**

- ✓ Toxemie
- ✓ Hipertensiune arterială sau afecțiuni renale, sau ambele
- ✓ Hipoxemie (altitudine mare, boli cianotice cardiace sau pulmonare)
- ✓ Malnutriție (micronutrienți sau macronutrienți)
- ✓ Maladii cronice
- ✓ Anemie falciformă
- ✓ Abuzul de substanțe (droguri, alcool, tutun, cocaină, anabolice).

Retardul de creștere intrauterină poate fi un răspuns fetal normal la deficitul factorilor nutritivi sau la hipoxie; prin urmare, problema nu este retardul în sine, ci mai degrabă riscul continuu de dezvoltare a fătului cu malnutriție sau hipoxie.

Retardul de creștere intrauterină este adesea clasificat drept o restricție de creștere simetrică (circumferința capului, lungimea și masa, la fel, sunt afectate) sau asimetrică (cu dereglaarea creșterii circumferinței capului). Retardul de creștere intrauterină simetrică are adesea un debut mai timpuriu în primul trimestru de sarcină și este asociat cu afecțiuni care afectează numărul de celule fetale, cum ar fi patologii cromozomiale, genetice, teratogene, infecțioase sau hipertensiunea arterială maternă severă.

Este importantă evaluarea cu atenție a vârstei gestaționale la copiii cu suspiciune de retard de creștere intrauterină simetrică, deoarece calcularea incorectă a vârstei gestaționale poate să ducă la diagnosticul de RDIU tip simetric.

RDIU tip asimetric are adesea debut tardiv în a doua jumătate a sarcinii, se asociază cu dereglarea circulației la investigația cu Doppler în vasele carotide și este asociat cu nutriția

maternă deficitară sau cu debut tardiv sau cu exacerbarea bolilor vasculare materne (preeclampsie, hipertensiune arterială cronică).

Atât la copiii prematuri, cât și la cei născuți la termen, diagnosticul de copil mic pentru vârsta gestațională este asociat cu afectarea neurodezvoltării.

**Tabelul 31. Afecțiuni ale copiilor mici pentru vârsta gestațională sau cu restricție de creștere intrauterină. Alte probleme includ hemoragia pulmonară și cele comune termenului gestațional – riscurile asociate prematurității, dacă se nasc la <37 săptămâni.**

Afecțiuni/complicații	Etiologie/patogenie
Moartea intrauterină a fătului	Hipoxie, acidoză, infecții, anomalii letale
Sindromul de detresă respiratorie prin alte etiologii decât deficitul de surfactant	Aspirație de meconiu Hipertensiune pulmonară Tulburări metabolice Policitemie Encefalopatie hipoxico-ischemică
Asfixie perinatală	↓Perfuzie uteroplacentară în timpul travaliului ± hipoxie fetală cronică-acidoză; sindrom de aspirație a meconiului
Hipoglicemie	↓ Gluconeogeneză, hiperinsulinism, ↑ necesarul de glucoză la hipoxie, hipotermie
Policitemie-hipervâscozitate	Hipoxie fetală cu ↑ producție de eritropoietină
Consum redus de oxigen/hipotermia	Hipoxie, hipoglicemie, depozite deficitare de țesut adipos subcutanat
Dismorfism	Anomalii sindromale, tulburări cromozomiale-genetice, induse de oligohidramnios, infecții TORCH

### Copiii mari pentru vârsta gestațională

Copiii cu greutatea la naștere > percentila 90% pentru vârsta gestațională sunt considerați **mari pentru vârsta gestațională**. Mortalitatea neonatală scade odată cu creșterea greutății la naștere până la aproximativ 4000 g, după care rata mortalității crește iar. Acești nou-născuți supraponderali se nasc de obicei la termen, dar la copiii prematuri cu greutate mare pentru vârsta gestațională mortalitatea este semnificativ mai mare decât cea a nou-născuților cu aceeași masă născuți la termen; diabetul matern și obezitatea sunt factori predispozanți.

Unii nou-născuți sunt constituționali mari din cauza greutății părinților. Indiferent de vârsta lor gestațională, copiii cu masa mare la naștere au o incidență mai mare a leziunilor la naștere, cum ar fi leziuni ale plexului cervical și brahial, leziuni ale nervului frenic cu paralizia diafragmei, fractura claviculei, cefalohematoame, hematoame subdurale și echimoze ale

regiunii capului și feței, dar și un risc crescut de hipoglicemie și policitemie.

### Nou-născutul postmatur

Nou-născuții postmaturi sunt cei născuți după 42 de săptămâni complete de gestație, calculate după prima zi a ultimei menstruații materne. Din punct de vedere statistic, aproximativ 12% din sarcini sunt rezolvate după 42 de săptămâni.

Întrucât dovezi actuale sugerează că atât morbiditatea, cât și mortalitatea cresc semnificativ după termenul de 42 de săptămâni, intervențiile obstetricale pentru inducerea nașterii sunt adesea utilizate înainte de 42 de săptămâni de gestație, ceea ce duce la o scădere a ratei nașterilor după termen.

Nu se cunoaște etiologia nașterii după termen sau postmaturității. Nou-născuții postmaturi au adesea talia și circumferința capului normală, dar pot avea o masă mică pentru termenul gestațional, dacă prezintă insuficiență placentară.

Copiii născuți posttermen asociat cu insuficiență placentară presupusă pot avea diverse semne fizice.

Dacă se instalează insuficiența placentară, pot apărea:

1. Lichid amniotic meconial și impregnarea fătului cu meconiu,
2. Tulburări ale bătăilor cordului fetal,
3. Retard în greutate, care este frecvent confundat cu postmaturitatea, deși doar 20% dintre nou-născuții cu insuficiență placentară sunt postmaturi.



**Fig. 57.** Semne ale postmaturității: descumarea pielii, pielea ridată și uscată.

Complicațiile frecvente ale postmaturității includ:

- depresia perinatală,
- sindromul de aspirație meconială,
- hipertensiunea pulmonară persistentă,
- hipoglicemia,
- hipocalcemia și
- policitemia.

Bebeluşii născuți la vârsta gestațională  $\geq 42$  săptămâni au o mortalitate de aproximativ 3 ori mai mare față de nou-născuții la termen. Mortalitatea a fost redusă prin îmbunătățirea managementului obstetrical.

Datele sugerează că de la 39 săptămâni de gestație atât pentru femeile primipare, cât și pentru cele multipare nașterea este asociată cu o scădere a ratei complicațiilor materne și neonatale în comparație cu strategia expectativă a sarcinilor post-termen.

Monitorizarea obstetricală atentă, inclusiv teste non-stres, profilul biofizic sau determinarea fluxului sangvin prin Doppler oferă de obicei informație rațională pentru alegerea a 1 din 3 variante:

- strategia expectativă, fără intervenții;
- inducerea procesului de naștere sau
- operația cezariană.

Inducerea nașterii sau nașterea prin operația cezariană pot fi indicate la femeile cu vârstă maternă înaintată primipare > 2 săptămâni peste termen, în special dacă prezintă dovezi de suferință fetală la moment.

Descumarea pielii, unghiile lungi, părul abundent, pielea palidă, fața ridată și pielea uscată, în special în jurul coapselor și feselor, prezintă aspectul de copil scăzut în greutate recent; unghiile cu pete de meconiu, piele, vernix, cordonul ombilical și membranele placentare pot fi, de asemenea, cu pete de meconiu.

### Multiparitatea

#### Gemenii monozi-goți versus heterozi-goți

Identificarea gemenilor drept **monozi-goți** și **heterozi-goți** este necesară pentru determinarea influenței relative a eredității și mediului asupra dezvoltării fiziologice și riscului de îmbolnăvire. Presupunerea anterioară, potrivit căreia gemenii care sunt de sex diferit sunt dizigoți, nu mai poate fi considerată adevărată. Discordanța de sex, placentarea și determinarea amnionicității și corionicității nu sunt modalități fiabile de determinare a zigotozității.

Studierea detaliată a grupei de sânge, analiza genetică sau a tipului de țesut (antigenul leucocitelor umane) pot fi utilizate pentru determinarea tipului de diviziune zigotică produsă (o excepție fiind studiarea grupei de sânge în cazurile de gemeni himerici, unde unul sau ambii gemeni conțin linii celulare distincte de la mai mulți zigoți). Diferențele fizice și cognitive dintre gemenii monozi-goți pot fi cauzate de mulți factori, inclusiv condițiile de dezvoltare în uter, care pot fi diferite. Adicional, pot exista diferențe în genomul mitocondrial, în modificarea produsului genic în urma modificărilor post-tranșlaționale și în modificarea epigenetică a genelor nucleare ca răspuns la factorii de mediu.

#### Incidența

Incidența sarcinilor gemelare spontane este cea mai mare în rândul populației de afroamericani și indienilor din est, urmată de rasa albă din nordul Europei și este cea mai scăzută



printre rasele asiatice. Diferențele de incidență a gemenilor din întreaga lume implică în principal gemenii dizigoți.

Incidența gemenilor monoziigoți (3-5 din 1000 de nașteri gemelare) nu este legată de factori rasiali sau familiali. Până în prezent, rata sarcinilor gemelare spontane rămâne stabil întâlnită pe toate continentele și în toate culturile.

Creșterea incidenței nașterilor cu gemeni monoziigoți și heteroziigoți mai des este asociată cu vârsta maternă avansată și utilizarea **metodei de fertilizare in vitro** (FIV).

Rata tripletelor și nașterilor multiple cu număr mai mare de copii este de 113,5 la 100 000 de nașteri vii în Statele Unite și continuă să scadă. Utilizarea transferului cu un singur embrion în metoda FIV a scăzut numărul nașterilor cu tripleți și mai mulți copii.

Cu toate acestea, a fost raportată o dublare a nașterilor cu gemeni monoziigoți și o creștere a sarcinilor gemelare atipice. Incidența gestației multifetale dizigotice este, de asemenea, în creștere, datorită tratamentului infertilității cu preparate de stimulare ovariană (clomifen, gonadotropine).

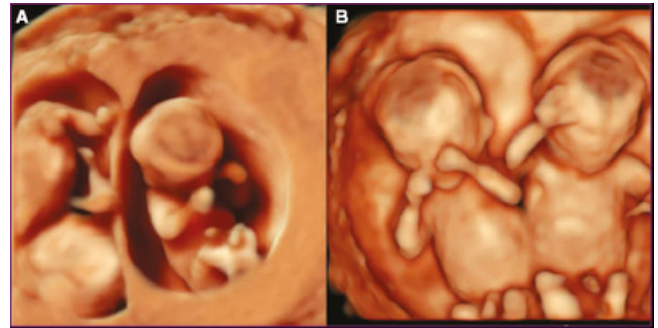
### Etiologia

Sarcinile gemelare datorită poliovulației sunt mai frecvente la a doua sarcină, la femeile cu o vârstă mai avansată și în familiile cu anamneză de gemeni dizigoți. Ele pot fi induse prin maturizarea simultană a foliculilor multipli în ovare, dar și a foliculilor care conțin 2 ovule, acestea fiind descrise ca o trăsătură genetică care duce la sarcina gemelară. Femeile cu sarcini gemelare au niveluri mai mari de gonadotropină. Sarcinile prin poliovulație apar frecvent la femeile tratate pentru infertilitate.

Apariția gemenilor monoziigoți poate să fie independentă de factorii de ereditate. Etiologia sarcinii gemelare nu este cunoscută, dar există 2 teorii predominante. În **teoria clasică a fisiunii**, gemenii rezultă din diviziunea unui singur produs de concepție (zigot) și anume momentul diviziunii este decisiv pentru determinarea variantei de formare a sacului amniotic și de inserție a corionului (adică, cu cât mai devreme apare fisiunea, cu atât este mai probabil ca gemenii să fie bicoriali și/sau biamniotici).

Totuși, prin această teorie nu pot fi explicate mai multe forme de sarcini gemelare atipice, inclusiv apariția gemenilor monoziigoți bicorionici de tip biamniotic după transferul unui singur embrion în starea de blastocist tardiv, a gemenilor monoziigoți discordanți fenotipic și a gemenilor concreșcuți asimetric (gemeni siamezi).

O teorie de fuziune alternativă în sarcinile gemelare a fost propusă pentru a explica această discrepanță, în care masele celulare interne ale trofocdermului se contopesc după etapa inițială de diviziune a celor 2 celule.



**Fig. 58.** Sarcină gemelară bicorială.

### Sarcinile gemelare atipice

Gemenii siamezi (1 din 50 000 de sarcini și 1 din 250 000 de nașteri vii) sunt exclusiv monoziigoți. Teoretic, aceștia provin de la fisiunea întârziată a unui singur zigot (10-14 zile) sau de la fuziunea a 2 zigoti (așa cum este propus pentru gemenii siamezi atașați asimetric). Majoritatea gemenilor siamezi sunt de sex feminin. Prognosticul pentru gemenii siamezi conjugați simetric depinde de posibilitatea de separare chirurgicală, care la rândul său depinde de măsura în care organele vitale sunt împărțite. Locul conexiunilor variază: toracoomfalopag (28% dintre gemenii siamezi), toracopag (18%), omfalopag (10%), craniopag (6%) și duplicare incompletă (10%).

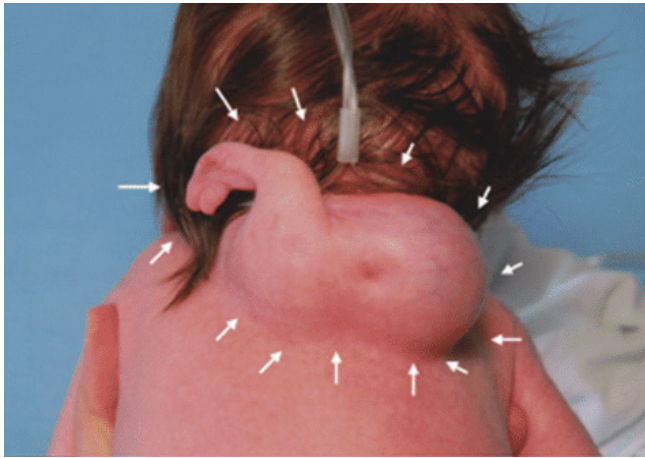


**Fig. 59.** Gemeni siamezi de tip omfalopag.

Termenul de geamăn parazit a fost folosit în istorie pentru a descrie membrul mai mic și mai puțin dezvoltat al unei perechi de gemeni siamezi; acest geamăn parazit a suferit un deces embrionar incomplet și a rămas vascularizat de către geamănul său supraviețuitor independent.

Pentru gemenii siamezi atașați asimetric la care un geamăn este dependent de sistemul cardiovascular al geamănului intact (gemeni exoparazitici – 1 din 1 milion de nașteri vii), supraviețuirea geamănului independent depinde de posibilitatea excizării geamănului exoparazitic.

În cazul gemenilor endoparazitici (făt în făt, 1 din 500 000 de nașteri vii), la care un făt (sau mai mulți feți) există ca o masă benignă în geamănul independent, supraviețuirea acestuia nu este afectată.



**Fig. 60.** Meningomielocel al geamănului independent și membre superioare accesorii rudimentare ale geamănului parazit.

**Superfecundarea** are loc la fertilizarea ovulului printr-o inseminare, după ce acest ovul a fost deja fertilizat cu succes, iar **superfetarea** are loc când fertilizarea și dezvoltarea unui embrion se petrece în timp ce în uter se dezvoltă deja un alt făt. Aceste noțiuni au fost propuse ca explicații pentru diferențele în parametrii antropometrici și aspectul anumitor gemeni la naștere.

#### Complicațiile sarcinilor multiple

Complicațiile sarcinii gemelare includ polihidramniosul, hiperemesis gravidarum, preeclampsia, ruperea prematură a membranelor amniotice (RPM), placenta previa, inserția velamentoasă a cordonului ombilical, prezentarea (creșterea) anormală și travaliul prematur.

Gemenii monoamniotici au o rată de fatalitate mai mare datorită obstrucției circulației secundare împletirii cordonelor ombilicale. Comparativ cu geamănul care a fost născut primul, al doilea geamăn are un risc crescut pentru dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie și asfixie. Gemenii sunt expuși riscului de restricție de creștere intrauterină, sindrom de transfuzie fetofetală și de dezvoltare a anomaliei congenitale, care apar predominant la gemenii monoziagoți.

Anomaliile apar în urma deformării prin compresie a uterului (luxație de șold), embolizării vaselor fetale (atrezie ileală, poncefalie – tulburare a sistemului nervos central care se manifestă prin formarea unui chist sau a unei cavități într-o emisferă cerebrală a creierului, aplazie a pielii – un termen folosit pentru a descrie o zonă a pielii care nu s-a format complet. În unele cazuri, țesuturile subiacente, inclusiv

oasele, pot, de asemenea, fi lipsă. Zona pielii lipsă variază ca mărime, de la câțiva milimetri până la 10 cm) sau fără embolizare (geamăn acardiac) și factori necunoscuți (gemeni siamezi, anencefalie, meningomielocel).

#### Sindroame ale sarcinilor gemelare

Anastomozele vasculare placentare apar cu frecvență sporită la gemenii monocorionici. În placentele monocorionice, vascularizația fetală este de obicei unită, uneori într-o manieră foarte complexă. De obicei, aceasta este echilibrată, astfel încât nici un geamăn nu are de suferit.

Comunicațiile arterio-arteriale se încrucișează deasupra venelor placentare, iar atunci când sunt prezente anastomoze, sângele poate fi cu ușurință redirecționat de la un pat vascular fetal la celălalt. Comunicațiile veno-venoase se întâlnesc în mod similar, dar sunt mai puțin frecvente. O combinație de anastomoze arterio-arteriale și veno-venoase se întâlnește la fătul acardiac. Această anomalie letală rară (1 din 35.000) este secundară sindromului de perfuzie arterială inversă a gemenilor.

Radiofrecvența *in utero* sau ablația cu laser a anastomozei sau ocluzia cordonului pot fi utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă la geamănul supraviețuitor. Totuși, decesul acestuia este raportat în până la 75% din cazuri. În cazuri rare, un cordon ombilical începe de la celălalt după părăsirea placentei, iar geamănul atașat de cordonul secundar suferă de malformații sau moare *in utero*.

În **sindromul de transfuzie fetofetală**, o arteră de la un făt livrează acut sau cronic sânge care este drenat în venele celuilalt făt. Fătul recipient, drept urmare, dezvoltă polihidramnios, este pletoric și are masa mare pentru vârsta gestațională, iar fătul donator dezvoltă oligohidramnios, este anemic și are masa mică pentru vârsta gestațională.

Sindromul de transfuzie fetofetală este mai frecvent la gemenii monoziagoți și afectează până la 30% dintre gemenii monocorionici. Polihidramniosul într-o sarcină gemelară sugerează STFF.

Anticiparea acestei posibilități prin pregătirea transfuziei de sânge pentru fătul donator și a exfuziei de sânge la fătul recipient poate fi salvatoare pentru copii. Moartea fătului donator în uter poate duce la tromboza generalizată cu fibrină în arteriolele mici ale fătului recipient, posibil datorită transfuziei de sânge bogat în tromboplastină de la fătul donator macerat.

**Coagularea intravasculară diseminată (CID)** se poate dezvolta la geamănul supraviețuitor.

În tabelul de mai jos sunt enumerate modificările mai frecvente asociate cu un șunt mare. Tratamentul acestei probleme extrem de letale constă în administrarea maternă de digoxină, amnioreducția agresivă a polihidramniosului,

reducția selectivă a unui făt și, mai des, ablația cu laser sau fetoscopică a anastomozei.

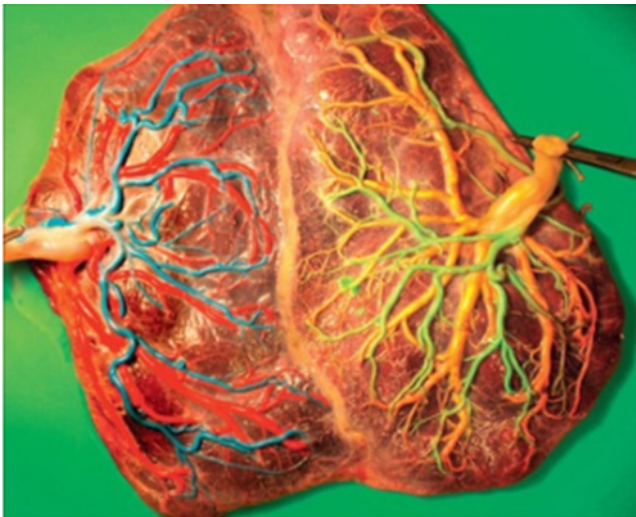
**Tabelul 32. Modificări caracteristice ale gemenilor monocorionici cu șunturi arterio-venoase placentare decompensate.**

**Partea arterială – Donatorul**

- Prematuritate
- Oligohidramnios
- Prematur mic
- Malnutriție
- Paliditate
- Anemie
- Hipovolemie
- Hipoglicemie
- Microcardie
- Glomeruli mici sau normali
- Arteriole cu pereți subțiri

**Partea venoasă – Recipientul**

- Prematuritate
- Polihidramnios
- Hidrops fetal
- Prematur mare
- Pletoră
- Policitemie
- Hipervolemie
- Hipertrofie cardiacă
- Disfuncție miocardică
- Regurgitarea valvei tricuspide
- Obstrucția tractului de ejecție a ventriculului drept
- Glomeruli mari
- Arteriole cu pereți groși



**Fig. 61.** Sindromul de transfuzie fetu-fetală vizualizat la placenta colorată prin tehnica Solomon. Culoarea albastru și verde indică arterele, iar roz și galben – venele. După identificarea și coagularea fiecărei anastomoze individuale, patul vascular complet este coagulat de la o margine placentară la cealaltă.

**Diagnostic**

Un diagnostic prenatal de sarcină gemelară este sugerat de dimensiunile uterului, care sunt mai mari decât cele așteptate pentru vârsta gestațională, de auscultarea a 2 inimi fetale și de valori crescute ale  $\alpha$ -fetoproteinei serice (AFP) materne sau gonadotropinei corionice umane (hCG).

Diagnosticul se confirmă prin ultrasonografie. Examinarea fizică a gemenilor este necesară, dar nu suficientă, pentru a determina zigotozitatea gemenilor.

În cazul în care sunt prezente anomalii congenitale sau are loc transfuzia sau transplantul, trebuie să fie efectuată testarea genetică a zigotozității.

În timp ce testarea prenatală noninvasivă devine din ce în ce mai frecventă, rezultatele trebuie interpretate cu prudență în sarcina multiplă, până când sunt bine stabilite mai multe criterii noi.

**Prognostic**

Majoritatea gemenilor se nasc prematuri, iar complicațiile materne ale sarcinii sunt mai frecvente decât în cazul sarcinilor monofetale. Riscul pentru gemeni este cel mai des asociat cu transfuzia fetu-fetală, FIV și creșterea discordanță cu debut precoce.

Deoarece majoritatea gemenilor sunt prematuri, mortalitatea lor totală este mai mare decât în cazul sarcinilor monofetale. Mortalitatea perinatală a gemenilor este de aproximativ 4 ori mai mare decât în sarcina cu un singur copil, iar gemenii monocorionici sunt în mod special în pericol. Gemenii monoamniotici au o probabilitate sporită de împletire a cordonului ombilical, ceea ce poate duce la asfixie. Gemenii prezintă un risc mai mare de malformații congenitale, cu rata afectării gemenilor monoziagoți de până la 25%. Teoretic, al doilea geamăn este mai mult expus la anoxie decât primul, deoarece placenta se poate separa după nașterea primului geamăn și înainte de nașterea celui de-al doilea. În plus,

expulzia celui de-al doilea geamăn poate fi dificilă, deoarece poate avea loc prezentația anormală, tonusul uterin poate fi scăzut sau închiderea colului uterin începe după nașterea primului făt.

Nașterile cu tripleți sau cu un număr mai mare de copii sunt asociate cu un risc crescut de deces sau afectarea dezvoltării sistemului nervos, precum și greutatea la naștere extrem de scăzută comparativ cu copiii unici și gemeni de aceeași vârstă gestațională.

Mortalitatea în cazul gestațiilor multiple cu  $\geq 4$  feți este excesiv de mare pentru fiecare făt. Din cauza prognosticului nefavorabil, ca opțiune de tratament a fost oferită reducerea selectivă a fătului. Gemenii monoziagoți au un risc crescut de deces al unui geamăn în uter. Geamănul supraviețuitor are un risc mai mare de paralizie cerebrală și alte sechele neurologice.

#### Tratament

Diagnosticul prenatal permite obstetricianului și neonatologului să anticipeze nașterea copiilor care prezintă un risc sporit datorită sarcinii gemelare. Riscul de sarcini multiple după utilizarea FIV poate fi redus prin transferarea selectivă a unui singur embrion.

În plus, nașterea electivă a gemenilor la 37 de săptămâni de gestație (sau mai devreme pentru gemenii monocorio-nici, monoamniotici) reduce rata complicațiilor pentru feți și mamă. Mai mult, în sarcinile gemelare între 32 și 39 de săptămâni de gestație, nașterea vaginală planificată este de elecție, dacă primul geamăn este în prezentație cefalică.

Prezența și supravegherea atentă de către o echipă de neonatologi sunt indicate în perioada neonatală imediată, astfel încât tratamentul prompt al asfixiei sau sindromului de transfuzie fetă-fetală să poată fi inițiat imediat.

Decizia de a efectua o transfuzie de sânge imediată unui geamăn donator cu anemie severă sau o transfuzie parțială de

schimb la un geamăn recipient trebuie să se bazeze pe abordarea clinică a neonatologului.

## ICTERUL NEONATAL FIZIOLOGIC ȘI PATOLOGIC. BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUTULUI

### Icterul neonatal fiziologic

În condiții fiziologice, valorile bilirubinei indirecte în serul din cordonul ombilical sunt de 18-50 mmol/l și cresc cu o viteză mai mică de 90 mmol/l/24 ore; astfel, icterul devine vizibil în a 2-a sau a 3-a zi, de obicei atingând apogeul între a 2-a și a 4-a zi la 90-110 mmol/l și scăzând la  $< 35$  mmol/l între a 5-a și a 7-a zi după naștere.

Icterul asociat cu aceste modificări este desemnat **fiziologic** și se consideră rezultatul creșterii producției de bilirubină din distrugerea eritrocitelor fetale combinată cu limitarea tranzitorie a conjugării bilirubinei de către ficatul neonatal imatur. În general, 6-7% dintre nou-născuții la termen au valori ale bilirubinei indirecte  $>235$  mmol/l, iar  $<3\%$  au valori  $>270$  mmol/l. Factorii de risc pentru creșterea valorilor bilirubinei indirecte includ vârsta maternă, rasa (chineză, japoneză, coreeană, nativă americană), diabetul matern, prematuritatea, medicamentele (vitamina K, novobiocina), altitudinea, policitemia, sexul masculin, trisomia 21, echimoze, extravazarea sângelui (cefalohematom), inducerea nașterii cu oxitocină, alăptarea, scăderea în greutate (deshidratare sau deprivare calorică), motilitate întârziată a intestinului și antecedente familiale sau un frate/soră la care s-a manifestat icterul fiziologic. La nou-născuții fără aceste variabile, valorile bilirubinei indirecte cresc rar  $>215$  mmol/l, în timp ce copiii cu mai mulți factori de risc sunt mai susceptibili pentru valori mai mari ale bilirubinei.

Tabelul 33. Clasificarea etiologică a icterelor neonatal.

Icter neonatal congenital	Icter neonatal dobândit
<b>I. Hiperproducția bilirubinei</b>	
Membranopatii ereditare (microsferocitoza, eliptocitoza)	BHNN
Enzimoredeficiențe ereditare (piruvatkinaza, 6G-6PDH)	Hemoragii
Hemoglobinopatii	Sindromul sângelui aspirat
	Policitemia
	Hemoliza iatrogenă
	Hipercirculația enteropatogenă a bilirubinei (pilorostenoză, icter pregnant)
	Anemia vit. E - deficitară și picnocioza

<b>II. Clearance-ul scăzut al bilirubinei (ictere hepatice)</b>	
Boala Gilbert	Deficit hormonal
Defect de conjugare a bilirubinei (sindroamele Crigler-Najjar I și II, Lucey-Driskoll)	Hepatite infecțioase
Defect de excreție a bilirubinei din hepatocite (sindroamele Dubin-Johnson, Rotor)	Hepatite toxice
Ictere simptomatice în hipotiroidism, galactozemie	Prematuritate, alimentație parenterală totală
<b>III. Ictere obstructive</b>	
Atrezia sau hipoplazia căilor extrahepatice de tip fetal	Atrezia sau hipoplazia căilor extrahepatice (hepatita perinatală)
Ictere familiale, colestaze (sindroamele Baileer, Mac-Elfresh)	Atrezia intrahepatică și hipoplazia ducturilor biliare (hepatită, ciroză)
Colestaze simptomatice congenitale (mucoviscidoza)	Stenoza ductului biliar comun sau chist
Colestaze cu dilatarea căilor intrahepatice (boala Caroli)	Colelitiază
	Compresie tumorală
	Sindromul bilei groase

O asociere între alăptare, varianta de activitate a glucuroniltransferazei 1A1 și modificări ale genei transportatorului de anioni organici 2 crește riscul de hiperbilirubinemie, la care sunt expuși nou-născuții. Precizarea riscului de icter fiziologic exagerat poate fi bazată pe valori ale bilirubinei specifice primei ore de viață.


Măsurările transcutate ale bilirubinei sunt corelate liniar cu nivelurile serice și pot fi utilizate pentru screening. Nivelurile indirecte de bilirubină la sugarii pe termen complet scad la nivelul adulților (18 mmol/l) până la 10-14 zile de viață. Hiperbilirubinemia indirectă persistentă peste 2 săptămâni sugerează hemoliză, deficiență ereditară de glucuroniltransferază, icter indus de laptele matern, hipotiroidism sau obstrucție intestinală. Icterul asociat cu stenoza pilorică poate fi rezultatul deprivării calorice, deficienței relative a UDP-glucuroniltransferazei hepatice sau creșterii circulației enterohepatice a bilirubinei din ileus. La copiii prematuri, creșterea bilirubinei serice tinde să fie aceeași sau mai lentă, dar cu o durată mai lungă decât la nou-născuții la termen. Nivelurile maxime de 145-216 mmol/l nu sunt de obicei atinse până în a 4-a – a 7-a zi de viață, iar icterul este observat rar după a zecea zi, ceea ce corespunde maturării mecanismelor de metabolizare și excreție a bilirubinei.

Diagnosticul de icter fiziologic la nou-născuții la termen sau prematuri poate fi stabilit doar prin excluderea cauzelor

cunoscute de icter în baza anamnezei, a manifestărilor clinice și a datelor de laborator. În general, ar trebui efectuată o analiză minuțioasă, pentru a determina cauza icterului dacă:

- apare în primele 24-36 de ore după naștere;
- bilirubina serică crește cu o viteză mai rapidă decât 90 mmol/l/24 ore;
- bilirubina serică este >216 mmol/l la un copil la termen (în special în absența factorilor de risc) sau 180-252 mmol/l la un copil prematur;
- icterul persistă după 10-14 zile după naștere sau
- fracția bilirubinei directe este > 36 mmol/l în orice moment.

Alți factori care sugerează o cauză patologică a icterului sunt anamneza familială de boală hemolitică, paloarea tegumentelor, hepatomegalie, splenomegalie, eșecul fototerapiei în scăderea valorilor bilirubinei, vome, letargie, alimentație lentă, scădere excesivă în greutate, apnee, bradicardie, semne vitale anormale (inclusiv hipotermie), scaune de culoare deschisă, urină de culoare închisă pozitivă pentru bilirubină, tulburări de sângerare și semne de icter nuclear.

	<b>Zona 1</b> – cap și gât	<b>Zona 2</b> – regiunea superioară a trunchiului	<b>Zona 3</b> – regiunea inferioară a trunchiului și coapse	<b>Zona 4</b> – brațe, antebrățe și gambe	<b>Zona 5</b> – mâini și picioare
<b>Valorile bilirubinei transcutanate (mmol/l)</b>	100	150	200	250	>250

**Fig. 62.** Zonele Kramer: progresia cefalo-caudală a icterului neonatal în 5 zone diferite, care corelează cu valorile bilirubinei transcutanate.

**Tabelul 34. Frecvența monitorizării bilirubinei serice la nou-născut**

Zile de viață	1 zi	2 zi	3 zi
Icter vizibil	BT	BTc	BTc
85-100 mmol/l	3-5 ore	8-12 ore	8-12 ore
120-190 mmol/l	3-4 ore, consiliu	4-6 ore, consiliu	6-8 ore, consiliu
200-250 mmol/l	2-3 ore, consiliu	2-4 ore, consiliu	4-6 ore, consiliu
> 250 mmol/l	Exsangvino-transfuzie	2-3 ore, consiliu	3-4 ore, consiliu

### Icterul neonatal patologic

Icterul și hiperbilirubinemia ce îl cauzează sunt considerate **patologice** dacă timpul apariției, durata sau modelul variază semnificativ de cel al icterului fiziologic sau dacă evoluția este compatibilă cu icterul fiziologic, dar există alte motive pentru a suspecta că nou-născutul prezintă un risc special pentru neurotoxicitate. Este posibil să nu se determine cauza exactă a unei creșteri anormale a bilirubinei neconjugate, dar mulți nou-născuți cu icter patologic au factori de risc asociați, cum ar fi rasa asiatică, prematuritatea, alăptarea și pierderea excesivă în greutate. Frecvent, termenii de icter fiziologic exagerat și hiperbilirubinemie a nou-născutului sunt utilizați la nou-născuții a căror problemă principală este probabil o deficiență sau inactivitate a glucuroniltransferazei (sindromul Gilbert), mai degrabă decât o producție excesivă de bilirubină.

Combinarea deficienței de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD) și a unei mutații a regiunii promotoare a UDP-glucuroniltransferazei-1 produce hiperbilirubinemie indirectă în absența semnelor de hemoliză. Hiperbilirubinemia

patologică poate fi, de asemenea, cauzată de mutații ale genei UDP-glucuroniltransferazei bilirubinei.



**Fig. 63.** Icter neonatal patologic, cu debut în primele 24 de ore de viață (bilirubina din sângele ombilical – 80 mmol/l).

Cel mai mare risc asociat cu hiperbilirubinemia indirectă este dezvoltarea disfuncției neurologice induse de bilirubină, care apare în mod tipic la valori sporite ale bilirubinei indirecte. Dezvoltarea icterului nuclear (encefalopatia hiperbilirubinemică) depinde de nivelul bilirubinei indirecte, durata expunerii la creșterea bilirubinei, cauza icterului și starea clinică a nou-născutului.

Leziunile neurologice, incluzând icterul nuclear, pot apărea la valori mai mici ale bilirubinei la prematuri și în prezența asfixiei, hemoragiei intraventriculare, hemolizei sau medicamentelor care înlocuiesc bilirubina din albumina serică. Nivelul exact de bilirubină indirectă în ser, care este dăunătoare pentru nou-născuții cu masă foarte mică la naștere, nu este clar.

**Tabelul 35. Caracteristicile icterului neonatal fiziologic și patologic.**

Hiperbilirubinemie fiziologică	Hiperbilirubinemie patologică
<ul style="list-style-type: none"> <li>Icterul debutează după 36 h, cel mai frecvent după 48 h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Icterul debutează mai devreme de 36 h.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Icterul este cu bilirubină indirectă.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubina totală depășește 227 mmol/l.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorile bilirubinei nu depășesc 210 mmol/l la nou-născutul la termen; 262 mmol/l la nou-născutul prematur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concentrația serică a bilirubinei crește cu mai mult de 8,5-17,5 mmol/l pe oră.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Starea clinică a nou-născutului este bună.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Icter clinic persistent peste 8-10 zile la nou-născutul la termen; peste 21 de zile la nou-născutul prematur.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Regresia icterului are loc în 7-10 zile la nou-născutul la termen; 21-28 de zile la nou-născutul prematur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatosplenomegalie.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu necesită tratament.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semne clinice asociate: letargie, tulburări de alimentație, tulburări neurologice.</li> <li>Necesită tratament</li> </ul>

### Icterul neonatal asociat alăptării la sân

Creșterea semnificativă a bilirubinei neconjugate (icterul asociat alăptării la sân) se dezvoltă la aproximativ 2% din nou-născuții alăptați după vârsta de 7 zile, cu concentrații maxime de 180-540 mmol/l atinse în timpul săptămânii a 2-a – a 3-a de viață. Dacă alăptarea este continuată, bilirubina scade treptat, dar poate persista 3-10 săptămâni la valori inferioare. Dacă alăptarea este întreruptă, nivelul seric de bilirubină scade rapid, atingând un interval normal în câteva zile. Odată cu reluarea alăptării, bilirubina revine rareori la valori sporite.

Fototerapia poate fi de folos în cazurile grave. Deși mai puțin frecvent, icterul nuclear se poate dezvolta și la pacienții cu icter cauzat de laptele matern. Etiologia icterului cauzat de laptele matern nu este în totalitate clară, deși  $\beta$ -glucuronidaza care are drept rezultat deconjugarea bilirubinei și creșterea circulației enterohepatice și alți factori din laptele matern care ar putea interfera cu conjugarea bilirubinei (de exemplu, sarcanediol, acizi grași liberi) au fost implicați.

Icterul tardiv asociat cu laptele matern trebuie să se distingă de un debut precoce, hiperbilirubinemie neconjugată accentuată, care apare în prima săptămână după naștere la

nou-născuții alăptați, care au în mod normal valori mai mari de bilirubină decât cei alimentați cu formulă adaptată. Un aport mai scăzut de lapte înainte de producerea laptelui matern poate duce la deshidratare, care determină creșterea concentrației relative a bilirubinei în sânge, provocând totodată mai puține mișcări intestinale, ceea ce la rândul său crește circulația enterohepatică a bilirubinei. Suplimentele profilactice de apă cu glucoză la nou-născuții alăptați sunt asociate cu valori mai mari de bilirubină, în parte din cauza aportului redus de lapte matern cu densitate calorică mai mare și nu sunt indicate.

Alăptarea frecventă (>10 ori în 24 de ore), alimentația pe timp de noapte și susținerea continuă a lactației pot reduce incidența icterului precoce asociat alăptării. În plus, suplimentarea cu formulă este adecvată dacă aportul caloric pare inadecvat, pierderea în greutate este excesivă sau copilul manifestă semne de deshidratare.

### Icterul nuclear

Icterul nuclear sau encefalopatia hiperbilirubinemică este un sindrom neurologic rezultat din depunerea de bilirubină neconjugată (indirectă) în ganglionii bazali și în nucleii

trunchiului cerebral. Patogeneza icterului nuclear este multifactorială și implică o interacțiune între valorile bilirubinei neconjugate, legarea de albumină și valorile bilirubinei nelegate de albumină, trecerea barierei hematoencefalice și susceptibilitatea neuronală la leziuni. Afectarea barierei hematoencefalice de maladii, asfixie și alți factori și modificări de maturizare a permeabilității barierei sporesc riscul de dezvoltare a icterului nuclear.

Valorile exacte peste care bilirubina indirectă sau bilirubina liberă va fi toxică pentru un copil individual sunt imprevizibile. Cu toate acestea, într-o serie extinsă de nou-născuți examinați, icterul nuclear a apărut doar la nou-născuții cu bilirubină > 360 mmol/l, dintre care 90% au fost anterior sănătoși, predominant alăptați, la termen și aproape de termen. Nu se cunoaște durata expunerii la valori ridicate ale bilirubinei necesare producerii de efecte toxice; cu cât copilul este mai imatur, cu atât este mai mare susceptibilitatea la icter nuclear.

#### Manifestările clinice ale icterului nuclear

Semnele și simptomele icterului nuclear apar de obicei la 2-5 zile de la naștere la nou-născuții la termen și la sfârșitul zilei a 7-a la prematuri. Hiperbilirubinemia poate duce la encefalopatie oricând în perioada neonatală. Semnele precoce pot fi subtile și de nediferențiat de cele ale sepsisului, asfixiei, hipoglicemiei, hemoragiei intracraniene și a altor boli sistemice acute la nou-născut. Letargia, alimentația și pierderea reflexului Moro sunt **semne inițiale**. Ulterior, nou-născutul

poate părea grav bolnav și moleșit, cu reflexe de tendon diminuate și tulburări respiratorii. Poate să urmeze opistotonusul cu o fontanelă bombată, răsucire a feței sau a membrelor și un strigăt puternic și emoțional. În cazuri avansate, apar convulsii și spasme, nou-născuții afectați întinzându-și rigid brațele într-o rotație spre interior cu pumnii încheștați. Rigiditatea este rară în acest stadiu tardiv.

Mulți copii la care progresează aceste semne neurologice severe decedază; supraviețuitorii sunt de obicei grav afectați, dar pot prezenta semne aparente de recuperare și timp de 2-3 luni prezintă anumite semne patologice. Mai târziu în primul an de viață, opistotonusul, rigiditatea musculară, mișcările neregulate și convulsiile tind să reapară. În al 2-lea an, opistotonusul și convulsiile au o frecvență mai scăzută, dar mișcările neregulate, involuntare, rigiditatea musculară sau, la unii copii, hipotonia cresc constant. Până la vârsta de 3 ani, sindromul neurologic complet este adesea evident: coreoatetoză bilaterală cu spasme musculare involuntare, semne extrapiramidale, convulsii, deficiență mintală, vorbire disartrică, pierderea auzului de înaltă frecvență, privire încrucișată și mișcări oculare patologice superioare. Semnele piramidale, hipotonia și ataxia apar la unii copii. În cazul evoluției clinice ușoare, sindromul poate fi caracterizat doar prin dezechilibru neuromuscular ușor până la moderat, surditate parțială sau „disfuncție cerebrală minimă”, care apare individual sau în combinație; aceste probleme pot fi neaparente până când copilul merge la școală.

**Tabelul 36. Manifestări clinice ale icterului nuclear.**

<b>Forma acută:</b>
Faza 1 (ziua 1-2): supt slab, stupoare, hipotonie, convulsii
Faza 2 (mijlocul săptămânii I): hipertonusul mușchilor extensori, opistotonus, spasmul mușchilor cervicali posteriori, febră Faza 3 (după săptămâna I): hipertonus
<b>Forma cronică:</b>
Primul an de viață: hipotonie, reflexe tendoniene profunde active, reflexe tonice cervicale obligatorii, abilități motorii întârziate După primul an de viață: dereglări locomotorii (coreoatetoză, tremor), pierderea neurosenzorială a auzului, privire deplasată superior

#### Incidența și prognosticul

După criteriile patologice, icterul nuclear se dezvoltă la 30% dintre nou-născuții (de toate vârstele gestaționale) cu boală hemolitică netratată și valori ale bilirubinei > 450-540 mmol/l. Incidența la autopsie a prematurilor hiperbilirubinemici este de 2-16% și este legată de factorii de risc discutați anterior. Estimări exacte ale frecvenței sindromului clinic

nu sunt disponibile din cauza spectrului larg de manifestări. Semne neurologice evidente determină un prognostic grav; > 75% dintre nou-născuții afectați mor, iar 80% dintre supraviețuitorii afectați au coreoatetoză bilaterală cu spasme musculare involuntare. Întârzierea dezvoltării, surditatea și cvadriplegia spastică sunt frecvente.



### Prevenirea dezvoltării icterului nuclear

Deși se consideră că icterul nuclear este o boală din trecut, există raportări despre efectele neurotoxice ale bilirubinei la nou-născuții la termen și prematuri care au fost externați drept nou-născuți sănătoși. Experții recomandă screeningul universal pentru hiperbilirubinemie și evaluarea factorilor de risc clinic pentru icter sever și disfuncție neurologică indusă de bilirubină. Măsurarea bilirubinei serice totale sau a bilirubinei transcutanate este recomandată pentru screeningul inițial. Dacă nivelurile transcutanate sunt documentate ca  $\geq 270$  mmol/l sau în creștere rapidă, se recomandă confirmarea cu o bilirubină serică totală.

Protocoloalele care utilizează normograma bilirubinei specifice orei de viață, examinarea fizică și factorii de risc clinic au reușit să identifice pacienții cu risc de hiperbilirubinemie și candidații la un management țintit.

**Cauzele potențial prevenibile** ale icterului nuclear includ:

- externarea precoce (< 48 de ore) fără monitorizare precoce (în termen de 48 de ore de la externare); această problemă este deosebit de importantă la prematurii aproape de termen (35-37 de săptămâni de gestație);
- eșecul de a determina valorile bilirubinei la un copil cu debut al icterului în primele 24 de ore;
- nerecunoașterea prezenței factorilor de risc pentru hiperbilirubinemie;
- subestimarea gravității icterului prin evaluare clinică (vizuală);
- lipsa de preocupare în ceea ce privește prezența icterului;
- întârzierea în măsurarea nivelului seric de bilirubină, în ciuda icterului marcat sau întârzierea în inițierea fototerapiei în prezența valorilor crescute de bilirubină;
- eșecul de a răspunde îngrijorării părinților cu privire la icter, alimentație lentă sau letargie.

În plus, se recomandă să se fixeze factorii de risc ai fiecărui copil conform protocoalelor stabilite înainte de externare.

**Este recomandată următoarea abordare:**

1. orice sugar care manifestă icter în primele 24 de ore de viață necesită măsurarea valorilor bilirubinei serice totale și a fracțiilor sale și, dacă sunt sporite, evaluarea pentru eventuale boli hemolitice;

2. monitorizarea timp de 2-3 zile de la externare a tuturor nou-născuților externați mai devreme de 48 de ore după naștere. Monitorizarea precoce este deosebit de importantă pentru nou-născuții < 38 săptămâni de gestație. Momentul evaluărilor repetate depinde de vârsta la externare și de prezența factorilor de risc. În unele cazuri, este necesară monitorizarea în termen de 24 de ore. Urmărirea post-externare este esențială pentru recunoașterea timpurie a problemelor legate de hiperbilirubinemie și evoluția bolii.

Este necesară comunicarea cu părinții cu privire la preocupările legate de culoarea pielii copilului și activitățile comportamentale ale copilului, inclusiv educația despre potențialele riscuri și neurotoxicitatea. Promovarea continuă a lactației, educația, sprijinul și serviciile de monitorizare sunt esențiale pe toată perioada neonatală. Mamele trebuie sfătuite să-și alăpteze copiii la fiecare 2-3 ore și să evite suplimentarea de rutină cu apă sau apă cu glucoză pentru a asigura o hidratare și un aport caloric adecvat.

### Tratamentul hiperbilirubinemiei

Indiferent de cauză, scopul terapiei este de a preveni neurotoxicitatea legată de bilirubina indirectă. Fototerapia și, dacă aceasta nu reușește, transfuzia de schimb (exsangvino-transfuzia) rămân modalitățile de tratament primar utilizate pentru a menține bilirubina serică maximă sub nivelurile patologice. Riscul de afectare a sistemului nervos central de către bilirubină trebuie să fie echilibrat cu riscul potențial de tratament. Nu există un consens în ceea ce privește nivelul exact al bilirubinei la care să se inițieze fototerapia. Deoarece fototerapia poate necesita 6-12 ore pentru a avea un efect măsurabil, trebuie inițiată la valori ale bilirubinei sub cele indicate pentru transfuzie. Când sunt identificate, trebuie tratate cauzele medicale care stau la baza valorilor crescute ale bilirubinei și a factorilor fiziologici care contribuie la sensibilitatea neuronală, cu antibiotice pentru septicemie și corectarea acidozei.

**Tabelul 37. Concentrații maxime ale bilirubinei serice indirecte la prematuri.**

Masa la naștere	Fără complicații	Cu complicații
<1000 grame	216-234 mmol/l	180-216 mmol/l
1000-1250 grame	216-252 mmol/l	180-216 mmol/l
1251-1499 grame	252-288 mmol/l	216-252 mmol/l
1500-1999 grame	288-360 mmol/l	270-306 mmol/l
2000-2500 grame	360-396 mmol/l	

Tabelul 38 prezintă valorile maxime recomandate ale bilirubinei serice indirecte la prematuri, în dependență de prezența sau absența unor complicații. Complicațiile includ asfixia perinatală, acidoza, hipoxia, hipotermia, hipoalbuminemia, meningita, hemoragia intraventriculară, hemoliza, hipoglicemia sau semne de icter nuclear. Fototerapia trebuie inițiată la 50 - 70% din valoarea maximă a bilirubinei indirecte. Dacă valorile depășesc cu mult acest nivel, dacă fototerapia nu este eficientă în scăderea valorilor maxime sau dacă sunt semne evidente de icter nuclear, este indicată transfuzia de schimb.

### Fototerapia

Icterul clinic și hiperbilirubinemia indirectă sunt reduse prin expunerea la lumină de mare intensitate în spectrul vizibil. Bilirubina absoarbe maxim lumina în intervalul albastru (420-470 nm). Lumina albă, albastră și cea specială cu spectru îngust albastră este eficientă în reducerea valorilor bilirubinei. Bilirubina din piele absoarbe energia ușoară, provocând mai multe reacții fotochimice. Un produs major din fototerapie este rezultatul unei reacții de fotoizomerizare reversibilă care transformă nativul toxic neconjugat 4Z,15Z-bilirubină într-un izomer configurațional neconjugat, 4Z, 15E-bilirubină, care poate fi apoi excretat în bilă fără

conjugare. Celălalt produs principal din urma fototerapiei este lumirubina, un izomer structural ireversibil convertit din bilirubină nativă ce poate fi excretată de rinichi în stare neconjugată.



Fig. 64. Lampă de fototerapie pentru nou-născuți.

Efectul terapeutic al fototerapiei depinde de energia luminoasă emisă în gama eficientă a lungimilor de undă, distanța dintre lumini și nou-născut și suprafața pielii expuse, precum și rata de hemoliză și metabolismul *in vivo* și excreția bilirubinei.

Tabelul 38. Indicațiile pentru fototerapie; valorile bilirubinei sunt indicate în mmol/l.

Vârsta/ore	Este posibilă fototerapia	Fototerapie	EST, dacă fototerapia intensivă nu este efektivă	EST și FT intensivă
<24	> 65	>85	> 85	> 85
25-48	> 170	> 260	> 340	> 430
48-72	> 260	> 310	> 430	> 510
> 72	> 290	> 340	> 430	> 510

Unitățile comerciale de fototerapie disponibile variază considerabil în ceea ce privește puterea spectrală și intensitatea radiației emise; prin urmare, puterea poate fi măsurată cu exactitate doar la suprafața pielii pacientului. Culoarea închisă a pielii nu reduce eficacitatea fototerapiei. Fototerapia intensivă maximă trebuie utilizată atunci când valorile bilirubinei indirecte se apropie de cele maxime indicate în normograme. O astfel de terapie include utilizarea unor tuburi fluorescente „albastre speciale”, plasarea lămpilor la 15-20 cm de la nou-născut și punerea unei păături de fototerapie fibrooptică sub spatele sugarului pentru a mări suprafața expusă. Utilizarea fototerapiei a scăzut nevoia de transfuzie la copii la termen și la prematuri cu icter hemolitic și non-hemolitic.

Atunci când există indicații pentru transfuzia de schimb, fototerapia nu trebuie utilizată ca înlocuitor; cu toate acestea, fototerapia poate reduce nevoia de transfuzii de schimb repetate la nou-născuții cu hemoliză. Fototerapia convențională se aplică continuu, iar poziția copilului este schimbată frecvent pentru o expunere maximă a suprafeței pielii. Fototerapia trebuie **întreruptă** imediat ce valorile bilirubinei indirecte s-au redus până la valorile considerate sigure în ceea ce privește vârsta și starea copilului. Valorile serice de bilirubină și hematocritul trebuie monitorizate la fiecare 4-8 ore la nou-născuții cu boală hemolitică și la cei cu valori ale bilirubinei aproape de intervalul toxic pentru copilul individual. Alții, în special nou-născuții cu vârstă mai mare, pot fi monitorizați mai rar.

Monitorizarea bilirubinei serice trebuie să continue cel puțin 24 de ore după încetarea fototerapiei la pacienții cu boală hemolitică, deoarece poate apărea creșterea neașteptată a bilirubinei, necesitând un tratament suplimentar. Culoarea pielii nu poate fi utilizată pentru evaluarea eficacității fototerapiei; pielea bebelușilor expuși la lumină poate părea aproape fără icter în prezența unei hiperbilirubinemii marcate.

Deși nu este necesară pentru toți nou-născuții afectați, suplimentarea intravenoasă cu lichide adăugată la alimentația orală poate fi benefică la pacienții deshidratați sau la copiii cu valori de bilirubină apropiate de cele care necesită transfuzie de schimb. Complicațiile asociate fototerapiei includ scaune lichide, erupții eritematoase maculare, erupții purpurice asociate cu porfirinemie tranzitorie, supraîncălzire, deshidratare (pierderi insensibile crescute de apă, diaree), hipotermie de expunere și o afecțiune benignă numită „sindromul copilului bronzat”, care apare în prezența hiperbilirubinemiei directe.

Fototerapia este contraindicată în prezența porfiriei. Anterior inițierii fototerapiei, ochii nou-născutului trebuie să fie închiși și acoperiți corespunzător pentru a preveni expunerea la lumină și deteriorarea corneei. Temperatura corpului trebuie monitorizată, iar copilul trebuie ferit de efectul direct al becului. Iradierea trebuie măsurată direct pe suprafața pielii nou-născutului. La pacienții cu boală hemolitică trebuie să fie monitorizată dezvoltarea anemiei, care poate necesita transfuzie. Anemia poate apărea în ciuda scăderii valorilor bilirubinei.

Experiența clinică sugerează că efectele biologice adverse pe termen lung ale fototerapiei sunt absente, minime sau nerecunoscute. Termenul „sindromul copilului bronzat” se referă la o decolorare a pielii închisă, cenușie-maronie, observată uneori la nou-născuții care primesc fototerapie. Aproape toți copiii la care s-a observat acest sindrom au avut o creștere semnificativă a fracției directe a bilirubinei și alte semne ale bolii hepatice obstructive. Decolorarea poate rezulta din modificarea foto-indusă a porfirinelor, care sunt adesea prezente în timpul icterului colestatic și pot dura multe luni. În ciuda acestui sindrom, fototerapia poate continua, dacă este necesară.

### Terapia intravenoasă cu imunoglobuline

Administrarea intravenoasă a imunoglobulinei este un tratament adjuvant pentru hiperbilirubinemia cauzată de boala hemolitică izoimună. Utilizarea sa este recomandată atunci când bilirubina serică se apropie de valorile transfuziei de schimb în ciuda intervențiilor maxime, inclusiv fototerapie. Imunoglobulina (0,5-1,0 g/kg/doză; se repetă la 12 ore) reduce necesitatea transfuziei atât în boala hemolitică prin sistem ABO, cât și prin Rh, probabil prin reducerea hemolizei.

### Transfuzia de schimb (exsangvinotransfuzia)

Se inițiază transfuzia de schimb cu volum de sânge dublu, dacă fototerapia intensivă nu a reușit să reducă valorile bilirubinei într-un interval sigur și riscul de icter nuclear depășește riscul procedural.

Complicațiile potențiale ale transfuziei de schimb nu sunt neglijabile și includ acidoza metabolică, dereglările electrolitice, hipoglicemia, hipocalcemia, trombocitopenia, supraîncărcarea de volum, aritmiile, enterocolita ulcero-necrotică, infecția, boala grefă-contra-gazdă și decesul. Acest tratament acceptat pe scară largă este repetat dacă este necesar pentru a menține bilirubina indirectă într-un interval sigur. Diverși factori pot influența decizia de a efectua o transfuzie de schimb cu volum dublu la un pacient individual. Apariția semnelor clinice care sugerează icter nuclear este o indicație pentru transfuzia de schimb la orice valori ale bilirubinei serice.

Un nou-născut sănătos, la termen complet, cu icter fiziologic sau cauzat de lapte matern, poate tolera o concentrație puțin mai mare de 450 mmol/l, fără efecte aparent periculoase, în timp ce icterul nuclear se poate dezvolta la un copil prematur bolnav la un nivel semnificativ mai scăzut. O abordare a nivelului care este critic pentru copilul individual poate fi o indicație pentru transfuzia de schimb în prima sau a doua zi după naștere, când se prevede o creștere suplimentară, dar de obicei nu după a patra zi la un copil la termen sau după a șaptea zi la un copil prematur, deoarece se poate anticipa o scădere iminentă pe măsură ce mecanismul de conjugare hepatică devine mai eficient.

**Tabelul 39. Formule de calcul și algoritm de conduită în tratamentul icterului.**

Formula de calcul pentru fototerapie: $5 \times \text{masa corporală} \times 17,5$ (coeficient recalcul în mmol/l).	Formula de calcul pentru transfuzia de schimb: $10 \times \text{masa corporală} \times 17,5$ (coeficient recalcul în mmol/l).
FT intensivă (în acest caz se aplică 2 sau 3 lămpi) scade Bi cu 15- 34 $\mu\text{mol/l}$ timp de 4-6 ore. În caz de hidrops, sepsis, asfizie, anemie severă, se scad limitele indicate cu 50. Dacă nivelul de Bi depășește limita cu 1- 50 unități atunci se face fototerapie câte 12 ore, timp de 2 zile. Dacă depășește 51- 100 unități, copilul este plasat la o lampă de FT continuu. Dacă depășește 100 unități, copilul este plasat la 2-3 lămpi.	

## BOALA HEMOLITICĂ A NOU-NĂSCUTULUI

Boala hemolitică a fătului și a nou-născutului (BHNN), cunoscută și sub denumirea de eritroblastoză fetală, este cauzată de trecerea transplacentară a anticorpilor materni îndreptați împotriva antigenelor eritrocitelor din sânge, care determină creșterea distrugerii eritrocitelor (hemoliza) la sugar. BHNN este o cauză importantă de anemie și icter la nou-născuți, iar recunoașterea precoce și diagnosticul sunt cruciale pentru un management adecvat. Deși mai mult de 60 de antigeni diferiți ai eritrocitelor sunt capabili să provoace un răspuns la anticorpii materni, boala semnificativă din punct de vedere clinic este asociată în principal cu incompatibilitatea grupelor de sânge ABO și antigenul D al sistemului Rh. Mai rar, boala hemolitică poate fi cauzată de diferențe ale altor antigeni ai sistemului Rh sau de către alți antigeni eritrocitari, cum ar fi CW, CX, DU, K (Kell), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego și Kidd. În special, anticorpii anti-Lewis materni provoacă rareori BHNN.

### Boala hemolitică determinată de incompatibilitatea Rh

Determinanții antigenici Rh sunt transmiși genetic de la fiecare părinte și determină tipul de sânge Rh, direcționând producerea de proteine Rh (C, c, D, E și e) pe suprafața eritrocitelor. RhD este responsabil pentru 90% din cazurile de BHNN care implică sistemul antigen Rh, dar și alți antigeni Rh (în special E și c) pot fi, de asemenea, etiologici.

#### Patogenie

**Boala hemolitică izoimună** cauzată de incompatibilitatea **antigenului RhD** este de aproximativ 3 ori mai frecventă în rândul rasei albe decât în rândul rasei negre, din cauza diferențelor în frecvența alelelor Rh. Aproximativ 85% dintre caucazieni exprimă antigenul RhD (Rh pozitiv), în timp ce 99% dintre persoanele din Africa sau Asia sunt Rh-pozitive. Când sângele Rh pozitiv este perfuzat unei femei Rh-negative nesensibilizate, formarea de anticorpi împotriva antigenului Rh nepotrivit este indusă la destinatar. Aceasta poate apărea prin transfuzie, dar scenariul tipic este atunci când cantități mici (de obicei > 1 ml) de sânge fetal Rh pozitiv, moștenite de la un tată Rh-pozitiv, intră în circulația maternă în timpul sarcinii, prin avort spontan, indus sau naștere. Odată ce s-a produs sensibilizarea, doze considerabil mai mici de antigen pot stimula o creștere a titrului de anticorpi. Inițial apare o creștere a anticorpului **IgM**, care este ulterior înlocuit cu anticorpii **IgG**. Spre deosebire de anticorpii IgM, IgG traversează ușor placenta pentru a provoca manifestări hemolitice. BHNN necesită incompatibilitatea Rh-antigenului dintre nou-născut și mamă și expunere prealabilă maternă la eritrocite care

exprimă antigenul D. Boala hemolitică apare rar în timpul primei sarcini, deoarece transfuzia de sânge fetal Rh pozitiv la o mamă Rh-negativă apare de obicei aproape de momentul nașterii, ceea ce este prea târziu pentru ca mama să se sensibilizeze și să transmită anticorpi aceluși copil înainte de naștere. Cu toate acestea, se consideră că transfuzia fetomaternală are loc doar în 50% din sarcini, astfel încât incompatibilitatea Rh nu duce întotdeauna la sensibilizare Rh.

Un alt factor important este frecvența de alele a antigenului RhD, deoarece tații homozigoți Rh-pozitivi trebuie să transmită antigenul către făt, în timp ce tații heterozigoți au doar o șansă de 50% de a avea urmași Rh-pozitivi. O familie mai puțin numeroasă, de asemenea, reduce riscul de sensibilizare. Rezultatul pentru feții incompatibili cu Rh variază foarte mult, în funcție de caracteristicile atât ale antigenului eritrocitar, cât și ale anticorpilor materni.

Nu toate incompatibilitățile antigenului materno-fetal duc la aloimunizare și hemoliză. Factorii care afectează rezultatul fătului antigen-pozitiv includ imunogenitatea diferențială a antigenilor grupului sangvin (antigenul RhD fiind cel mai imunogen), un efect de prag al transfuziilor fetomaternală (o anumită cantitate de antigen al celulelor sangvine imunizate este necesară pentru a induce răspunsul imun maternal), tipul de răspuns al anticorpilor (anticorpii IgG sunt transferați mai eficient de-a lungul placentei către făt) și diferențele în răspunsul imun matern, probabil legate de diferențele de eficiență a prezentării antigenului de către diverse locusuri majore ale complexului de histocompatibilitate (MHC).

De remarcat că atunci când mama și fătul sunt, de asemenea, incompatibili după ABO, mama Rh-negativă este parțial protejată împotriva sensibilizării, datorită îndepărtării rapide a celulelor Rh-pozitive fetale de către izohemaglutininele materne (anticorpi preexistenți IgM anti-A sau anti-B care nu traversează placenta). Odată ce o mamă a fost sensibilizată, ulterior toți nou-născuții care exprimă antigenul pe suprafața eritrocitelor sunt expuși riscului de BHNN. Severitatea bolii Rh se agravează de obicei cu sarcinile succesive din cauza stimulării imune repetate. Probabilitatea riscului ca sensibilizarea Rh să afecteze potențialul fertil al unei mame argumentează necesitatea prevenirii urgente a sensibilizării. Injectarea imunoglobulinei anti-Rh unui mame Rh-negative, atât în timpul sarcinii, cât și imediat după nașterea fiecărui copil Rh-pozitiv, reduce BHNN cauzată de izoimunizarea RhD.

#### Manifestări clinice

Severitatea BHNN este variabilă, variind de la semne de laborator de hemoliză ușoară până la anemie severă cu hiperplazie compensatorie a țesuturilor eritropoietice, ceea ce duce la mărirea masivă a ficatului și splinei. Când hemoliza depășește capacitatea compensatorie a sistemului hematopoietic,

apare anemia severă și are ca rezultat paloare, semne de decompensare cardiacă (cardiomegalie, detresă respiratorie), anasarcă masivă și colaps circulator. Acest tablou clinic de fluide anormale în exces în 2 sau mai multe compartimente fetale (piele, pleură, pericard, placenta, peritoneu, lichid amniotic), denumite **hidrops fetal**, duce frecvent la moarte *in utero* sau la scurt timp după naștere. Severitatea hidropsului este legată de nivelul anemiei și gradul de edem cauzat de o reducere a albuminei serice (presiunea oncotică), care este parțial rezultatul congestiei hepatice și al disfuncției hepatice.

Alternativ, insuficiența cardiacă poate crește presiunea cardiacă pe partea dreaptă, odată cu dezvoltarea ulterioară a edemelor și a ascitei. Eșecul de a iniția o ventilație eficientă spontană din cauza edemului pulmonar sau a revărsărilor pleurale bilaterale duce la asfixie la naștere. După resuscitarea cu succes, se poate dezvolta detresa respiratorie severă. Peteșiile, purpura și trombocitopenia pot fi, de asemenea, prezente în cazuri severe, ca urmare a scăderii producției de trombocite sau a prezenței coagulării intravasculare diseminate simultane (CID).

Din fericire, odată cu utilizarea de rutină a imunoglobulinei pentru a preveni sensibilizarea Rh, hidropsurile cauzate de BHNN au devenit rare și sunt mai frecvent întâlnite în condiții nonhemolitice. Icterul poate lipsi la naștere din cauza clearance-ului placentar eficient al bilirubinei neconjugate solubile în lipide, dar în cazuri severe, pigmentii bilirubinei pot colora lichidul amniotic, cordonul și vernix cazeosa. Icterul este în general evident în primele 24 de ore de viață și este întotdeauna patologic, deoarece sistemele de conjugare și excreție ale bilirubinei nu sunt în stare să facă față sarcinii rezultate din hemoliza masivă. Bilirubina indirectă se acumulează postnatal și poate ajunge rapid la valori extrem de ridicate și prezintă un risc semnificativ de encefalopatie hiperbilirubinemică. Riscul de dezvoltare a icterului nuclear din BHNN este mai mare decât de la o hiperbilirubinemie nehemolitică comparabilă, deși riscul la un pacient individual poate fi afectat de alte complicații, cum ar fi hipoxia sau acidoza.

Hipoglicemia apare la sugarii cu BHNN severă și poate fi legată de hiperinsulinemie și de hipertrofia celulelor insulare pancreatice la acești nou-născuți. Bebelușii cu semne de boală severă *in utero* (hidrops, anemie fetală severă) pot beneficia de transfuzie intrauterină, administrată fie direct în peritoneu, fie prin cordonul ombilical. Astfel de nou-născuți au, de obicei, valori ale bilirubinei din vena ombilicală foarte ridicate (dar extrem de variabile), reflectând severitatea hemolizei și efectele acesteia asupra funcției hepatice. Nou-născuții tratați cu transfuzii *in utero* pot avea, de asemenea, o evoluție postnatală benignă, dacă anemia și hidropsul se rezolvă înainte de

naștere. Hemoliza continuă poate fi mascată prin transfuzia intrauterină anterioară.

### Investigații de laborator

Înainte de tratament, testul direct cu antiglobulină (TDA) sau testul Coombs este pozitiv, iar anemia este în general prezentă. Conținutul de hemoglobină din sângele cordonului variază și este de obicei proporțional cu severitatea bolii. În cazurile de hidrops fetal, concentrația de hemoglobină poate fi mai mică de 30-40 g/l. Alternativ, în ciuda hemolizei, hemoglobina poate fi în limitele normale datorită măduvei osoase compensatorii și hematopoiezei extramedulare. Numărul inițial de reticulocite este crescut, o altă constatare anormală la naștere și frotiul de sânge periferic prezintă în mod normal creșterea eritrocitelor nucleate. Numărul leucocitelor este de obicei normal, dar poate fi crescut, iar trombocitopenia se dezvoltă în cazuri severe. Valorile bilirubinei din cordonul ombilical sunt în general între 54 și 90 mmol/l; conținutul de bilirubină directă (conjugată) poate fi, de asemenea, crescut (din colestază), mai ales dacă a existat o tranfuzie intrauterină anterioară. Conținutul de bilirubină indirectă crește rapid la valori sporite în primele 6-12 ore de viață. După tranfuziile intrauterine, sângele din cordon poate prezenta o concentrație normală de hemoglobină, rezultat TDA negativ, eritrocite predominant adulte Rh-negative, număr scăzut sau normal de reticulocite și constatări relativ normale ale frotiului de sânge periferic.

### Diagnostic

Diagnosticul definitiv al BHNN necesită demonstrarea incompatibilității RH dintre mamă și nou-născut și anticorpilor anti-D materni corespunzători legați de eritrocitele nou-născutului.

### Diagnosticul prenatal

Fără dovada profilaxiei cu imunoglobuline, orice femeie Rh-negativă cu sarcină sau avort în anamneză, expunerea prealabilă la sânge transfuzat sau care a beneficiat de un transplant de organe ar trebui să fie considerată ca prezentând risc pentru sensibilizarea Rh. În timpul sarcinii, părinții ar trebui să facă un test de sânge pentru incompatibilitatea potențială, în special pentru antigenii ABO și Rh. Dacă RhD este incompatibil, titrul matern al anticorpilor IgG împotriva antigenului RhD trebuie măsurat la începutul sarcinii. Sângele tatălui poate fi testat pentru a determina riscul fetal de a moșteni antigenul RhD, de obicei fie 50%, fie 100%, în funcție dacă tatăl este heterozigot sau homozigot pentru antigenul D. Cu toate acestea, testarea unică serologică a tatălui nu este pe deplin exactă pentru a prezice transmiterea antigenului D și genotiparea moleculară este recomandată ambilor părinți în acest context.

Genotiparea eritrocitelor fetale oferă o predicție exactă pentru dezvoltarea BHNN la mamele sensibilizate. Statutul Rh al fătului este disponibil prin izolarea celulelor fetale sau a ADN-ului fetal (plasmă) din circulația maternă, care înlocuiește testarea mai invazivă și mai riscantă prin metode de eșantionare a vilozităților corionice. Prezența titrurilor crescute de anticorpi sau titrurile în creștere sporesc riscul dezvoltării BHNN severe de către copil.

Deși titrurile de anticorpi materni sunt adesea folosite pentru a prezice riscul de BHNN, există o corelație slabă între titrul Ig anti-D și severitatea bolii, în special în sarcinile ulterioare. Dacă se constată că o mamă Rh-negativă are titruri de anticorpi anti RhD  $\geq 1:16$  (15 UI/ml în Europa) în orice moment în timpul unei sarcini ulterioare, severitatea anemiei fetale trebuie monitorizată prin ultrasonografie Doppler a arterei cerebrale medii și apoi prelevarea de sânge ombilical percutanat, dacă este indicat. Dacă mama are în anamneză un făt sau un nou-născut afectat, un copil Rh-pozitiv este de obicei afectat în mod egal sau mai grav decât copilul anterior, iar severitatea bolii la făt trebuie monitorizată începând cu 16-24 săptămâni de gestație.

Sarcinile cu risc pentru BHNN ar trebui să fie gestionate de specialiști materno-fetali. Evaluarea fătului include ultrasonografia cu Doppler și colectarea sângelui ombilical. Ultrasonografia în timp real este utilizată pentru a detecta semnele de hidrops (edem cutanat sau al scalpului, efuzii pleurale sau pericardice și ascită) și monitorizarea ritmului cardiac fetal.

Primele semne de hidrops la ultrasonografie includ organomegalia (ficat, splină, inimă), semnul peretelui dublu intestinal (edem intestinal), îngroșarea placentară. Urmează apoi progresia spre polihidramnios, ascită, efuzii pleurale sau pericardice și edem cutanat sau al scalpului. Hematopoieza extramedulară și congestia hepatică comprimă vasele intrahepatice și produc stază venoasă cu hipertensiune portală, disfuncție hepatocelulară și scăderea sintezei de albumină. Hidropsul este de obicei prezent atunci când nivelul hemoglobinei fetale este  $< 50$  g/l. De asemenea, hidropsul este frecvent întâlnit cu un nivel de hemoglobină fetală  $< 70$  g/l, iar în unele cazuri între 70 și 90 g/l. Ultrasonografia cu Doppler evaluează stresul fetal prin demonstrarea unei rezistențe vasculare crescute în arterele fetale, în special la nivelul arterei cerebrale medii fetale. La fătul fără hidrops, anemia moderată până la severă poate fi detectată noninvaziv prin demonstrarea creșterii vitezei maxime a fluxului sangvin sistolic în ACM. Viteza fluxului de sânge se corelează cu severitatea anemiei și, prin urmare, poate fi utilizată ca un marker surogat neinvaziv care poate fi urmat.



**Fig. 65.** Hidrops fetal cu impregnarea bilirubinemică a cordonului ombilical.

În sarcinile cu anemie fetală moderat-severă (demonstrată de fluxuri cerebrale mari) sau date de hemoliză (hepatosplenomegalie), hidrops precoce sau tardiv sau suferință fetală, trebuie efectuată o evaluare continuă și mai directă a hemolizei fetale. Amniocenteza a fost metoda clasică pentru evaluarea hemolizei fetale, prin măsurarea modificărilor densității optice a lichidului amniotic cu determinarea în serie a valorilor bilirubinei. Cu toate acestea, amniocenteza este o procedură invazivă, cu risc atât pentru făt, cât și pentru mamă, incluzând moartea fetală, hemoragie, bradicardie fetală, agravarea izoimunizării, ruperea prematură a membranelor, travaliul prematur și corioamnionita. Măsurarea prin Doppler a vitezei maxime a fluxului sangvin sistolic în ACM a înlocuit în esență testarea invazivă în managementul BHNN. Prelevarea sângelui ombilical este abordarea standard pentru evaluarea fătului, dacă Doppler și rezultatele ultrasonografiei în timp real sugerează că fătul are anemie moderată până la severă. Prelevarea sângelui ombilical este efectuată pentru a determina valorile hemoglobinei fetale și pentru a transfuza masă eritocitară feților cu anemie fetală gravă (hematocrit  $< 30\%$ ) care sunt imaturi și nu sunt pregătiți pentru naștere.

#### **Diagnosticul postnatal**

Imediat după nașterea unui nou-născut de la o femeie Rh-negativă sau la orice nou-născut cu aspect de hidrops, sângele din cordonul ombilical trebuie testat pentru grupul sangvin ABO, pentru tipul de antigen Rh, hematocrit și

hemoglobină, numărul de reticulocite, bilirubină serică și TDA. Un rezultat TDA pozitiv indică prezența anticorpului matern către eritrocitele nou-născutului, iar antigenul eritrocitar incompatibil trebuie identificat. Celulele nou-născutului pot fi cercetate, serul matern trebuie, de asemenea, testat pentru anticorpii eritrocitari, folosind panouri disponibile în comerț.

Aceste teste nu doar ajută la stabilirea diagnosticului, dar permit și selecția sângelui compatibil pentru transfuzia copilului, dacă este necesar. TDA este de obicei intens pozitiv la nou-născuții afectați clinic și poate rămâne astfel săptămâni sau chiar câteva luni.

### Tratament

Principalele obiective ale terapiei pentru BHNN sunt:

- prevenirea morții intrauterine sau extrauterine datorate anemiei severe și hipoxiei;
- prevenirea afecțiunilor de neurodezvoltare la copiii afectați și
- evitarea neurotoxicității datorate hiperbilirubinemiei.

### Tratamentul intrauterin al fătului

Supraviețuirea fătului grav afectat s-a îmbunătățit odată cu apariția ultrasonografiei fetale pentru a evalua nevoia de transfuzie *in utero*. Transfuzia intravasculară (prin vena ombilicală) a masei eritrocitare este tratamentul preferat de elecție pentru anemia fetală, transfuzia intrauterină în cavitatea peritoneală fetală de asemenea este eficientă. Hidropsul sau anemia fetală (hematocrit <30%) este o indicație pentru transfuzia prin vena ombilicală la feții cu imaturitate pulmonară, transfuzia fetală este facilitată de sedarea maternă și, prin urmare, fetală.

Masa eritocitară este perfuzată lent, după ce a fost testată împotriva serului mamei. Eritrocitele trebuie selectate de la un donator care este de grupul O, negativ pentru antigenul incompatibil (de exemplu, RhD negativ) și CMV-negativ. De asemenea, sângele trebuie să aibă un conținut redus de leucocite pentru a reduce riscul de reacții alergice și non-hemolitice și trebuie iradiat anterior transfuziei. Unele centre folosesc o potrivire extinsă a grupurilor (de exemplu, RhCE, Kell) pentru a reduce riscul formării de anticorpi materni suplimentari. Transfuziile ar trebui să realizeze un hematocrit post-transfuzional de 45-55%, care poate fi repetat la fiecare 3-5 săptămâni.

Transfuziile intrauterine ameliorează complicațiile neurologice în multe cazuri, cu toate acestea, feții cu hidrops sever prezintă risc de paralizie cerebrală, întârziere de dezvoltare și surditate. Rata de supraviețuire generală după transfuziile intrauterine este de 89%, iar rata de complicații este de 1-3%. În schimb, rezultatul după cordocenteză și transfuzii intrauterine efectuate anterior, cum ar fi al doilea trimestru, este slab.

Printre complicații se numără ruperea membranelor și nașterea prematură, infecția, suferința fetală care necesită naștere de urgență prin cezariană și moartea perinatală. Schimbul de plasmă maternă și imunoglobulină intravenoasă au fost utilizate ca terapii adjuvante la femeile ai căror copii precedenți au suferit de BHNN severă, dar există dovezi limitate pentru a susține utilizarea lor de rutină.

Indicațiile pentru naștere precoce includ maturitatea pulmonară, suferința fetală, complicațiile transfuzionale și gestația de 35-37 de săptămâni. Îngrijirea antenatală minuțioasă, inclusiv transfuziile intrauterine, au redus nevoia de transfuzie postnatală.

### Tratamentul nou-născutului

La naștere trebuie să fie prezent un medic specializat în resuscitarea neonatală. Ar trebui să fie disponibil imediat sânge proaspăt, cu conținut redus de leucocite și iradiat, de grupa O(I) și Rh-negativ, care a fost corelat cu serul matern. Dacă semnele clinice de anemie hemolitică severă (paloare, hepatosplenomegalie, edem, peteșii, ascită) sunt evidente la naștere, resuscitarea imediată și terapia de susținere, stabilizarea temperaturii și monitorizarea înainte de a continua cu transfuzia de schimb pot salva nou-născuții afectați grav. O astfel de terapie ar trebui să includă o transfuzie minoră de masă eritocitară compatibilă pentru a corecta anemia; extinderea volumului pentru hipotensiune, în special la cei cu hidrops; corectarea acidozei cu 1-2 mEq/kg bicarbonat de sodiu; ventilație asistată pentru insuficiența respiratorie. Bebelușii cu BHNN trebuie monitorizați îndeaproape cu testarea frecvență a hemoglobinei și bilirubinei, pentru a determina nevoia lor de fototerapie, transfuzie simplă sau transfuzie de schimb.

### Transfuzia de schimb (exsangvinotransfuzia)

Decizia de a continua cu o transfuzie de schimb completă sau parțială imediată ar trebui să se bazeze pe starea clinică a copilului la naștere, cu o hotărâre specifică cu privire la probabilitatea nou-născutului să dezvolte rapid un grad periculos de anemie sau hiperbilirubinemie.

Valoarea hemoglobinei din sângele ombilical  $\leq 100$  g/L sau concentrația de bilirubină  $\geq 90$  mmol/L sugerează hemoliză severă, dar niciuna nu prezice în mod constant nevoia de transfuzie de schimb. Unii medici consideră icterul nuclear anterior BHNN severă la un frate/soră, numărul de reticulocite  $> 15\%$  și prematuritatea ca fiind factori suplimentari care susțin o decizie pentru transfuzia precoce de schimb. Concentrația hemoglobinei și nivelul seric al bilirubinei trebuie măsurate la intervale de 4-6 ore, inițial, cu extensie la intervale mai lungi, deoarece rata modificării scade.

Decizia de a efectua o transfuzie de schimb se bazează adesea pe probabilitatea ca nivelurile de bilirubină, care pot fi reprezentate în funcție de orele de viață postnatală, să ajungă

la cote periculoase. Nou-născuții cu bilirubina  $\geq 360$  mmol/l prezintă un risc sporit de icter nuclear. Transfuzii simple de masă eritrocitară compatibilă după ABO, Rh negativă pot fi necesare pentru a corecta anemia la vârsta de până la 6-8 săptămâni, după care eritropoieza proprie a copilului poate să depășească orice hemoliză persistentă. Determinările săptămânale ale valorilor hemoglobinei trebuie efectuate până la trecerea icterului și a fost demonstrată o creștere spontană. Monitorizarea atentă a nivelului seric de bilirubină este esențială până când se înregistrează o scădere în absența fototerapiei. Un nou-născut, în special prematur, poate experimenta o creștere repetată semnificativă a valorilor bilirubinei serice până la a 7-a zi de viață. Încercări de a prezice niveluri periculoase de mari de bilirubină bazate pe valori care depășesc 108 mmol/L în primele 6 ore de viață sau 180 mmol/L în a 2-a – a 6-a oră de viață, sau în rate crescânde care depășesc 9-18 mmol/L/oră, sunt adesea citate, dar nu neapărat de încredere.

Transfuzia de schimb poate fi efectuată cel mai ușor printr-un cateter introdus în vena ombilicală sau prin linii arteriale și venoase periferice. Transfuzia trebuie efectuată peste 45-60 de min. de la naștere și presupune îndepărtarea în serie a 15-20 ml de sânge al copilului (nou-născut la termen), alternând cu introducerea unui volum echivalent de sânge de la donator.

Doze mai mici, de 5-10 ml pot fi mai bine tolerate de nou-născuții bolnavi sau prematuri. Scopul ar trebui să fie un schimb izovolemic de aproximativ 2 volume de sânge la nou-născut (2 x 100 ml/kg), pentru a realiza o înlocuire de 90% a eritrocitelor fetale și eliminarea cu 50% a bilirubinei. Sângele pentru transfuzia de schimb ar trebui să fie cât mai proaspăt. Se pot utiliza anticoagulante standard și conservanți, cum ar fi soluția citrat-fosfat-dextroză-adenina. Selecția de sânge este similară cu cea pentru transfuzii intrauterine, de obicei, cu conținut redus de leucocite și eritrocite iradiate de la un donator de grup O(I) și Rh-negativ. Eritrocitele trebuie reconstituite cu plasma proaspăt congelată la un hematocrit de aproximativ 40% înainte de procedură. Sângele trebuie încălzit treptat și menținut la o temperatură cuprinsă între 35°C și 37°C pe toată durata transfuziei. Acesta trebuie să fie bine amestecat prin stoarcere blândă sau agitare a pungii, pentru a evita sedimentarea. Stomacul nou-născutului trebuie golit înainte de transfuzie, pentru a preveni aspirația, iar temperatura corpului trebuie menținută și semnele vitale monitorizate. Un asistent competent ar trebui să fie prezent pentru a ajuta la monitorizarea, măsurarea volumului de sânge schimbat și pentru a efectua proceduri de urgență.

Bebelușii cu acidoză și hipoxie din tulburări respiratorii, sepsis sau șoc pot fi afectați de expunerea semnificativă la citrat, care asigură atât o încărcătură acută (pH 7,0-7,2),

cât și legarea calciului. Metabolizarea ulterioară a citratului poate duce ulterior la alcaloză metabolică. Sângele proaspăt heparinizat evită această problemă, dar nu este ușor disponibil în majoritatea spitalelor. În timpul transfuziei de schimb, pH-ul sângelui și PaO<sub>2</sub> trebuie monitorizate, pentru a evita acidoza și hipoxia. Hipoglicemia simptomatică poate apărea înainte de transfuzie, în timpul acesteia sau după o transfuzie de schimb la nou-născuții afectați moderat până la grav. Complicațiile acute, întâlnite la 5-10% dintre nou-născuți, includ bradicardie tranzitorie cu sau fără perfuzie de calciu, cianoză, vasospasm tranzitoriu, tromboză, trombocitopenie, apnee cu bradicardie care necesită resuscitare și pot duce la deces. Riscurile infecțioase includ CMV, HIV și hepatita virală.

Enterocolita necrotizantă este o complicație rară a transfuziei de schimb pentru BHNN. Există și un risc de deces datorat unei transfuzii de schimb, chiar și atunci când este efectuată de o echipă de medici cu experiență, acesta fiind estimat la 3 din 1000 de proceduri. Odată cu declinul utilizării acestei proceduri datorită fototerapiei și prevenirii sensibilizării, experiența cu astfel de proceduri și competența medicului se diminuează, iar transfuzia ar trebui să se efectueze doar la centrele specializate cu experiență neonatală. După transfuzia de schimb, valorile bilirubinei trebuie măsurate la intervale frecvente (la fiecare 4-8 ore), deoarece valoarea serică poate crește cu 40–50% din cauza reechilibrării și a producției de bilirubină în continuare. Ocazional, sunt necesare transfuzii de schimb repetate, cu scopul principal de a împiedica fracția de bilirubină indirectă să depășească nivelurile periculoase indicate pentru prematuri și de 360 mmol/l pentru copiii la termen. Semnele și simptomele sugestive pentru icter nuclear sunt indicații obligatorii pentru transfuzia de schimb în orice moment.

#### **Terapia intravenoasă cu imunoglobulină**

Datorită capacității sale de a interfera cu clearance-ul mediat de imunitate al eritrocitelor sensibilizate, administrarea precoce a imunoglobulinei poate fi o intervenție terapeutică eficientă pentru BHNN. Imunoglobulina poate preveni hemoliza imună, scade nivelurile maxime ale bilirubinei serice, scurtează durata fototerapiei, reduce atât durata de spitalizare, cât și necesitatea transfuziei. Totuși, aceasta nu previne în mod eficient anemia, care rezultă atât din distrugerea imună a eritrocitelor, cât și din eritropoieza inadecvată.

În consecință, transfuziile simple sunt de obicei necesare ca adjuvant la terapia cu imunoglobulină. De obicei este utilizată o doză de imunoglobulină de 0,5-1 g/kg, dar nu a fost stabilită o doză optimă. Bebelușii cu grupe sangvine A sau B trebuie monitorizați pentru înrăutățirea hemolizei



cauzate de anticorpii anti-A sau anti-B prezenți în preparatul de imunoglobulină.

### Complicații tardive

Bebeluşii cu BHNN, inclusiv cei care au suportat o transfuzie intrauterină sau postnatală, trebuie monitorizați cu atenție pentru dezvoltarea anemiei și colestazei tardive. Anemia tardivă, definită operațional ca apărută după primele 4-6 săptămâni de viață, poate rezulta fie din hemoliza persistentă cauzată decirculația aloanticorpilor materni, fie din efectele asupra maduvei osoase. Anemia hiporegenerativă tardivă în BHNN rezultă din suprimarea eritropoezei, în parte din concentrația mai mare de hemoglobină furnizată printr-o transfuzie intrauterină sau de schimb. Anemia hiporegenerativă tardivă poate fi diferențiată de anemia hemolitică printr-un număr redus sau absent de reticulocite și un nivel normal de bilirubină. Bebeluşii trebuie monitorizați pentru simptomele și semnele de anemie, inclusiv alimentația slabă, somnolența și adaosul ponderal insuficient. Valorile hemoglobinei și reticulocitelor trebuie monitorizate săptămânal, pentru a determina nevoia de transfuzie, până când măduva se recuperează spontan după câteva săptămâni până la câteva luni. Neutropenia poate fi observată și în timpul recuperării după BHNN sau în asociere cu anemia hiporegenerativă tardivă. Pe lângă transfuzie, tratamentul cu suplimente de fier sau eritropoietină poate fi util pentru accelerarea restabilirii funcției măduvei osoase.

Sindromul biliar se referă la apariția rară a icterului persistent în asociere cu creșteri semnificative ale bilirubinei directe și indirecte la sugarii ce au suferit de boală hemolitică. Cauza este neclară, **dar icterul dispăre spontan** în câteva săptămâni sau luni, cu un management conservator. Tromboza venei porte și hipertensiunea arterială portală pot apărea la copiii care au fost supuși schimbului de transfuzii ca nou-născuți. Este probabil asociat cu cateterismul prelungit al venei ombilicale, uneori traumatic sau septic.

### Prevenirea sensibilizării Rh

Riscul de sensibilizare inițială a mamei Rh-negative a fost redus la mai puțin de 0,1% prin administrarea de rutină a imunoglobulinei Rh la toate mamele cu risc de aloimmunizare Rh. Produsul de imunoglobulină Rh se administrează mamei Rh-negative ca o injecție intramusculară de 300 pg (1 ml) de globulină anti-D umană în termen de 72 de ore de la nașterea unui copil Rh-pozitiv. Indicații clinice suplimentare pentru administrarea acesteia includ sarcina ectopică, traumatisme abdominale în timpul sarcinii, amniocenteză, biopsia vilozităților coriale sau avort. Această cantitate de anticorpi este suficientă pentru a elimina aproximativ 10 ml de celule Rh pozitive fetale potențial antigenice din circulația maternă. Transferurile mai mari de sânge fetal-matern vor

necesita proporțional mai multă globulină anti-D umană. Imunoglobulina este administrată la a 28-32-a săptămână de gestație și din nou la naștere, fiind mai eficientă decât o singură doză. De asemenea, este esențial să se utilizeze sânge corespunzător pentru toate transfuziile pentru fetițe și femei tinere de vârstă fertilă Rh-negative, inclusiv utilizarea de sânge de grup O(I), Rh-negativ în timpul urgențelor, ca măsură principală pentru prevenirea expunerii la antigenul Rh. Această abordare, împreună cu utilizarea imunoglobulinei anti-D în timpul sarcinii, plus metodele îmbunătățite de detectare a sensibilizării materne și măsurarea gradului de transfuzie fetal-maternă, au scăzut dramatic incidența și severitatea BHNN în țările dezvoltate. În plus, utilizarea unui număr mai mic de proceduri obstetricale care cresc riscul de transfuzie de sânge fetal-maternă ar trebui să reducă și mai mult incidența acestei afecțiuni. Totuși, deoarece testarea serologică nu prevede întotdeauna cu exactitate tipul de RhD și este stabil că există antigeni RhD slabi și parțiali bine recunoscuți, utilizarea genotipării RhD fetale va ghida mai bine utilizarea adecvată a terapiei cu imunoglobuline la femeile Rh-negative.

### Boala hemolitică determinată de incompatibilitatea după sistemul sangvin ABO

Deși incompatibilitatea după ABO este cea mai frecventă cauză a BHNN, această formă este de obicei mult mai ușoară decât boala determinată de incompatibilitatea după Rh și rareori necesită un management clinic agresiv sau intervenție terapeutică. Aproximativ 20% din nașterile vii prezintă un risc teoretic pentru hemoliza mediată de imunitate în baza incompatibilității ABO, cel mai adesea mama având grupa O(I) și nou-născutul fie grupa A(II), fie B(III). Mai puțin frecvent, mama va fi de grupa A(II) și nou-născutul de grupa B(III) sau viceversa. Cu toate acestea, manifestările clinice ale hemolizei se dezvoltă la numai 1-10% dintre nou-născuții cu acest risc, în principal pentru că anticorpii materni care se există în mod natural împotriva antigenilor grupului sangvin ABO sunt aproape exclusiv IgM și, prin urmare, nu traversează placentă.

Unele mame de grupa O(I) vor produce anticorpi IgG împotriva antigenilor grupului sangvin A(II) sau B(III), iar aceștia pot traversa placentă și pot provoca hemoliza imună. De exemplu, o incompatibilitate A-O poate provoca hemoliză chiar și la un nou-născut, dacă mama (de grupa O(I)) produce niște anticorpi de tip IgG. Un al doilea factor responsabil de incidența mai mică decât cea prevăzută a bolii hemolitice severe după ABO este frecvența și expresia antigenului relativ scăzute pe eritrocitele fătului și nou-născutului. Cu câteva situsuri de legare puternice disponibile pentru a se lega anticorpii materni, există mai puțină hemoliză.

### Manifestări clinice

Majoritatea cazurilor de incompatibilitate după ABO sunt usoare, iar icterul este singura manifestare clinică. În general, nou-născutul nu este afectat la naștere, dar va dezvolta icter în primele 24 de ore, care este întotdeauna patologic. Paloarea și hepatosplenomegalia nu sunt prezente, iar dezvoltarea hidropsurilor fetale sau a icterului nuclear este extrem de rară. Un diagnostic prezumtiv se bazează pe prezența unei incompatibilități ABO serologice între mamă și nou-născut. Hiperbilirubinemia este adesea principala deviere din investigațiile de laborator. La 10-20% dintre nou-născuții afectați, nivelul seric de bilirubină directă poate atinge 360 mmol/l sau mai mult, dacă nu se administrează fototerapie. Copilul are în mod obișnuit anemie ușoară și reticulocitoză; frotiul de sânge periferic poate prezenta policromazie, eritrocite nucleate și sferocite. Cu toate acestea, persistența anemiei hemolitice sau a sferocitozei peste 2 săptămâni ar trebui să sugereze un diagnostic alternativ, cum ar fi sferocitoza ereditară (congenitală).

### Tratament

Fototerapia poate fi eficientă în scăderea valorilor serice ale bilirubinei. În cazuri severe, administrarea intravenoasă a imunoglobulinei poate fi de ajutor prin reducerea ratei hemolizei și a necesității transfuziei de schimb. În unele cazuri pot fi necesare transfuzii de schimb cu sânge compatibil cu grupa ABO și Rh, pentru a corecta valorile periculoase de anemie sau hiperbilirubinemie. Indicațiile pentru această procedură sunt similare cu cele descrise anterior pentru boala hemolitică determinată de incompatibilitatea după Rh. Unii nou-născuți cu boală hemolitică după ABO pot necesita transfuzia de masă eritrocitară la vârsta de câteva săptămâni din cauza anemiei hiporegenerative sau lent progresive. Monitorizarea post-transfuzională a hemoglobinei sau hematocritului este esențială la nou-născuții cu boală hemolitică după ABO.

### Alte forme de boală hemolitică

Incompatibilitățile grupului sangvin, altele decât Rh sau ABO, reprezintă <5% din BHNN. Patogenia bolii hemolitice în acest cadru este similară, din cauza altor antigeni eritrocitari care nu sunt compatibili între mamă și făt. Probabilitatea de a întâlni nepotriviri antigenice minore se referă la frecvența lor în populație, densitatea lor pe suprafața eritrocitelor, imunogenitatea lor la mamă și indicele suspiciunii.

Nepotrivirea minoră a antigenului eritrocitar (în special din sistemul Kell) apare drept o cauză comună a BHNN în țările dezvoltate, în care se utilizează de rutină imunoglobulina anti-D. În toate cazurile, în serul matern ar trebui să fie identificați aloanticorpi eritrocitari care reacționează împotriva eritrocitelor fetale. Antigenii eritrocitari obișnuiți care pot duce la o incompatibilitate relevantă din punct de vedere clinic

includ cele din grupele sangvine Kell, Duffy și MNS. În mod special, anticorpii anti-Lewis materni nu duc la BHNN, deoarece sunt anticorpi de tip IgM și nu traversează placentă, iar antigenii Lewis sunt slab exprimați pe suprafața eritrocitelor fetale. Kell este o incompatibilitate deosebit de periculoasă, deoarece severitatea anemiei hemolitice este dificil de prevăzută în baza anamnezei obstetricale anterioare, a determinantilor bilirubinei lichidului amniotic sau a titrului anticorpilor materni. Bebelușii aloimunizați cu Kell au adesea un număr scăzut de reticulocite circulante cauzate de suprimarea liniilor eritrocitare și chiar titruri materne scăzute ale anticorpilor anti-Kell pot provoca anemie hipoproliferativă semnificativă. Nu există terapii farmacologice specifice disponibile pentru a preveni sensibilizarea cauzată de orice grup sangvin, în afară de RhD. La fel ca în cazurile de incompatibilitate Rh și ABO, transfuzia de schimb poate fi indicată pentru hiperbilirubinemie severă sau anemie severă la copiii cu BHNN cauzată de o incompatibilitate a antigenilor minori.

## SEPSISUL NEONATAL

### Etiologia infecțiilor neonatale

Infecțiile la nou-născut sunt adesea clasificate în funcție de momentul apariției lor în raport cu nașterea și includ infecția congenitală, perinatală, cu debut precoce și cu debut tardiv. Acestea sunt denumiri utile din punct de vedere clinic, deoarece mecanismele de infectare, etiologia și consecințele sunt distincte la fiecare etapă. Infecția congenitală indică infecția dobândită *in utero*. Astfel de infecții sunt, în general, cauzate de organisme virale sau alte organisme non-bacteriene și sunt adesea asociate cu leziuni ale organelor în curs de dezvoltare. Infecția perinatală presupune infectarea în jurul momentului nașterii. Organismele dobândite în mod obișnuit includ atât bacteriile, cât și virusii, unele fiind identice cu cele care provoacă infecții congenitale, dar adesea se manifestă prin caracteristici diferite.

Infecția cu debut precoce se manifestă din prima săptămână de viață și este, în general, consecința infecției cauzate de organismele dobândite în perioada perinatală. Infecția cu debut tardiv se manifestă între primele 7 și 30 de zile de viață și poate include bacterii, virusi sau alte organisme care sunt dobândite în mod obișnuit în perioada postnatală. Infecțiile dobândite în spital apar în mod obișnuit după prima săptămână de viață. Nou-născuții sunt predispuși în mod unic la maladii invazive din cauza lipsei de imunitate înăscută complet responsivă. Răspunsurile imune atenuate duc adesea la manifestări clinice minime sau nespecifice, iar un tratament eficient necesită atenție asupra semnelor subtile de infecție. Comparativ cu sugarii, nou-născuții sunt adesea tratați

empiric în așteptarea rezultatelor investigațiilor de laborator. Nou-născuții prematuri sunt deosebit de susceptibili la infecții din cauza apărării imune slabe și a barierei înăscute ineficiente, precum și a spitalizării prelungite.

### **Incidența și epidemiologia**

În ciuda progreselor în materie de îngrijire maternă și neonatală, infecțiile rămân o cauză frecventă și importantă a morbidității și mortalității infantile și neonatale. Până la 10% dintre nou-născuți au infecții în prima zi de viață. Infecția la nou-născuți este mai frecventă în zonele cu acces limitat la asistență medicală decât în zonele cu infrastructură medicală bine stabilită. Incidența generală a sepsisului neonatal variază de la 1 la 5 cazuri la 1000 de nașteri vii. Ratele de incidență estimate variază în funcție de definiția cazului și de populația studiată. La nivel global, sepsisul neonatal și alte infecții severe au fost responsabile pentru aproximativ 430.000 de decese neonatale în 2013, reprezentând aproximativ 15% din toate decesele neonatale. Un număr de agenți bacterieni și non-bacterieni pot infecta nou-născuții în perioada intrapartum sau postpartum. Deși virusul herpes simplex (HSV), virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (VHC) și tuberculozei (TB) pot provoca infecție transplacentară, cel mai frecvent mod de transmitere pentru acești agenți este intrapartum, în timpul travaliului și nașterii, cu trecerea printr-un canal de naștere infectat (HIV, HSV, HBV) sau postpartum, de la contactul cu o mamă sau un îngrijitor infectat (TB) sau cu laptele matern infectat (HIV). Orice microorganism care populează tractul genitourinar superior sau inferior poate provoca infecție intrapartum și postpartum. Cele mai frecvente bacterii sunt streptococul de grup B (GBS), *Escherichia coli* și *Klebsiella* spp. *Salmonella* spp. este o cauză frecventă de septicemie gram-negativă în țările în curs de dezvoltare; cauze mai puțin frecvente de infectare bacteriană în SUA includ *Citrobacter*, enterococi, gonococi, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Virusurile mai frecvente sunt citomegalovirusul (CMV) și virusul Herpes simplex (HSV). Cele mai frecvente cauze bacteriene ale meningitei neonatale sunt Streptococul de grup B, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *S. pneumoniae* și alți streptococi, *H. influenzae*, stafilococi atât coagulazo-pozitivi, cât și coagulazo-negativi, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Treponema pallidum* și *Mycobacterium tuberculosis*, care pot implica și sistemul nervos central (SNC).

### **Infecțiile neonatale cu debut precoce și debut tardiv**

Termenii de infecție cu debut precoce și infecție cu debut tardiv se referă la vârstele diferite la debutul infecției în perioada neonatală. Sepsisul cu debut precoce este definit drept debutul simptomelor înainte de vârsta de 7 zile, deși

unii experți limitează definiția la infecțiile care apar în primele 72 de ore de viață. Sepsisul cu debut tardiv este în general definit ca debutul simptomelor la vârsta  $\geq 7$  zile. Similar cu sepsisul precoce, există o variabilitate a definiției, de la un debut la  $> 72$  ore de viață la  $\geq 7$  zile. Infecțiile cu debut precoce sunt dobândite înainte de naștere sau în timpul nașterii (transmitere verticală de la mamă la copil). Infecțiile cu debut tardiv se dezvoltă după naștere de la organisme dobândite în spital sau în comunitate. Vârsta la debut depinde de momentul expunerii și virulența organismului infectant. Pot apărea, de asemenea, infecții cu debut foarte târziu (debut după vârsta de 1 an) la copiii prematuri cu greutate foarte mică la naștere sau la nou-născuții care necesită terapie intensivă neonatală prelungită. Incidența sepsisului bacterian neonatal variază de la 1-4 la 1.000 de nașteri vii, cu variație geografică și modificări în timp.

Studiile sugerează că sugarii de sex masculin născuți la termen au o incidență mai mare de sepsis decât fetele născute la termen. Această diferență de sex este mai puțin clară la prematurii cu greutate mică la naștere. Rata de dezvoltare a sepsisului neonatal crește semnificativ la nou-născuții cu greutate mică la naștere în prezența corioamnionitei materne, în prezența defectelor imunitare congenitale, în cazul mutațiilor genelor implicate în sistemul imunitar înăscut, asplenie, galactozemie și malformații care duc la inoculări masive cu bacterii (de ex., uropatie obstructivă).

Corioamnionita rezultă din invazia microbiană a lichidului amniotic, adesea ca urmare a ruperii prelungite a membranei corioamniotice. Infecția amniotică poate apărea și cu membrane aparent intacte sau cu o durată relativ scurtă de ruptură a membranei. Termenul de corioamnionită se referă la sindromul clinic al infecției intrauterine, care include: febra maternă, cu sau fără semne locale sau sistemice de corioamnionită (sensibilitate uterină, secreție vaginală/lichid amniotic fetid, leucocitoză maternă, tahicardie maternă și/sau fetală). Corioamnionita poate fi, de asemenea, asimptomatică, diagnosticată doar prin analiza lichidului amniotic sau prin examenul patologic al placentei. Prezența corioamnionitei histologice este invers legată de vârsta gestațională la naștere și direct legată de durata de timp de la momentul ruperii membranei.

Anterior corioamnionita se considera ca rezultând din infecția lichidului amniotic, dar acum este mai bine definită prin termenul de inflamație intrauterină sau infecție la naștere. Aceasta este definită de tahicardie fetală, leucocitoză maternă ( $> 15.000$  de celule în absența administrării corticosteroizilor), secreții purulente din canalul cervical, lichidul amniotic biochimic sau microbiologic se modifică în concordanță cu infecția și febra ( $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ ). Ruptura membranelor

>24 de ore a fost considerată cândva prelungită, deoarece dovada microscopică a inflamației membranelor este uniformă când durata rupturii depășește 24 de ore. La 18 ore de la ruptură de membrană, cu toate acestea, incidența infecției cu debut precoce cu streptococul de grup B (SGB) crește semnificativ; 18 ore este momentul necesar pentru un risc crescut de infecție neonatală.

Colonizarea bacteriană nu are mereu drept rezultat maldadia clinică. Factorii care relevă că nou-născuții vor suferi de boală nu sunt bine elucidați, dar includ prematuritatea, infecția care stă la bază, procedurile invazive, dimensiunea locului inoculat, virulența organismului infectant, predispoziția genetică, sistemul imunitar înăscut, răspunsul gazdei și anticorpii transplacentari materni. Aspirația sau ingerarea bacteriilor din lichidul amniotic poate duce la: pneumonie congenitală sau infecție sistemică, manifestările devenind evidente înainte de naștere (detresă respiratorie fetală, tahicardie), la naștere (respirații ineficiente, detresă respiratorie, șoc) sau după o perioadă latentă de câteva ore (detresă respiratorie, șoc). Aspirația sau ingerarea bacteriilor în timpul procesului de naștere poate duce la infecție după un interval de 1-2 zile.

Resuscitarea la naștere, în special dacă implică intubația endotraheală, introducerea unui cateter ombilical sau ambele, este asociată cu un risc sporit de infecție bacteriană. Explicațiile includ prezența infecției în momentul nașterii sau infectarea în timpul procedurilor invazive asociate resuscitării.

### **Infecțiile cu debut tardiv**

După naștere, nou-născuții sunt expuși la agenți infecțioși în unitatea de terapie intensivă neonatală, în maternitate sau în comunitate (inclusiv familie). Infecțiile postnatale pot fi transmise prin contact direct cu personalul spitalului, mamă sau alți membri ai familiei; din laptele matern (HIV, CMV); sau din surse precum echipamente contaminate. Cea mai frecventă sursă de infecții postnatale la nou-născuții spitalizați este contaminarea mâinilor personalului medical, de aceea este atât de importantă spălarea pe mâini. Majoritatea cazurilor de meningită rezultă din diseminarea hematogenă. Mai rar, meningita rezultă din răspândirea prin contiguitate ca urmare a contaminării defectelor tubului neural deschis sau a rănilor rezultate din lezarea scalpului fetal sau a monitorilor electrocardiografice fetale interne. Formarea abcesului cerebral, ventriculita, infarctele septice, hidrocefalia și efuziunile subdurale sunt complicații ale meningitei care apar mai des la nou-născuți decât la copiii mai mari. Factorii metabolici, incluzând hipoxia, acidoza, hipotermia și tulburările metabolice moștenite (de exemplu, galactozemia), pot contribui la riscul și severitatea infecției neonatale. Cei mai predispuși la infecție

sunt prematurii sau nou-născuții cu greutate mică la naștere. Bebelușii prematuri cu greutate mică la naștere au o incidență de 3 până la 10 ori mai mare de infecție decât nou-născuții la termen. Explicațiile posibile includ: (1) infecția tractului genital matern este considerată a fi o cauză importantă a travaliului prematur, cu un risc crescut de transmitere verticală la nou-născut; (2) frecvența infecției intraamniotice este invers legată de vârsta gestațională; (3) prematurii prezintă disfuncții imune; și (4) prematurii necesită adesea acces intravenos prelungit, intubație endotraheală sau alte proceduri invazive care oferă un portal de intrare sau afectează mecanismele de barieră și de eliminare, ceea ce prezintă pentru prematuri un pericol continuu de infecții dobândite în spital.

### **Manifestările clinice**

Anamneza maternă oferă informații importante despre expunerile materne la boli infecțioase, colonizarea cu bacterii, imunitatea (innăscută și dobândită) și factorii de risc obstetricali (prematuritate, perioadă alichidiană prelungită, corioamnionită maternă). Semnele și simptomele la nou-născut sunt adesea subtile și nespecifice. Instabilitatea temperaturii, tahipneea, letargia și alimentația deficitară sunt semne inițiale comune și ar trebui să ridice suspiciunea de infecție sistemică sau focală.

### **Sepsisul bacterian**

Nou-născuții cu sepsis bacterian pot avea fie manifestări nespecifice, fie semne focale de infecție, incluzând instabilitatea termică, hipotensiunea arterială, perfuzia slabă cu paloare și piele deshidratată, acidoza metabolică, tahicardia sau bradicardia, apneea, detresa respiratorie, cianoza, iritabilitatea, letargia, convulsiile, intoleranța alimentației, distensia abdominală, icterul, peteșiile, purpura și hemoragiile. Manifestarea inițială poate implica doar o simptomatologie limitată și un singur sistem, cum ar fi apneea izolată sau tahipneea cu retracții sau tahicardie, sau copilul poate prezenta o manifestare acută cu disfuncție și șoc poliorganic. Nou-născuții trebuie reevaluați de-a lungul timpului, pentru a determina dacă simptomele au progresat de la ușoare la severe. Complicațiile ulterioare ale sepsisului include insuficiența respiratorie, hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă, șoc, insuficiența renală, disfuncția hepatică, edemul cerebral sau tromboza, hemoragia suprarenală și/sau insuficiență, disfuncție a măduvei osoase (neutropenie, trombocitopenie, anemie) și coagulopatie intravasculară diseminată (CID). O varietate de afecțiuni neinfecțioase pot apărea împreună cu infecția neonatală sau pot face diagnosticul infecției mai dificil. Sindromul de detresă respiratorie (SDR) secundar deficienței de surfactant poate coexista cu pneumonia bacteriană.

Deoarece sepsisul bacterian poate fi rapid progresiv, medicul trebuie să fie atent la semnele și simptomele unei

posibile infecții și trebuie să inițieze evaluarea diagnostică și terapia empirică în timp util.

Diagnosticul diferențial al multor semne și simptome care sugerează infecția este extins; tulburările neinfecțioase trebuie de asemenea luate în considerare.

**Tabelul 40. Algoritmul de diagnostic al sepsisului neonatal.**

<p><b>Factorii de risc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corioamnionită</li> <li>- Perioada alichidiană &gt; 18ore</li> <li>- Febră/infecție intrapartum</li> <li>- Colonizarea bacteriană a vaginului/perineului</li> <li>- Complicații obstetricale / proceduri invazive</li> <li>- Spălare pe mâini insuficientă de către personalul medical, părinți</li> <li>- Naștere prematură</li> <li>- Infecția lichidului amniotic</li> <li>- Travalu îndelungat</li> <li>- Infecții ale tractului reno-urinar</li> </ul>	<p><b>Nou-născut simptomatic:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tulburări neurologice (iritabilitate, letargie, alimentație slabă)</li> <li>- Temperatura (hipotermia, hipertermia) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apnee</li> </ul> </li> <li>- Dereglări hemoragice (peteșii, purpură, hematoame)</li> <li>- Componente cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune, hipoperfuzie) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cianoză</li> </ul> </li> <li>- Simptome gastrointestinale (distensie abdominală, emesis, diaree) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Icter</li> </ul> </li> <li>- Insuficiență respiratorie (tahipnee, respirații dificile, hipoxemie) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsii</li> </ul> </li> </ul>	
<b>DA</b>	<b>DA</b>	
<b>Transportarea de urgență la spital</b>		
Mai mult de 35 săptămâni de gestație + mamă tratată	Mai puțin de 35 săptămâni de gestație+mamă netratată+1 sau niciun factor de risc	Mai puțin de 35 săptămâni de gestație + mamă tratată/netratată de mai mult de un factor de risc
Supravegherea mamei și copilului în secția de supraveghere, determinarea FCC, FR, temperaturii, activității, culorii tegumentelor Test de screening	Supravegherea mamei și copilului în secția de supraveghere, determinarea FCC, FR, temperaturii, activității, culorii tegumentelor, PCR la 12 ore	Transferul copilului în secția RTI nou-născuți, supraveghere, FCC, FR, temperatura, culoarea tegumentelor, PCR la 12 ore
<b>Copilul este simptomatic + PCR/Screening pozitiv</b>		
<b>Tratament antibacterian</b>		

### Sindromul de răspuns inflamator sistemic

Manifestările clinice ale infecției depind de virulența organismului infectant și de răspunsul inflamator al organismului. Termenul de sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) este cel mai frecvent utilizat pentru a descrie acest proces unic de infecție și răspunsul sistemic ulterior. Pe lângă infecție, SIRS poate rezulta din traumatisme, șoc hemoragic, alte cauze de ischemie, enterocolită necrotizantă și pancreatită. Pacienții cu SIRS prezintă un spectru de simptome clinice care reprezintă etapele progresive ale procesului patologic. La adulți, SIRS este definit prin prezența a 2 sau mai multe dintre următoarele manifestări: (1) febră sau hipotermie, (2) tahicardie, (3) tahipnee și (4) număr anormal de leucocite din sânge sau o creștere a formelor imature. La nou-născuți și pacienți pediatrici, SIRS se manifestă ca instabilitate termică,

disfuncție respiratorie (schimb modificat de gaze, hipoxemie, sindrom de detresă respiratorie acută), disfuncție cardiacă (tahicardie, reumplere capilară întârziată, hipotensiune arterială) și anomalii de perfuzie (oligurie, acidoză metabolică). Permeabilitatea vasculară crescută determină revărsări capilare în țesuturile periferice și plămâni, cu edem periferic și pulmonar. CID are ca rezultat cazurile cele mai grav afectate. Cascada leziunilor tisulare poate duce la insuficiență funcțională poliorganică și la deces.

### Instabilitatea termică

Febra sau hipotermia pot fi singura manifestare inițială a unei infecții grave la nou-născuți. Cu toate acestea, doar aproximativ 50% dintre nou-născuții infectați au o temperatură > 37,8°C (axilar). Febra la nou-născuți nu semnifică întotdeauna infecție; aceasta poate fi cauzată de creșterea temperaturii

mediului, de o deficiență de izolare sau de un corp radiant, de deshidratare, tulburări ale SNC, hipertiroidism, disautonomie familială sau displazie ectodermică. O singură creștere a temperaturii este frecvent asociată cu infecția; febra care se menține mai mult de 1 oră este mai probabil să fie cauzată de infecție. Majoritatea nou-născuților infectați care au febră au semne suplimentare compatibile cu infecția, deși un focar al infecției nu este întotdeauna evident. Afecțiunile febrile acute care apar mai târziu în perioada neonatală pot fi cauzate de infecții ale tractului urinar, meningită, pneumonie, osteomielită sau gastroenterită, pe lângă sepsis, astfel fiind evidentă importanța unei evaluări diagnostice care include hemocultura, urocultura, puncția lombară cu analiza lichidului cefalorahidian (LP) și alte investigații, după caz. Mulți agenți pot provoca aceste infecții tardive, inclusiv HSV, enterovirusuri, virusul respirator sincițial (VRS) și agenți patogeni bacterieni. La prematuri, hipotermia sau instabilitatea temperaturii care implică creșterea temperaturilor ambientale (izolate, mai calde) cel mai probabil poate însoți infecția.

#### **Simptome respiratorii și cardiovasculare**

Semnele și simptomele precoce ale pneumoniei pot fi nespecifice, inclusiv alimentația deficitară, letargia, iritabilitatea, cianoza, instabilitatea termică și impresia generală că nou-născutul nu este bine. Simptomele respiratorii de severitate crescândă sunt geamătul, tahipneea, retracțiile toracice, bătăile aripilor nazale, cianoza, apneea și insuficiența respiratorie progresivă. Dacă nou-născutul este prematur, semnele de detresă respiratorie progresivă pot fi suprapuse cu cele ale SDR sau displazie bronhopulmonară. La nou-născuții aflați la ventilație mecanică, creșterea necesității de suport ventilator poate indica infecție. Deși pentru sepsisul neonatal tahicardia este nespecifică, poate fi prezentă și bradicardia. Perfuzia slabă și hipotensiunea arterială sunt indicatori mai sensibili ai sepsisului, dar tind să fie manifestări tardive. Semnele de pneumonie la examenul fizic, cum ar fi matitatea la percuzie, modificarea sunetelor respiratorii și prezența ralurilor sau crepitațiilor sunt foarte greu de apreciat la nou-născut. Radiografia toracică poate dezvălui infiltrate sau o efuziune pleurală, dar dacă nou-născutul are SDR sau BDP subiacente, este foarte dificil să se stabilească dacă modificările radiografice reprezintă un proces nou sau agravarea bolii de bază.

Evoluția pneumoniei neonatale poate fi variabilă. Infecția fulminantă este asociată cel mai frecvent cu organisme piogene precum SGB. Debutul poate apărea în primele ore sau zile de viață, nou-născutul manifestând adesea colaps circulator progresiv rapid și insuficiență respiratorie. În cazul unei pneumonii cu debut precoce la nou-născuții prematuri, evoluția clinică și radiografiile toracice pot fi de nediferențiat de un SDR sever. Spre deosebire de progresia rapidă a pneumoniei

cauzate de organismele piogene, o evoluție atipică poate fi observată în infecția non-bacteriană. Debutul poate fi precedat de simptome respiratorii sau de conjunctivită. Copilul poate avea o tuse neproductivă, iar gradul de compromitere respiratorie este variabil. Febra este de obicei absentă sau de grad scăzut, iar examenul radiografic al toracelui evidențiază o pneumonie sau hiperinflație interstițială focală sau difuză. Infecția este cauzată în general de *C. Trachomatis*, CMV, *Ureaplasma urealyticum* sau unul dintre virusurile respiratorii. S-a raportat că rinovirusul cauzează insuficiență respiratorie severă la nou-născuți, în special la cei prematuri. Cu toate că *Pneumocystis* (carinii) jiroveci era anterior considerat un agent cauzal, rolul său etiologic este pus acum la îndoială, cu excepția nou-născuților infectați cu HIV.

#### **Conjunctivita neonatală**

Infecția conjunctivală este relativ frecventă și poate fi cauzată de o varietate de organisme. Tabloul clinic include inflamația periorbitală, injecția conjunctivală și secreții conjunctivale purulente. *C. trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* sunt agenți cauzali frecvenți; ocazional sunt implicate și alte organisme gram-pozitive și gram-negative. *Pseudomonas aeruginosa* este un agent patogen important la sugarii cu masa la naștere extrem de mică spitalizați. Ocazional se observă infecții virale (de exemplu, HSV, adenovirus). Recunoașterea infecției cu HSV este importantă pentru a preveni afectarea corneei și diseminarea către porțile de intrare sistemice.

#### **Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi**

Manifestările cutanate ale infecției includ omfalita, celulita, mastita și abcese subcutanate. Prezența pustulelor indică asupra infecției stafilococice, dar trebuie să fie diferențiată de erupțiile veziculare caracteristice infecției HSV. Pustuloza stafilococică are ca rezultat leziuni mai mari, pline de puroi, cu diametrul de 1 mm și deseori localizate în jurul ombilicului, în timp ce infecția cu HSV apare adesea sub formă de vezicule minuscule în grupuri, adesea pe scalp. Prezența papulelor mici, de culoare roză, sugerează infecția cu *L. monocytogenes*. Leziunile mucocutanate sunt caracteristice infecției cu *Candida* spp. Peteșiile și purpura pot fi rezultatul unei infecții virale sau bacteriene sistemice.

#### **Omfalita**

Omfalita este o infecție neonatală care rezultă din îngrijirea deficitară a cordonului ombilical și continuă să fie o problemă în special în țările în curs de dezvoltare. Bontul ombilical este colonizat de bacterii din tractul genital matern și din mediu. Țesutul necrotic al cordonului ombilical este un mediu excelent pentru creșterea bacteriilor. Omfalita poate rămâne o infecție localizată sau se poate răspândi pe perețele abdominal, peritoneu, vasele ombilicale sau portale și ficat. Celulita abdominală sau fasciita necrotizantă, cu sepsis asociat

și o rată mare de mortalitate, se poate dezvolta la nou-născuții cu omfalită. Diagnosticul și tratamentul prompt sunt necesare pentru a evita complicațiile grave. *Staphylococcus aureus* și microorganisme gram-negative sunt agenți patogeni frecvent implicați.

### **Tetanosul neonatal**

Tetanosul neonatal rămâne o infecție gravă în țările cu resurse limitate, care rezultă din nașterea nesterilă și îngrijirea precară a cordonului ombilical la un copil născut la o mamă care nu a fost imunizată împotriva tetanosului. Definiția cazului de supraveghere a tetanosului neonatal necesită observarea capacității unui nou-născut de a suga la naștere și în primele zile de viață, urmată de incapacitatea de a suga. Tetanosul neonatal apare de obicei la 5-7 zile de la naștere (în intervalul 3-24 de zile) și se manifestă prin dificultăți de înghițire, spasme, rigiditate, convulsii și deces. Bronhopneumonia, probabil rezultată din aspirație, este o complicație frecventă și o cauză de deces. Tetanosul neonatal poate fi prevenit prin imunizarea mamelor înaintea sarcinii sau în timpul acesteia și prin asigurarea unei nașteri curate, cu secționarea sterilă a cordonului ombilical și îngrijirea corespunzătoare a cordonului după naștere.

### **Datele investigațiilor de laborator**

Anamneza maternă și semnele clinice ale nou-născutului trebuie să ghideze investigațiile cu scop de diagnostic. În plus, semnele unei infecții sistemice la nou-născuți pot fi dezvăluite, astfel încât investigațiile de laborator joacă un rol deosebit de important în diagnostic. Culturile și numărul de celule sunt obținute din sânge și urină. LCR trebuie analizat prin colorația Gram, cu efectuarea culturii de rutină, cu evaluarea numărului de celule și concentrațiilor de proteină și glucoză. Sângele și LCR se recoltează pentru testarea HSV.

### **Screeningul pozitiv pentru sepsis neonatal:**

- leucopenie/leucocitoză  $<5000 >20\ 000$ ;
- raportul N/segmentate  $>0,25$ ;
- PCR  $>10\ \text{mg/l}$  sau  $1\ \text{mg/dl}$ ;
- NAN  $<5000\ \text{mm}^3$  sau în cifre absolute  $<1750\ \text{mm}^3$ ;
- trombocite  $<200\ 000$ .

Cu excepția analizelor de cultură și a testelor patogene direcționate, niciun test de laborator nu este absolut de încredere pentru diagnosticul infecției invazive la nou-născut. Hemoleucograma poate demonstra un număr crescut sau scăzut de leucocite, adesea cu o deviere către forme mai imature. Trombocitopenia poate fi observată în infecții bacteriene sau virale sistemice. Poate fi identificată hiponatremia, acidoza și alte modificări electrolitice. Hiperbilirubinemia este nespecifică, dar poate fi un semn al infecției sistemice. Transaminazele serice crescute pot fi un indiciu al infecției cu HSV sistemic sau enterovirus. Au fost cercetați diverși biomarkeri serici

pentru capacitatea lor de a identifica nou-născuții cu infecție bacteriană gravă. Un raport al neutrofilelor imature și totale (raport I/T)  $\geq 0,2$  are cea mai bună sensibilitate din indicii neutrofilelor în precizarea sepsisului neonatal. După perioada neonatală, proteina C-reactivă serică (PCR) și procalcitonina au demonstrat sensibilitate și specificitate rezonabilă pentru sepsis. PCR poate fi monitorizată la nou-născuți pentru a evalua răspunsul la terapie. Valoarea lor în diagnosticul inițial de sepsis în perioada neonatală nu a fost încă clarificată, la fel ca și valoarea acestor biomarkeri în determinarea duratei optime a terapiei empirice la nou-născuții cu culturi negative.

Citokinele (atât citokinele proinflamatorii, cum ar fi interleukina IL-6, cât și factorul de necroză tumorală și citokinele antiinflamatorii, cum ar fi IL-4 și IL-10), chemokinele și alți biomarkeri sunt elevați la nou-născuții infectați. Creșterea amiloidului seric A și a antigenului CD64 de suprafață celulară au, de asemenea, o sensibilitate ridicată pentru identificarea nou-născuților cu sepsis. Radiografia toracică nu este, în general, indicată nou-născuților fără semne de infecție respiratorie. În continuare sunt prezentate caracteristicile clinice și parametrii de laborator utili în diagnosticul infecției sau al sepsisului neonatal.

### **Abordarea terapeutică a sepsisului neonatal**

În absența semnelor specifice de infecție focală, tratamentul infecției presupuse la nou-născut este adesea empiric și inițiat în bază de febră sau hipotermie, alimentație deficitară sau episoade de apnee. Antibioticele sunt alese pentru a acoperi organismele care provoacă în mod obișnuit sepsis neonatal, inclusiv SGB, organisme gram-negative, *Listeria* și *Enterococcus*. Deoarece ultimele 2 organisme sunt rezistente intrinsec la cefalosporine, ampicilina este în general inclusă în tratamentul empiric la nou-născuții cu infecție neonatală presupusă.

### **Puncte de reper în antibioticoterapie:**

- Tratamentul inițiat precoce reduce mortalitatea cauzată de sepsis neonatal → inițierea tratamentului la suspectarea sepsisului (de ex. Ampicilină + Gentamicină); întreruperea tratamentului la 48 de ore dacă hemocultura și parametrii de laborator rămân negativi.
- Trebuie identificați agenții patogeni izolați din hemoculturi, cu scopul de a iniția un tratament empiric pentru sepsisul nosocomial (Vancomicină + Gentamicină).
- Schimbarea antibioticului conform antibiogramei → se va folosi antibioticul cu spectrul cel mai îngust.
- Cură de tratament scurtă → 5 zile pentru culturile negative, 5-7 zile pentru sepsisul CoNS (Coagulase Negative *Staphylococcus*), prelungită pentru culturile gram-negative.
- Întreruperea antibioticului în cazul culturilor negative sau indicilor de laborator negativi după 48 de ore.

Un regim empiric pentru tratamentul sepsisului cu debut precoce la un copil cu prematuritate târzie sau la termen este ampicilina 150 mg/kg/doză intravenos (IV) la fiecare 12 ore și gentamicina 4 mg/kg/doză IV la fiecare 24 de ore. Acesta a fost mult timp un regim standard pentru sepsisul cu debut precoce și oferă acoperire pentru cele mai răspândite organisme, predominant SGB și gram-negative. Ampicilina plus cefotaxim (dacă este disponibil) sau cefepim pot fi utilizate dacă pacientul se prezintă cu infecție după externarea din maternitate sau când este suspectată infecția cu *E. coli* rezistentă la ampicilină. Ceftriaxon poate fi utilizat dacă copiii au vârste postconcepție  $\geq 41$  săptămâni; poate fi utilizat la copii născuți la termen dacă nu primesc calciu intravenos sau nu au hiperbilirubinemie.

Există îngrijorarea că acest regim poate fi asociat cu rate mai mari de mortalitate la pacienții din terapie intensivă neonatală în comparație cu ampicilina și gentamicina. Modificările regimului standard pot fi adecvate în anumite circumstanțe, cum ar fi infecția suspectată cu *S. aureus*, caz în care vancomicina poate înlocui ampicilina și în medii în care infecțiile cu bacterii rezistente la antibiotice sunt predominante.

Infecția cu virusul Herpes simplex se poate prezenta fără semne cutanate, în absența antecedentelor materne de infecție și la mamele care primesc terapie antivirală supresivă. Prin urmare, administrarea tratamentului antiviral nou-născutului bolnav necesită un indice ridicat de suspiciune pentru infecția

cu HSV. Se obțin mostre din erupții, sânge și LCR pentru cultura HSV sau PCR, iar aciclovirul empiric este adesea recomandat în timp ce rezultatele acestor investigații sunt așteptate. Infecția sistemică cauzată de *Candida* spp. este un motiv de îngrijorare la nou-născuții spitalizați, în special la nou-născuții cu masă extrem de mică la naștere cu catetere venoase cu acces central și administrare anterioară de antibiotice.

În general, terapia empirică pentru infecția fungică nu este recomandată decât dacă pacientul nu răspunde la terapia cu antibiotice cu spectru larg. Terapia definitivă se bazează pe identificarea și sensibilitatea organismului identificat. În aproape toate circumstanțele este ales antibioticul cu activitate împotriva organismului. Durata terapiei depinde de organism și de locul infectării. La nou-născuții cu sepsis demonstrat de cultură, durata obișnuită a terapiei este de 10 zile. Se pot justifica perioade mai lungi de tratament, dacă se identifică un focar specific al infecției (de exemplu, meningită, osteomieliță, artrită septică). Terapia antimicrobiană trebuie modificată în baza profilului de susceptibilitate al agentului patogen izolat. La nou-născuții cu o cultură sangvină negativă, dar cu o stare clinică ce persistă în ceea ce privește o infecție sistemică, antibioterapia poate fi extinsă până la un total de 5 până la 10 zile. Sepsisul este puțin probabil la acești nou-născuți dacă ei au o stare clinică satisfăcătoare și cultura de sânge este sterilă la 48 de ore. Terapia empirică cu antibiotice trebuie întreruptă după 48 de ore la acești nou-născuți.

**Tabelul 41. Managementul terapeutic al sepsisului neonatal.**

Patologie	Tratament	Considerații suplimentare
Tratament empiric Sepsis precoce	Ampicilină + aminoglicozide: a 7-a zi – bacteremie, a 14-a zi SGB/meningită necomplicată, a 21-a zi infecții complicate (osteomieliță).	Se recomandă cefalosporine de generația a III-a sau carbapenem pentru meningită. Terapia țintită spre agentul patogen. Întreruperea tratamentului dacă agentul patogen nu este izolat!
Sepsis cu debut tardiv	Vancomicină + aminoglicozide: durata în funcție de agentul patogen.	Vancomicina poate fi înlocuită, luând în considerare datele epidemiologice locale și clinice. Regimul bazat pe aminoglicozide, preferat față de cefalosporine, reduce riscul de dezvoltare a rezistenței. Întreruperea tratamentului dacă agentul patogen nu este izolat!



Strategii non-antimicrobiene		
G-CSF recombinant ( <i>recombinant human granulocyte colony-stimulating factor</i> ) GM-CSF recombinant ( <i>recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i> ) IVIG (imunoglobulină intravenoasă)	Sporește numărul și funcția neutrofilelor, nu sporește supraviețuirea administrat ca terapie.  Augmentează citotoxicitatea dependentă de anticorpi celulari și îmbunătățește funcția neutrofilelor.	Dovezi insuficiente pentru a susține utilizarea clinică a G-CSF sau GM-CSF fie ca tratament, fie ca profilaxie pentru a preveni infecțiile sistemice. Nu există dovezi că IVIG (administrarea intravenoasă a Ig) reduce moartea cauzată de sepsisul neonatal
<b>Strategii de prevenire</b> IAP ( <i>intrapartum antibiotic prophylaxis</i> ) – profilaxia intrapartum cu antibiotice Profilaxia cu fluconazol Supliment de BLF ( <i>bovine lactoferrin</i> )	Administrarea penG sau ampicilinei 4 ore înainte de naștere. Administrarea la prematurii ce prezintă risc înalt (<1500 g, <28 săptămâni). BLF este o glicoproteină din laptele matern cu rol în răspunsul imun primar.	Reduce cu succes rata sepsisului cu debut precoce datorată SGB. Fără efect în caz de sepsis cu debut tardiv- SGB. Cel mai benefic în RTI NN cu rate înalte de candidoză sistemică.  Suplimentul cu BLF reduce incidența sepsisului cu debut tardiv la nou-născuții cu masa foarte mică la naștere.

### Profilaxia infecțiilor neonatale

Managementul agresiv al corioamniotitei materne suspectate cu antibioterapie în timpul travaliului, împreună cu nașterea rapidă, reduce riscul de sepsis neonatal cu debut precoce. Transmiterea verticală a SGB a fost redusă semnificativ prin chimioprofilaxia selectivă intrapartum. În prezent, sunt studiate o serie de potențiale vaccinuri contra SGB. Infecția neonatală cu Chlamydia poate fi prevenită prin identificarea și tratamentul gravidelor infectate. Transmiterea HIV de la mamă la copil este redusă semnificativ prin terapia antiretrovirală maternă în timpul sarcinii, travaliului și nașterii, prin efectuarea operației cezariene înainte de ruperea membranelor amniotice și prin tratamentul antiretroviral administrat nou-născutului după naștere. Prevenirea infecțiilor congenitale și perinatale se concentrează predominant pe sănătatea mamei. Se recomandă **următoarele teste de screening și tratament**, după caz:

1. Tuturor femeilor însărcinate trebuie să li se ofere testare voluntară și confidențială a HIV la prima vizită prenatală, cât mai devreme în sarcină. Screeningul HIV ar trebui să facă parte din testarea prenatală de rutină, cu excepția cazului în care mama refuză testarea (excluderea screeningului). Pentru femeile cu risc sporit de infecție în timpul sarcinii (parteneri sexuali multipli sau infecții cu transmitere sexuală în timpul sarcinii, consumul de droguri intravenoase, parteneri infectați cu HIV) se recomandă testarea repetată în al treilea trimestru de sarcină. Screeningul rapid al HIV este indicat pentru orice femeie care se prezintă la muncă cu un statut HIV nedocumentat, dacă nu refuză testarea.

2. La prima vizită prenatală trebuie efectuat un test serologic pentru sifilis la toate femeile însărcinate. Recomandările de repetare la începutul celui de-al treilea trimestru și din nou la naștere se aplică femeilor la care rezultatele testului în primul trimestru au fost pozitive și pentru cele cu risc sporit de infecție în timpul sarcinii. Bebelușii nu ar trebui externați din spital decât dacă statutul de sifilis al mamei a fost determinat cel puțin o dată în timpul sarcinii și de preferință din nou la naștere.

3. Testul serologic pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) trebuie efectuat la prima vizită prenatală, chiar dacă femeia a fost anterior vaccinată sau testată. Femeile care nu au fost examinate prenatal, cele care prezintă un risc ridicat de infecție (parteneri sexuali multipli, consum de droguri intravenoase, partener sexual HBsAg-positiv) și cele cu hepatită clinică ar trebui testate în momentul nașterii.

4. La prima vizită prenatală trebuie efectuată o cultură genitală maternă pentru *C. trachomatis*. Femeile tinere (<25 de ani) și cele cu risc crescut de infecție (parteneri noi sau multipli în timpul sarcinii) ar trebui să fie testate în timpul celui de-al treilea trimestru.

5. La prima vizită prenatală trebuie efectuată o cultură maternă pentru *Neisseria gonorrhoeae*. Gravidele cu risc sporit de infecție trebuie reexamineate în al treilea trimestru.

6. Toate femeile însărcinate cu risc sporit de infecție cu hepatită C (administrare intravenoasă de droguri, transfuzie de sânge sau transplant de organe înainte de 1992) trebuie examinate pentru anticorpi împotriva hepatitei C la prima vizită prenatală.

7. Deși testarea de rutină pentru vaginoza bacteriană în sarcină nu este recomandată, pentru femeile asimptomatice cu risc sporit de naștere prematură, se poate lua în considerare testarea. Femeile simptomatice trebuie testate și tratate.

8. Se recomandă screeningul universal pentru colonizarea SGB rectovaginală a tuturor femeilor însărcinate la 35-37 de săptămâni de gestație și o abordare bazată pe screening pentru profilaxia antibiotică selectivă intrapartum împotriva SGB.

### **Complicațiile sepsisului neonatal**

Complicațiile sepsisului neonatal pot include enterocolita ulcero-necrotică, osteoartrită, reacții adverse la medicamentele utilizate în tratament, inclusiv antimicrobiene, edem cerebral acut, sindrom de decorticare cerebrală, paralizie cerebrală, dar și deces.

În urma suportării sepsisului neonatal de orice geneză, un copil poate fi afectat de sechelele maladiei, precum îmbolnăviri frecvente, sechele poliorganice morfologice și funcționale, precum și retard psiho-verbal.

Prin urmare, în managementul unui copil nou-născut cu risc pentru dezvoltarea sepsisului neonatal trebuie luate în considerație și aplicate următoarele puncte de reper:

- Pacienții care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare trebuie spitalizați;
- Pacienții care prezintă cel puțin 2 criterii de spitalizare în RTI trebuie spitalizați în serviciul de terapie intensivă;
- Diagnosticul de sepsis neonatal se stabilește în baza anamnezei, examenului clinic, investigațiilor de laborator, paraclinice și imagistice;
- Pacientul cu sepsis trebuie să beneficieze fără întârziere de tratament antimicrobian specific;
- Investigațiile nu trebuie să fie o cauză a întârzierii tratamentului;
- Toți copiii din grupul de risc necesită supraveghere continuă.

# Patologia aparatului respirator

## PARTICULARITĂȚI ALE SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPIL

### Dezvoltarea embriologică a sistemului respirator

Cunoașterea etapelor dezvoltării sistemului respirator este critică pentru o evaluare respiratorie corectă în copilăria precoce, în special la un nou-născut prematur. Aceste informații, de comun cu cunoașterea particularităților anatomiei și fiziologiei respiratorii la diferite vârste ale copilăriei, vor permite o interpretare corectă a simptomelor și semnelor pulmonare.

Dezvoltarea plămânului începe *in utero* la sfârșitul săptămânii 3 – începutul săptămânii 4 de gestație și se realizează în cinci etape (figura 1):

- embrionară (4-7 săptămâni de gestație),
- pseudoglandulară (5-16 săptămâni de gestație),
- canaliculară (16-26 săptămâni de gestație),
- saculară (24-38 săptămâni de gestație),
- alveolară (săptămâna 38 de gestație - postnatal).

Consecutivitatea perioadelor este mai importantă decât durata actuală a acestora, care este variabilă atât în dezvoltare, cât și în literatura existentă.

În *faza embrionară*, primordiul sistemului respirator este reprezentat de diverticulul respirator apărut pe peretele ventral al intestinului anterior.

Crestele laterale (crestele esotraheale) care apar între diverticulul respirator și intestinul anterior, fuzionează pe linia mediană și formează septul esotraheal care împarte intestinul anterior în partea dorsală, viitorul esofag, și partea ventrală, mugurele traheo-bronșic. Primordiul respirator comunică cu faringele prin orificiul laringian.

În plămân se regăsesc structuri care derivă din endoteliu și din mezoteliu. Astfel, din endoteliu vor descinde epiteliul și glandele traheei, bronhiilor, alveolelor, iar din mezoteliu (splanhnopleura care înconjoară intestinul anterior) – cartilajele căilor aeriene, fibrele musculare netede, vasele sangvine și limfatice, țesutul interstițial.

În momentul în care se separă de intestinul anterior, primordiul respirator este format dintr-o structură mediană, traheea și doi muguri bronșici. La începutul săptămânii a 5-a de gestație, mugurele bronșic drept de împarte în 3 bronhii lobare, iar cel stâng, în 2 bronhii lobare (mugurii lobilor pulmonari). Mugurii bronșici se dezvoltă în direcție caudală și laterală și se înfundă în pereții canalelor pleuro-peritoneale pe care le deprimă.

În cursul săptămânii a 6-a de dezvoltare intrauterină, după a 4-a ramificare, se formează 10 bronhii terțiare pentru segmentele bronho-pulmonare (figura 2).

Pe durata *etapei pseudoglandulare* se produce ramificarea mugurelui pulmonar (14 generații) cu defirențierea traheei, bronhiilor și bronhiolelor. Fiecare segment bronhopulmonar va deveni o porțiune specifică a plămânului, purtând propria bronhie terțiară și ramuri ale arterelor bronșice și pulmonare.

În această etapă, întrucât nu există alveole, nu este realizat schimbul de gaze, iar plămânii nu sunt capabili să oxigeneze sângele. Cu toate acestea, plămânii sunt un țesut activ în dezvoltare metabolică și pentru a preveni hipoxia plămânilor fetalii, prin *ductus arteriosus* sângele trece direct din artera pulmonară în arcul aortic.

În această etapă epiteliul de suprafață se diferențiază în direcție proximo-distală cu formarea de celule noi: ciliate, secretorii și neuroendocrine.

Începând cu a 10-a săptămână de dezvoltare intrauterină pot fi identificate primele mișcări ale cililor de la polul apical al celulelor ciliate, ritmul acestora fiind aproape de cel normal la adult: 10 mișcări/secundă. În țesutul mezenchimatous începe diferențierea celulelor musculare netede.

*Etapa caniculară* corespunde edificării acinului pulmonar prin formarea bronhiolilor respiratorii și a primilor

saci alveolari. Cu toate acestea, difuzia de gaze este încă absentă, astfel încât plămânii nu sunt funcționali. Prin urmare, prognosticul pentru marea majoritate a nou-născuților în această etapă nu este foarte bun. Doar către săptămânile de gestație 22-24, membrana alveolocapilară este gata să inițieze schimbul de gaze, iar alveolele primitive inițiază sinteza de surfactant.

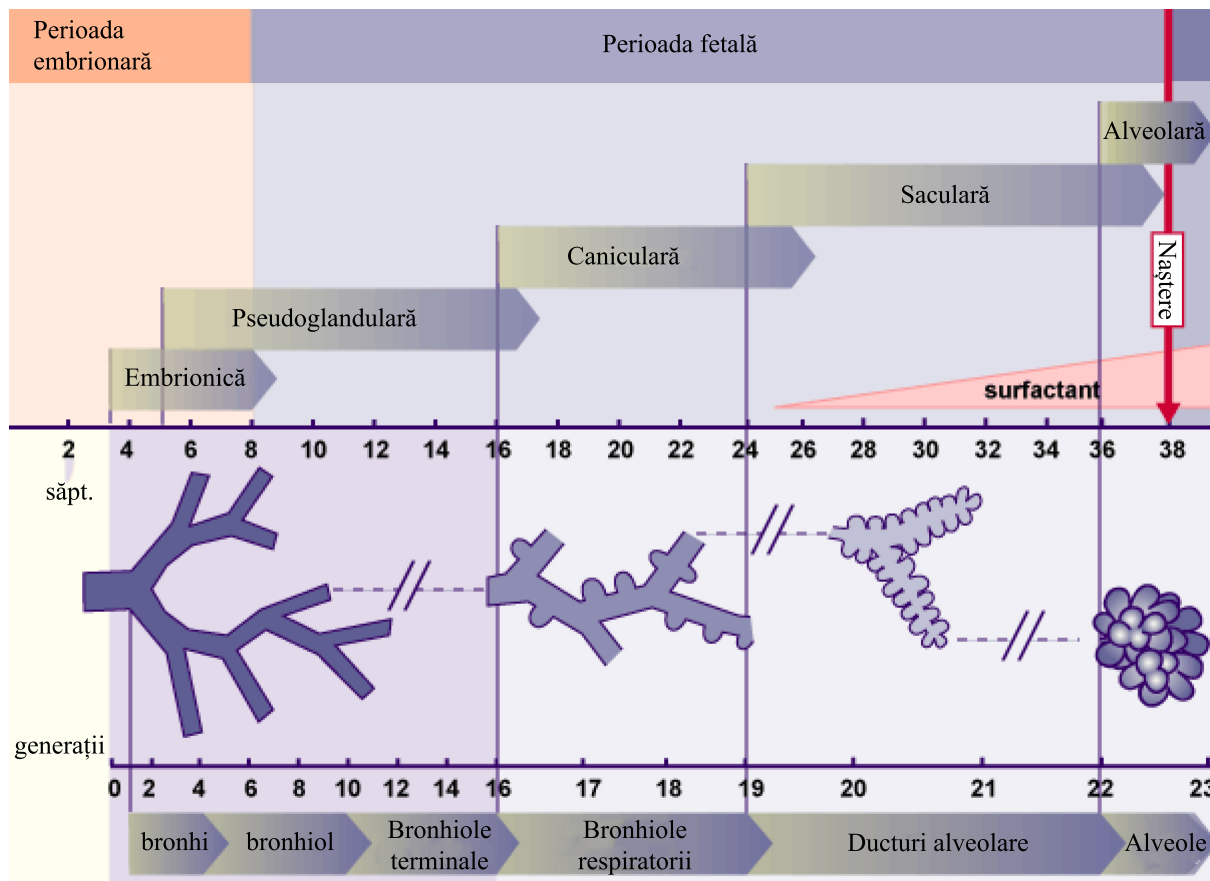


Fig. 1. Stadiile dezvoltării plămânului.

La aproximativ 25 de săptămâni, numărul de generații bronșice cu cartilaj este similar cu plămânul adult.

Aceasta este, de asemenea, perioada de extindere a patului capilar. În mezenchimul care înconjoară bronhiolile respiratorii, încep să se dezvolte vasele care vor asigura vascularizarea bronho-pulmonară.

*Etapa saculară* marchează debutul maturării funcționale a arborelui respirator. Celulele cubice, care tapetau extremitățile distale ale arborelui bronșic, se aplatizează și realizează un contact intim cu endoteliul capilarelor sangvine și al celor limfatice. Grosimea țesutului interstițial scade și bariera dintre sacii alveolari și zona vasculară se reduce.

Începând cu săptămâna a 26-a de viață intrauterină în alveole se disting două tipuri de celule:

- pneumocite tip I – celulele epiteliale scuamoase simple, care constituie 90% din celulele ce tapetează alveolele,
- pneumocite tip II – celule cuboide (10%) ce sunt responsabile pentru producerea surfactantului.

Numărul pneumocitelor tip I și II crește, iar din săptămâna a 32-a de creștere intrauterină, începe secreția intensă a surfactantului în pneumocitele tip II. Începând cu această etapă, difuzia gazelor este posibilă în caz de naștere prematură datorită secreției surfactantului și unei bariere alveolocapilare subțiri.

Maturizarea și extinderea alveolelor are loc în *perioada alveolară* și persistă pe durata primei copilării.

Crește suprafața de schimb datorită procesului de alveolizare: diviziunile celulare antrenează creșterea volumului și

numărului alveolelor (în special, numărul alveolelor determină suprafața de schimb). Înainte de naștere nu există alveole mature.

Maturarea postnatală este foarte importantă, deoarece la naștere plămânul conține 1/8 din numărul definitiv de

alveole. Diviziunile bronșice și alveolizarea sunt complete către vârsta de aproximativ 8-10 ani, când și bariera alveolo-capilară este matură.

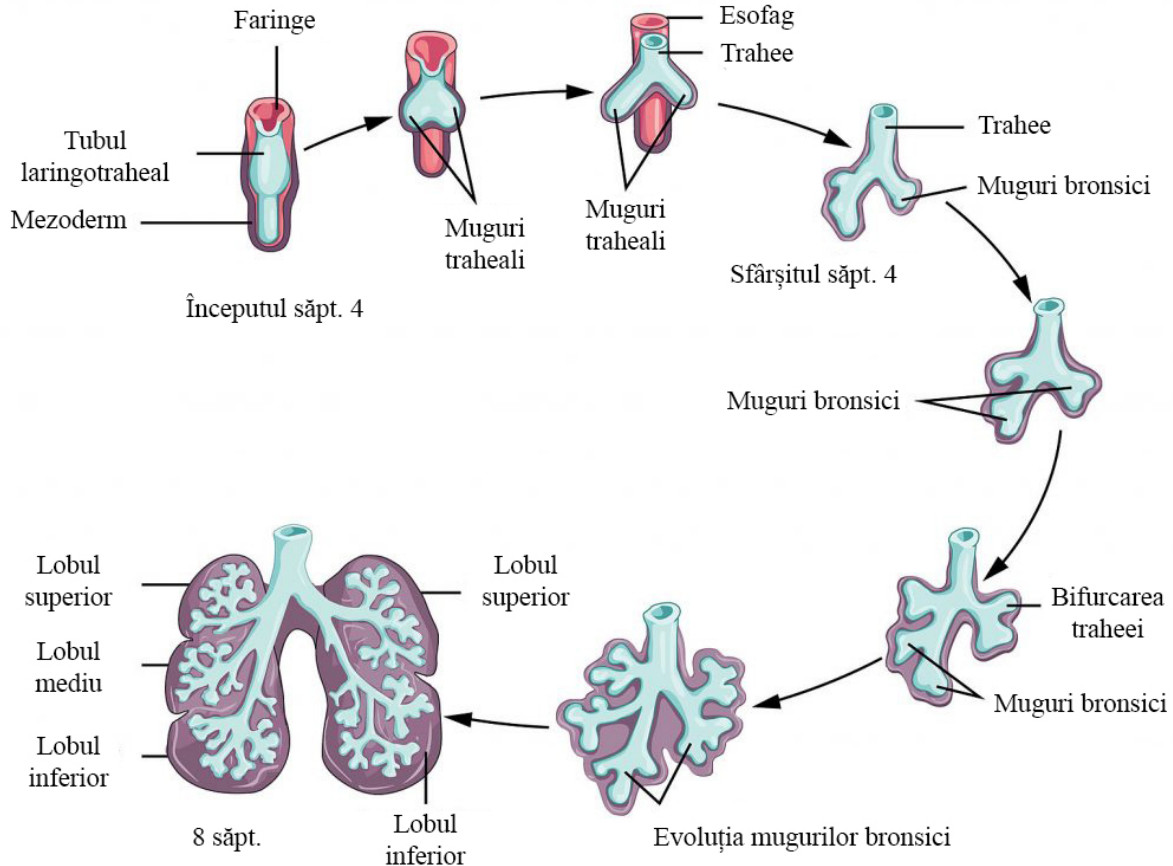


Fig. 2. Perioada embrionară a dezvoltării pulmonare.

### Surfactantul

Surfactantul este un fluid lipoproteic bogat în fosfolipide care intră în compoziția lichidului pulmonar, având rol de a reduce tensiunea superficială a lichidului de pe suprafața membranei alveolare. Surfactantul este sintetizat de pneumocitele tip II începând din a 20-a săptămână de gestație, dar rămâne intracelular înainte de a fi secretat în a 32-a săptămână.

#### Compoziția surfactantului

- 10-15% proteine
- 85-90% fosfolipide
  - fosfatidilcholina (lecitina)
  - fosfatidilglicerol
  - sfingomielină

Fosfolipidele nu sunt sintetizate în cantitate suficientă decât puțin înainte de naștere.

Proteinele surfactantului au un rol fiziologic major:

- SP-A și SP-D fac parte din grupul proteinelor collagen-like și au o structură asemănătoare lectinelor, sunt solubile în apă și controlează metabolismul surfactantului în pneumocitele tip II;
- SP-A este în cantitate mai mare și este un marker al maturității pulmonare; prezența acestuia în lichidul amniotic este un semn că plămânul este funcțional;
- SP-B și SP-D sunt lipoproteine hidrofobe și au rol în proprietățile tensio-active ale surfactantului.

#### Structura aparatului respirator

Organele respiratorii superioare sunt nasul, faringele și laringele. Organele respiratorii inferioare includ traheea, arborele bronșic cu bronhiile mari și mici, bronhiole, iar parenchimul pulmonar este format din alveole și interstițiu.

Organizarea structurală a sistemului bronhopulmonar: 3 lobi în pulmonul drept (superior, mediu, inferior) și 2 lobi în lobul stâng (superior, inferior). Acinul pulmonar reprezintă unitatea morfo-funcțională a plămânului care, din punct de vedere anatomic, este regiunea deservită de o singură bronhiolă terminală, din care derivă 2-3 generații de bronhiole respiratorii. Totalitatea acinilor pulmonari formează parenchimul pulmonar, la nivelul căruia au loc schimburile de gaze.

### Structura histologică

*Tunica epitelială* a arborelui bronșic este formată din celule bazale, care asigură regenerarea epitelului bronșic. Epiteliocitele cilindrice prevăzute cu structuri ciliate la polul apical asigură *clearance*-ul mucociliar al arborelui bronșic, epurarea de particulele inhalate, germeni, care se sedimentează în stratul de mucus de la suprafața epitelului. Secrețiile bronșice sunt produse de celulele caliciforme din stratul epitelial bronșic, dar și glande bronșice din stratul submucos al pereților bronșici. Celulele argirofile posedă activitate chemică, iar celulele Klara produc enzime oxidative cu importanță pentru procesele de neutralizare a microorganismelor, virusurilor.

*Submucoasa* sistemului respirator bronșic este formată din țesut conjunctiv, fibre elastice.

*Tunica musculară* este importantă pentru fenomenele de bronhoobstrucție și bronhodilatate, iar structurile fibrocartilaginoase asigură carcasul și starea funcțională a permeabilității arborelui bronșic.

*Țesutul pulmonar* este format din alveole – unitatea structurală a pulmonului. Sistemul vascular pulmonar este structurat din 2 componente: circuitul mic din vasele pulmonare, care asigură schimbul de gaze, și circuitul mare format din vasele bronșice, care asigură nutriția sistemului bronhopulmonar.

*Sistemul limfatic* al pulmonilor are o rețea limfatică peribronșică, subpleurală și ganglioni limfatici intrapulmonari, hilari, traheobronșici, care comunică cu trunchiul limfatic mediastinal.

### Particularitățile anatomo-fiziologice ale sistemului respirator la copil

Imaturitatea structurală a sistemului respirator caracterizează toate etapele copilăriei, cea mai exprimată fiind perioada nou-născutului, sugarului. Imaturitatea structurilor pulmonare este o stare tranzitorie, obișnuită pentru organismul copilului în creștere, dar care determină particularități de fiziologie și patologie a sistemului bronhopulmonar.

#### Cavitatea nazală

Piramida nazală este mică fiind formată preponderent din structuri cartilaginoase. Cavitatea nazală este îngustă, iar meaturile nazale nedezvoltate (circa 1mm). Meatul

nazal inferior lipsește, dezvoltându-se către vârsta de 4 ani. Mucoasa este foarte fină, ușor lezabilă, deși până la vârsta de un an hemoragiile nazale sunt foarte rare, datorită hipodezvoltării părții pietroase și a țesutului nazal submucos. Aceste elemente ating maturitatea structurală către vârsta de 8-9 ani.

Sinusurile paranasale încep să se dezvolte în perioada intrauterină. Astfel, sinusul maxilar, radiologic, este vizualizat de la vârsta de 3 luni, dar cel mai intens acesta se dezvoltă de la 2-7 ani, fapt care exclude posibilitatea sinuzitelor maxilare la preșcolari. Sinusul frontal se dezvoltă după vârsta de 7 ani, maturitatea completă fiind notată către 15-20 de ani. Din acest motiv sinuzitele frontale nu sunt patologii pediatrice. Sinusul sfenoidal se dezvoltă lent până la vârsta de 7 ani, dar structura anatomică este completă doar către 15 ani.

Respirația nazală la copilul mic întâlnește o rezistență mai mare din partea căilor respiratorii, drept rezultat aceasta devenind mai profundă.

Rolul cavității nazale și al sinusurilor paranasale constă în curățarea, încălzirea și umidificarea aerului, care la copilul preșcolar este imatur.

*Faringele* la copii este mic și îngust. Structura limfatică localizată la intrarea în faringe (inelul Waldeyer) este format din cele două amigdale palatine, amigdala linguală (țesut limfatic la baza limbii), vegetațiile adenoide (amigdala rinofaringiană) și țesutul limfatic de la nivelul peretelui posterior faringian. Inelul Waldeyer are rol de protecție contra infecțiilor în perioada copilăriei și după vârsta de 10-11 ani scade spontan în volum. Absența amigdaleor palatine în primul an de viață nu permite localizarea procesului inflamator în căile respiratorii superioare. Un alt factor favorizant al diseminării rapide a inflamației către arborele bronșic este vascularizarea bogată a mucoasei și submucoasei faringelui.

*Laringele* la copii este situat mai anterior și mai superior (se proiectează C2-C4), are formă de pâlnie, cartilajul este flasc, iar coardele vocale sunt mici și scurte. Laringele unește căile respiratorii superioare cu cele inferioare și la acest nivel este locul cel mai îngust al conductului respirator (glota), fapt care predispune copiii către obstrucție manifestată prin stridor (figura 3).

Epiglota este o structură în formă de omega atașată la marginea posterioară a cartilajului tiroidian de către ligamentul tiroepiglotic. Epiglota la sugar este mai îngustă, flască și poziționată mai orizontal decât la adult.

Mucoasa laringelui este fină, cu o rețea de vase sangvine și limfatice bogată, cu țesut elastic insuficient dezvoltat.

*Traheea* este practic formată către momentul nașterii, dar este mai scurtă și ușor de comprimat datorită structurii imature a cartilajului. Traheea se bifurcă în bronhia dreaptă

sub un unghi obtuz larg (localizarea de predilecție a corpurilor străine).

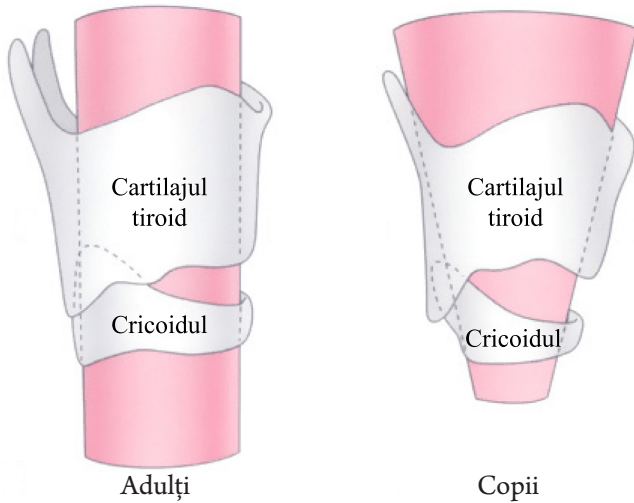


Fig. 3. Structura laringelui la copii și la adulți.

Bronhiile la copii sunt mai mici în diametru, mai puțin rigide și mai predispuse către fenomene obstructive severe, puțin receptivă la medicația bronhodilatatoare. Lumenul bronhiilor se dublează la vârsta de 2 ani, se triplează – la 4 și crește de 5 ori către 18 ani.

Rezistența la flux în căile aeriene periferice la copiii sub 5 ani este de patru ori mai înaltă decât la adulți, bronhiile de calibrul mediu fiind localizarea principală a rezistenței.

Rezistența la fluxul de aer în căile respiratorii periferice este invers proporțională cu raza lumenului la puterea a patra pentru fluxul laminar de aer. În cazul sugarului cu un diametru de 4 mm al bronhului de calibrul mediu, edemul mucoasei de doar 1 mm determină o reducere cu 75% a suprafeței secțiunii transversale a bronhului și o creștere de 16 de ori a rezistenței la fluxul de aer, comparativ cu o reducere de 44% a zonei transversale și o creștere de 3 ori a rezistenței la fluxul de aer la un adult cu edem similar (figura 4). Hidrofilitatea tisulară caracteristică organismului copilului este responsabilă de edemul inflamator pronunțat al arborelui bronșic.

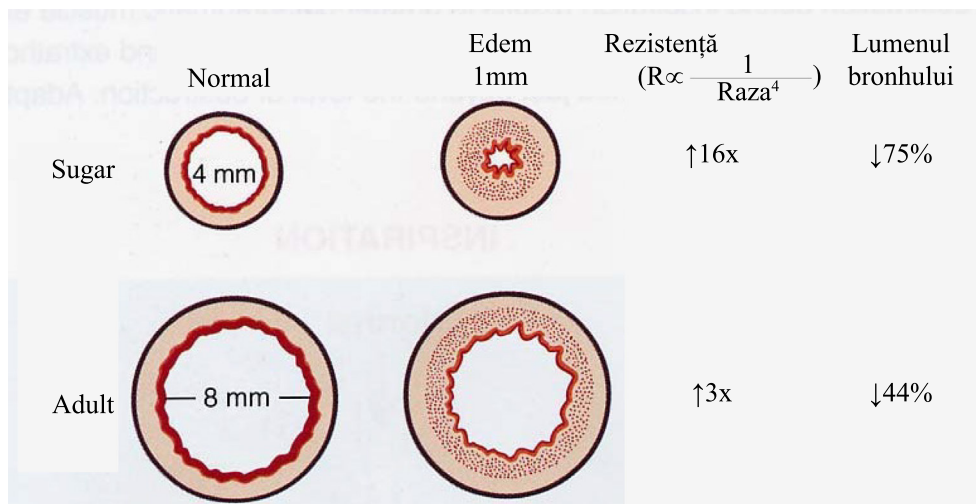


Fig. 4. Rezistența la flux în căile aeriene periferice la copii versus adulți.

Acest fapt predispune copiii cu infecții ale căilor respiratorii inferioare către obstrucții bronșice.

Plămânul nou-născutului este imatur. Alveolele cresc și se multiplică până la vârsta de 8-10 ani, iar sugarii și copiii mici prezintă o arie relativ mică pentru schimbul de gaze. Țesutul elastic insuficient explică frecvența înaltă a hiperinflației pulmonare în afecțiunile respiratorii la sugari. Raportul elastin/colagen la copii constituie  $\frac{1}{4}$ , comparativ cu  $\frac{1}{2}$  la adulți.

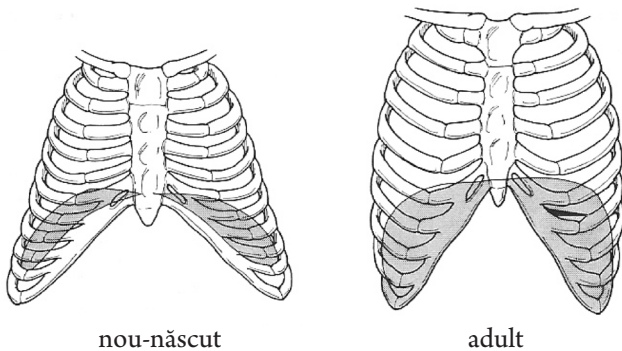
Ventilația colaterală prin porii Kohn și canalele Lambert este insuficient dezvoltată în primii ani de viață, fapt care predispune copilul mic către o incidență crescută a complicațiilor atelectazice în infecțiile respiratorii inferioare.

Imaturitatea funcțională a sistemului respirator se prezintă prin respirație frecventă și superficială. Astfel, la copilul nou-născut frecvența respiratorie este de 40-60 respirații/minut, la sugar 30-50 respirații/minut, la copilul mic 24-40 respirații/minut, la preșcolar 22-30 respirații/minut, în comparație cu 16-18 respirații/minut la adult. În cadrul patologiilor inflamatorii bronhopulmonare la copil frecvența respiratorie crește considerabil.

Cutia toracică a copiilor mici diferă prin formă și funcție. Structurile responsabile de menținerea formei sunt preponderent cartilaginease, coastele au o dispoziție mai orizontală, iar unghiul epigastric este obtuz (figura 5). Sistemul muscular al cutiei toracice la copil este imatur, fapt ce conduce

la o rigiditate micșorată a toracelui, ineficiența mecanicii respirației, o respirație superficială și accelerată, în special, pentru situațiile clinice cu procese inflamatorii ale sistemului pulmonar.

Totodată, organele abdominale sunt relativ mai mari. Capacitatea funcțională reziduală este mai mică comparativ cu volumul alveolar mare, ceea ce înseamnă că sugarii nu pot tolera perioade lungi de apnee și pot dezvolta rapid hipoxie.



**Fig. 5.** Cutia toracică a nou-născutului versus cea a unui adult.

### Funcțiile aparatului respirator

#### Funcția respiratorie

Respirația este o funcție vitală a organismului uman, care se desfășoară continuu și ciclic și are rolul de a asigura schimbul bidirecțional de gaze dintre organism și aerul din atmosferă. Prin respirație este adus  $O_2$  din mediul extern și acesta este furnizat celulelor, iar  $CO_2$  rezultat din metabolismul celular este eliminat în atmosferă. Se descriu două componente ale respirației:

- respirația externă, care reprezintă schimburile de gaze dintre plămâni și atmosferă;
- respirația internă sau tisulară, care se referă la utilizarea oxigenului în reacțiile de oxidoreducere de la nivel celular.

Respirația externă presupune desfășurarea a trei procese: ventilația, perfuzia și difuziunea.

#### Funcția de protecție

Căile aeriene superioare realizează funcțiile unui filtru nazofaringian, care contribuie la epurarea, curățarea aerului de particule gazoase, praf, microbi, precum și încălzirea, umezirea aerului inspirat.

Mecanismele de protecție nazofaringiene se produc prin complexul de factori nespecifici (macrofage, lizozimul) și factori imunologici – sistemul limfoid, inelul Waldeyer, IgA secretorie.

Funcția de protecție a pulmonilor de factorii agresivi exogeni este realizată prin *clearance*-ul mucociliar – un mecanism performant de captare a particulelor din aerul inspirat

și eliminare prin fenomene de epurare mecanică din arborele bronșic. Particulele și microorganismele incluse în mucusul de pe suprafața epitelului bronșic sunt ascensionate prin acțiunea coordonată a cililor până la faringele posterior, de unde sunt eliminate prin tuse cu expectorații sau înghițite.

Mecanismele reflexe – strănutul, tusea, bronhoconstricția sunt eficiente pentru eliminarea unor particule mai mari și a celor cu proprietăți iritante, care produc stimularea fizico-chimică a epitelului din orofaringe până în bronhii. Aceste reflexe sunt un răspuns prompt la agenți exogeni nocivi, prin care se reduce simțitor invazia microorganismelor, particulelor în profunzimea plămânilor.

Înalt performante sunt mecanismele celulare de protecție în sistemul bronhopulmonar, realizate prin *clearance*-ul fagocitar, proprietățile neutrofilelor polimorfonucleare de a fagocita microbi, virusuri. Macrofagele alveolare sunt prima linie de protecție celulară a sistemului pulmonar, care prin procese enzimatice și de fosforilare oxidativă realizează fagocitarea microorganismelor, particulelor străine. Neutrofilele polimorfonucleare se activează în cazul invaziei țesutului pulmonar de către microorganisme și sunt cele mai eficiente fagocite, au o activitate bactericidă superioară celei a macrofagelor, fagocitează un număr mai mare de germeni.

Mecanismele nonimune de protecție umorală sunt determinate de efectele specifice ale lizozimului, antiproteazelor ( $\alpha$ -1-antitripsina), fibronectinei. Lizozimul are proprietăți bactericide, reduce proprietățile de chemotaxis și de producere a radicalilor liberi ai neutrofilelor, inhibând procesele inflamatorii. Antiproteazele, prin neutralizarea proteazelor eliminate de neutrofile și macrofagele alveolare, previn leziunile tisulare induse de activitatea enzimatică. Fibronectina inhibă aderența și colonizarea microorganismelor pe celulele epiteliale ale bronhiilor.

Pulmonii sunt foarte bogați în țesut limfoid și limfocite T și B, care se implică în procesele antiinfecțioase la nivel pulmonar. Acestea prin mecanisme specifice imunologice asigură protecția sistemului bronhopulmonar de factorii infecțioși din ambianța copilului. Imunoglobulinele secretorii IgA din secrețiile bronșice reprezintă prima linie de protecție în procesele imunologice umorale locale contra microorganismelor, inhibă fixarea germenilor și virusurilor de celulele epiteliale, multiplicarea lor. IgM locală de la nivelul tractului respirator dispune de activitate opsonică mediată de complement și proprietăți bactericide. IgG se conține în concentrații mici în secrețiile bronșice, dar se implică prin efecte de opsonizare în eliminarea agenților infecțioși.

Imaturitatea mecanismelor de protecție locală și sistemică este o particularitate a organismului copilului în creștere. Factorii celulari cu proprietăți antiinfecțioase din căile



respiratorii (macrofagele alveolare, limfocitele) la copii sunt imaturi, iar stările de infectare aerogenă se realizează deseori în maladii bronhopulmonare. Imaturitatea sistemelor umorale (sIgA, lizozimul) din căile respiratorii predispune la infecții repetate, suprainfecții, complicații bronhopulmonare.

*Funcția antitoxică* a sistemului bronhopulmonar constă în eliminarea substanțelor volatile toxice din organismul copilului prin procesul de respirație.

*Funcțiile metabolice* pulmonare se referă la participarea structurilor pulmonare în metabolismul glucidic, lipoliză, lipogenează.

## SEMILOGIA APARATULUI RESPIRATOR LA COPIL

### Sindroame respiratorii

**Tusea** este un act reflector de protecție, care se declanșează prin stimularea receptorilor de iritație din tractul respirator. Tusea acută este definită ca având în cazul tusei o durată de până la 3-4 săptămâni. Tusea cronică are o durată mai mare de 4-8 săptămâni și impune programe speciale explorative pentru concretizarea diagnosticului etiologic.

### Caracteristicile tusei

Tusea uscată caracterizează debutul infecțiilor respiratorii acute și poate indica asupra unei tuse de etiologie alergică sau psihogenă. Tusea productivă, cu expectorații (la copiii mari) este un indiciu al infecțiilor căilor aeriene și se produce în bronșite, pneumonie. Tusea „metalică”, sonoră, dură se realizează în traheită, dar și în tusea noninfecțioasă, cum este tusea habituală, tusea psihogenă. Tuse de tip bizar, ca un claxon poate fi prezentă în tusea psihogenă. Laringita și laringotraheita acută debutează cu tuse „lătrătoare”, spasmotică, asociată cu modificarea vocii, răgușeală. Tusea paroxistică, tusea chintoasă caracterizează o tuse convulsivă, aspirație de corp străin traheobronșic, fibroza chistică, infecțiile bronhopulmonare atipice cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, care uneori determină și un caracter sacadat al tusei. Tusea intermitentă, productivă marchează procesele cronice bronhopulmonare, precum malformațiile bronhopulmonare, bronșiectaziile, astmul bronșic.

### Condițiile de apariție a tusei

Tusea indusă de efort fizic se produce la copiii cu astm bronșic, iar în bronșiectazii și fibroza chistică exercițiul fizic intensifică eliminarea secrețiilor bronșice din zonele bronșiectatice. Tusea la expuneri de poluanți atmosferici, polenuri, de prafuri, în tabagism (activ sau pasiv) certifică o hiperreactivitate respiratorie, care persistă în astmul bronșic, maladiile bronhoobstructive, polinoze respiratorii, rinită alergică, sinuzită alergică. Tusea care dispare în timpul

somnului caracterizează o tuse habituală, psihogenă sau poate fi o tuse de simulare (la copiii preșcolari, școlari). Tusea în poziție orizontală postprandial poate fi generată de regurgitarea alimentelor din stomac, refluxul gastroesofagian urmat de fenomenul de microaspirație.

### Timpul de producere a tusei

Tusea matinală cu expectorații relevă acumulări de secreții purulente în timpul nopții, când copilul este în poziție orizontală, iar trezirea și activitățile matinale provoacă o toaletă matinală la copiii cu bronșectazii, maladii bronho-pulmonare cronice. Tusea nocturnă spre dimineața prin somn, când domină aferențațiile nervoase ale *n. vagus*, este tipică pentru astmul bronșic. Tusea nocturnă productivă repetitivă este datorată acumulărilor de mucozități inflamatorii în sinuzita cronică. Insuficiența cardiacă cu stază pulmonară în malformațiile cardiace determină episoade repetate de tuse umedă în timpul somnului. Tusea la începutul somnului, postprandial în poziție orizontală este foarte relevantă pentru microaspirațiile din boala de reflux gastroesofagian. Tusea la primele deglutiții alimentare ale nou-născutului, ulterior în timpul alimentației, deseori asociate de crize de apnee, poate sugera diagnosticul de fistulă traheoesofagiană.

### Expectorația

Observații puțin obișnuite la copii, care frecvent nu ajung să-și elimine secrețiile din cavitatea bucală, sunt urmate de „înghițirea”, în mod obișnuit, a expectorației, în cazul în care aceasta este abundentă. În prezența unei tuse productive, se pot distinge trei tipuri de expectorație: seroasă, mucoasă și muco-purulentă. Examenul expectorației, aspectul și abundența, urmărită pe o curbă cotidiană, mirosul său sunt relevante pentru a urmări evoluția sub tratament a acestora.

**Stridorul** reprezintă obstrucția căilor aeriene superioare, caracterizată printr-un sunet aspru produs de turbulența fluxului de aer, care traversează un segment cu obstrucție parțială. Stridorul se realizează în faza de inspir a actului de respirație, rareori în ambele faze, se poate asocia cu dispnee. Modificarea vocii se asociază cu stridorul în obstrucțiile supraglotice, când vocea devine înăbușită, în obstrucția laringiană și subglotică vocea este modificată, răgușită, se asociază cu tusea lătrătoare, chinuitoare, în accese.

Importanța clinică a stridorului are valoare diagnostică pentru laringita acută, laringotraheită, laringita alergică (pseudocrupul), edemul laringean (angioedemul), epiglotită. Aspirația de corpi străini în căile aeriene superioare evoluează la etapa de penetrare cu stridor. Malformațiile laringiene, masele supraglotice, hipertrofia vegetațiilor adenoide, abcese și tumorile cu localizare periglotică provoacă tulburări obstructive, care au expresia clinică de stridor.

**Wheezing-ul** – respirația șuierătoare condiționată de bronhoobstrucția arborelui bronșic (parțială, localizată, difuză). Particularitățile anatomo-fiziologice ale copilului, care favorizează producerea wheezing-ului, sunt complianța crescută a traheii și bronhiilor mari (tulburări de conductibilitate), calibrul redus al căilor aeriene periferice (rezistența mărită la flux), insuficiența structurilor elastice pulmonare (diminuarea ventilației), ventilația colaterală redusă prin porii Kohn (formarea atelectaziilor), rigiditatea inadecvată a cutiei toracice și diafragma poziționat orizontal (efort respirator inefficient). Importanța clinică a wheezing-ului are un potențial diagnostic pentru diferite entități pediatrice (astm bronșic, infecții virale infecții bacteriene atipice, pneumonii de hipersensibilizare, sindromul de aspirație în căile aeriene, patologii cronice).

**Geamăt** – zgomot expirator datorat ocluziei parțiale a glotei care menține o presiune intratoracică pentru a se opune colapsului alveolar. Este un semn de luptă contra unei diminuări a complianței în cursul dispneei acute la copii.

**Hemoptizia** reprezintă eliminarea prin tuse a sângelui care provine din căile aeriene inferioare – laringo-traheo-bronșice sau spațiul alveolar. În hemoptizii sângele expectorat este spumos, aerat, roșu-aprins, necoagulat. Hemoptizia în cantități mici se prezintă cu șuvițe de sânge în spută, iar în hemoragiile pulmonare sângele se elimină în cantități mari (100-200 ml) cu expectorații de sânge roșu, aerat.

Cauzele hemoptiziilor sunt infecțiile cu localizare în sistemul respirator bronhopulmonar, pneumonia stafilococică, pneumococică (franc-lobară), destrucțiile pulmonare, abcesul pulmonar, pneumonia necrotizantă, tuberculoza pulmonară. Traumatismele pulmonare cu corpi străini în căile aeriene, traumatismele organelor cutiei toracice, de asemenea, pot prezenta hemoptizii, hemoragii pulmonare.

**Tahipneea** – accelerarea ritmului respirator, majorarea frecvenței respirației în comparație cu normativele de vârstă ale copilului. Accelerarea respirației la sugarul sub 2 luni mai mult de 60 respirații/min., la sugarul de 2-12 luni cu 50 și mai mult respirații/min., la copilul în vârstă de 1-5 ani cu 40 și mai multe respirații/min. se apreciază ca tahipnee. Importanța clinică a tahipneei la copil – semn de insuficiență respiratorie, sindrom informativ pentru diagnosticul de pneumonie și pentru exacerbarea proceselor cronice bronhopulmonare.

**Bradipneea** – respirația lentă care poate interesa timpul inspirator și cel expirator.

**Ortopneea** – dispnee ce împiedică poziția culcată și obligă copilul să se așeze pe scaun sau să se ridice în picioare.

**Apneea** – oprirea respirației mai mult sau mai puțin pe o durată de timp prelungită. Episoadele de apnee cu o durată sub 10 secunde fără bradicardie și fără cianoză apneea sunt

considerate fiziologice la nou-născuți. Apneea este considerată clinic semnificativă dacă durează mai mult de 20 de secunde sau se caracterizează prin pauze mai scurte asociate cu bradicardie (ritm cardiac <100 bătăi pe minut), cianoză sau paloare.

**Respirația periodică** se caracterizează prin respirație rapidă urmată de perioade de apnee. Acest fenomen este normal în primele ore de viață la nou-născuții la termen sănătoși. Respirația periodică este mai probabil să persiste la prematuri, dar episoadele de apnee trebuie să se reducă pe măsură ce nou-născuții se apropie de vârsta la termen.

**Respirația paradoxală** se observă adesea la nou-născuți și sugari, deoarece ei implică mușchii abdominali mai mult decât cei intercostali.

**Tirajul cutiei toracice** – retractoria cutiei toracice la apertura inferioară, retractoria toracelui în timpul actului de respirație. Acest simptom are importanță clinică pentru copilul cu pneumonie severă, este un semn de insuficiență respiratorie severă, al crizei de astm bronșic, în bolile cronice pulmonare decompensate, în exacerbarea maladiilor bronhopulmonare cronice.

**Dispneea** – senzația de dificultate de respirație relatată de pacient. Dispneea fiziologică la copiii sănătoși se poate produce la efort fizic. Cauzele pulmonare pot determina forme restrictive și obstructive ale dispneei. Dispneea restrictivă din cauze pulmonare se produce în fibroze pulmonare, deformarea cutiei toracice. Dispneea obstructivă caracterizează astmul bronșic, laringitele acute, aspirația de corp străin în căile respiratorii. Dispneea poate marca stările de afectare a parenchimului pulmonar – pneumonie, tulburări ventilatorii în pneumotorace, revărsat pleural. Maladiile cardiace prin mecanisme de stază venoasă pulmonară conduc la fenomene de dispnee. Patologii ale sistemului nervos și ale sferei psihice se pot prezenta clinic cu dispnee neurogenă sau psihogenă. Dispneea metabolică este o variantă indusă de tulburări ale metabolismului (diabet).

**Respirația Cheyne-Stokes** se caracterizează prin cicluri de creștere și reducere a volumului tidal, separate prin episoade de apnee. Acest tip de respirație apare la copiii cu insuficiență cardiacă congestivă și cu creșterea presiunii intracranienne, dar poate traduce și o suferință a centrilor respiratori. Este foarte frecvent observată la prematuri.

**Respirația Küssmaul** – respirație lentă și profundă în doi timpi egali; traduce acidoza la copilul mare, dar nu se constată la sugari care „luptă”, în cursul acidozei, prin polipnee.

#### Simptome clinice obiective

Evaluarea căilor aeriene pediatrice este adesea dificilă, deoarece copilul nu este în măsură să coopereze prin furnizarea de informații din istoricul medical și examenul clinic.

În mod similar, investigațiile clinice pot fi dificil de efectuat la copiii de vârstă fragedă.

**Inspekția** sistemului respirator este o noțiune mai largă decât inspekția cutiei toracice, iar datele obținute în cadrul acestui examen permit o detalizare a tabloului clinic cu încadrarea semnelor și sindroamelor în diagnostic clinic.

Astfel, informația de valoare este obținută prin examinarea tegumentelor și mucoaselor cu evidențierea cianozei periferice sau centrale, stării de hidratare a acestora. Expresia facială a copilului, mișcarea de piston a capului sau prezența bățăilor aripilor nazale sugerează detresa respiratorie. Suspiciunea unei maladii bronhopulmonare cronice este susținută de identificarea hipocratismului digital (unghii hipocratice, degete hipocratice). Totodată sunetele respiratorii audibile la distanță pot orienta către localizarea proceselor patologice.

Examenul toracic începe cu observarea atentă și inspekția peretelui toracic, procedee clinice care permit observarea vizuală a copilului respirând cu evaluarea aspectului cutiei toracice, a amplitudinii excursiei toracice, a frecvenței respiratorii, a existenței eventuale a unei asimetrii ventilatorii și a unui tiraj. În mod normal, cutia toracică este simetrică, iar la sugari și copiii mici are un aspect bombat datorită unui diametru anteroposterior mai mare. Diametrul transversal crește odată cu vârsta. Astfel, identificarea unui torace emfizematos la copilul mai mare necesită un diagnostic amplu pentru identificarea sau excluderea unei patologii pulmonare cronice (ex. fibroza chistică, astmul bronșic).

Deformațiile toracice evidențiate pot sugera etiologia problemei respiratorii:

- torace paralic, ftzic (la copiii malnutriți, cu maladii severe bronhopulmonare);
- torace infundiliform (sindromul Marfan, sindromul Ehlers Danlos);
- torace rahitic (rahitism sever);

- torace chifotic (deformația coloanei vertebrale);
- bombarea unilaterală a toracelui (aspirație de corp străin cu mecanism de supapă, pleurezie, pneumotorace cu supapă);

- retractia unilaterală toracică (atelectazii pulmonare, fibroze pulmonare unilaterale).

**Palparea** este realizată pentru a identifica reperele anatomice, simetria respiratorie, excursia cutiei toracice, zonele de sensibilitate dureroasă sau unele modificări patologice.


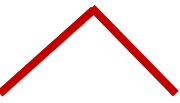
În perioada nou-născutului, excursia asimetrică a cutiei toracice poate fi un semn sugestiv pentru hernia diafragmatică, pneumotorax, formațiuni de volum, corp străin sau forma anormală a peretelui toracic. O parte importantă a examenului clinic, care nu trebuie ignorată, este palparea traheei pentru a evalua o deplasare mediastinală posibilă. Aprecierea freazătului tactil poate oferi informații suplimentare cu referință la etiologia și localizarea procesului patologic: pneumotoraxul sau hiperinflația vor reduce freazătul tactil, iar o formațiune de volum sau pneumonia îl vor intensifica.



**Percuția** cercetează existența unei matități (pneumonie, revărsat lichidian) sau hiperrezonanțe (pneumotorax) cu localizarea procesului patologic.

**Auscultația** notează deplasarea posibilă a zgomotelor cardiace, intensitatea comparativă a murmurului vezicular pe diversele arii pulmonare, existența de sunete adiționale și sufluri.

Auscultația preferabil se efectuează la începutul examinării, atunci când sugarul/copilul este mai cooperant și mai atent, prin aplicarea fermă și directă a diafragmei stetoscopului pe cutia toracică. Sunetele respiratorii sunt identificate după intensitatea, tonul și durata lor. La copii, sunetele respiratorii tind să fie mai intense datorită peretelui toracic subțire. Tabelul 1 prezintă cea mai utilizată descriere a sunetelor normale ale respirației în ciclul respirator.

**Tabelul 1. Sunetele normale ale respirației în ciclul respirator.**

Sunetul	Descrierea	Durata inspirului și expirului	Diagrama sunetului
Veziular	Sunet fin, de frecvență joasă audibil pe toată suprafața pulmonară în inspir, continuă fără pauză în expir și dispare la o treime din expir, inspirul este mai intens	Inspirație > expirație	
Bronhoveziular	Sunet de intensitate și frecvență moderată, perceput pe aria interscapulară, atât în inspir, cât și în expir	Inspirație = expirație	

Bronșic	Sunet intens, de tonalitate înaltă, perceput la nivelul manubriului sternal, expirul fiind mai intens	Inspirație < expirație	
Traheal	Sunet foarte aspru, de frecvență foarte înaltă, perceput în regiunea traheei, în ambele faze ale respirației	Inspirație = expirație	

Transmiterea freazătului vocal la copii mai mari sau a plânsului la sugar, de asemenea, pot fi evaluate cu stetoscopul. Freazătului vocal, în mod obișnuit, este înăbușit. În cazul intensificării acestuia, fenomenul este numit *bruhofonie*. Această tehnică poate fi folosită pentru a examina inclusiv un copil necooperant în timp ce plânge.

### **Sunete pulmonare anormale**

În cadrul auscultației suplimentar pot fi diferențiate sunete respiratorii supraadăugate sau patologice (tabelul 2), care se suprapun peste sunetele respiratorii normale.

**Tabelul 2. Sunete respiratorii anormale.**

Sunetul	Descrierea
Crepitații	sunete discontinue, intermitente, scurte și non-muzicale, cu ritm punctat; percepute în inspir profund; nu dispar după tuse, sunt asociate cu pneumonie, edem pulmonar, fibroză chistică; crepitații fine sunt slabe ca intensitate, cu frecvență înaltă și durată foarte scurtă (5-10 ms); crepitații aspre sunt mai puternice, au o frecvență joasă și durată de 20-30 ms.
Raluri sibilante ( <i>wheezing</i> )	sunete cu o frecvență relativ înaltă, de peste 400 Hz, cu caracter strident, ascuțit, șuierător. Sunt produse de trecerea rapidă a fluxului de aer prin bronhiile îngustate până aproape de obstrucție completă; sunt caracteristice episoadelor de bronșiolită, exacerbărilor de astm bronșic.
Raluri umede (roflante)	sunete cu o frecvență redusă, continue; se modifică sau dispar după tuse; cauzate de secreții/mucus în căile respiratorii mai mari, în caz de bronșită și infecții ale tractului respirator inferior

### **Procedee diagnostice**

**Pulsoximetria (SpO<sub>2</sub>)** este utilizată pentru a verifica și documenta gradul de cianoză centrală și totodată este o modalitate precisă de a evalua saturația cu oxigen a sângelui arterial.

### **Metode imagistice**

Radiografia toracică este adesea folosită pentru a identifica patologii pulmonare în prezența simptomelor respiratorii, cum ar fi tusea, respirația șuierătoare, tahipneea, dispneea și dureri în regiunea toracică. Comparația clișeelor radiologice în inspir și expir poate fi utilă când este suspectată aspirația de corp străin. Hiperinflația pulmonară este o constatare frecventă în bronșiolită sau în exacerbarea astmului bronșic. Atelectazia sau colapsul pot indica retenția de mucus și pot fi prezente la copii cu bronșiolită, astm bronșic sau bronhomalacie. Consolidarea poate fi cauzată mai frecvent de pneumonie.

În prezent sunt pe larg utilizate metode contemporane precum tomografia computerizată și rezonanța magnetică pentru soluționarea cazurilor complexe.

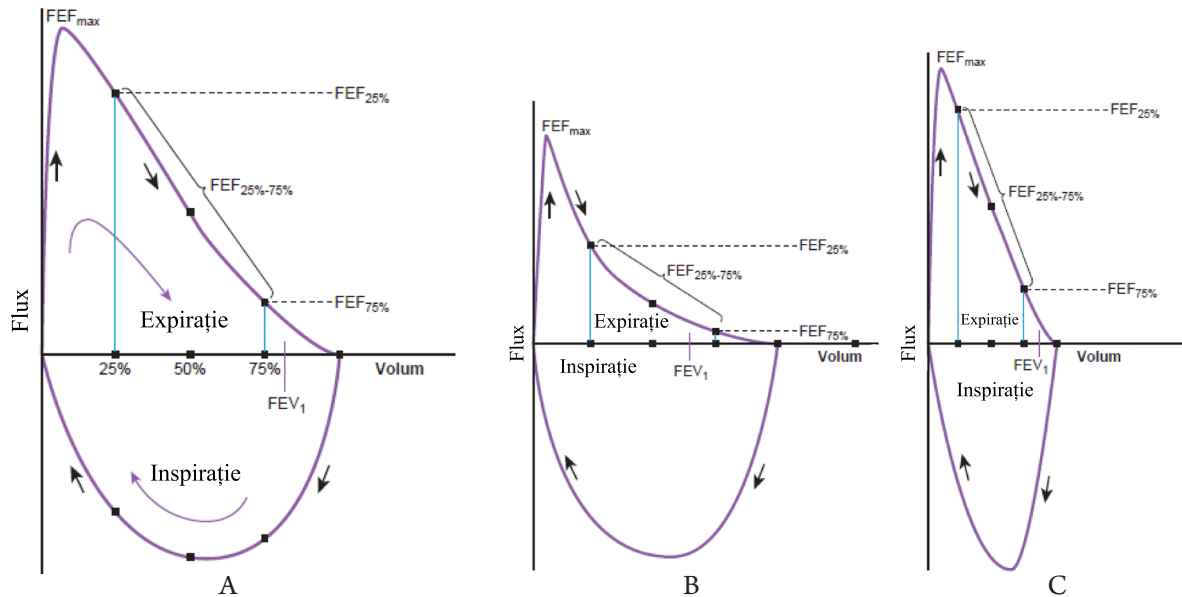
**Testarea funcției pulmonare** permite evaluarea afecțiunilor obstructive și / sau restrictive. De asemenea, aceste teste sunt utilizate pentru a monitoriza evoluția maladiei și răspunsul la tratament. Deși testarea funcției pulmonare la copiii mici este disponibilă în centrele specializate de medicină respiratorie pediatrică, aceasta, de regulă, este rezervată copiilor cu vârsta mai mare de 5 ani. Valorile predictive sunt contrapuse cu cele ale populației de referință și depind de vârstă, înălțime, gender și etnie.

**Spirometria** este cel mai frecvent test utilizat pentru aprecierea funcției pulmonare. Spirometria este definită ca „un test fiziologic care măsoară modul în care un individ inspiră sau expiră volumele de aer în funcție de timp”. Măsurările includ:

- 1) capacitatea vitală forțată (FVC), care este volumul maxim de aer expirat cu forță după o inhalare maximă;
- 2) volumul exhalat forțat în prima secundă (FEV<sub>1</sub>), care este volumul maxim de aer expirat în prima secundă a FVC;
- 3) FEV<sub>1</sub> / FVC, care este raportul dintre aerul expirat în prima secundă și volumul total de aer expirat;
- 4) fluxul expirator forțat 25-75 (FEF 25-75), care este fluxul expirator forțat între 25% și 75% din FVC.

FEV<sub>1</sub> prezintă aprecierea funcției căilor aeriene mari și depinde de efortul depus de copil când efectuează testul,

în timp ce FEF 25-75 determină funcția căilor aeriene mici și este independentă de efort. Valorile reduse ale FEV<sub>1</sub> și FEV<sub>1</sub>/FVC indică un model de afectare obstructivă, precum este în astmul bronșic. Indicatori reduși ai FVC și FEV<sub>1</sub> și un raport FEV<sub>1</sub>/FVC normal denotă un model patologic restrictiv precum sunt anomaliile peretelui toracic. Poate fi notat un model mixt în cazul pacienților cu fibroză chistică avansată (figura 6).



**Fig. 6.** Imaginea grafică a spirometriei: A) curbă de volum normală; B) modificări obstructive; C) modificări restrictive.

## MALADIILE ACUTE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR

Infecțiile acute ale sistemului respirator constituie o problemă actuală prin incidența înaltă în structura morbidității infantile, dar și prin riscuri de complicații cu impact negativ asupra stării de sănătate a copilului. Infecțiile respiratorii acute sunt responsabile de mai mult de jumătate din maladiile copilului de vârstă mică și de 30-40% din morbiditatea copilului preșcolar și școlar.

Indicele de morbiditate respiratorie a sugarului este de o rată minimală (<1 episod pe an), sporind la valori maxime pe parcursul următorilor 2-4 ani, când frecvența infecțiilor respiratorii acute este de 3-4 îmbolnăviri anuale pentru un copil, iar în localitățile urbane acest indice crește până la 8-10 episoade. Morbiditatea înaltă a acestor maladii la copilul mic și preșcolar este favorizată de frecventarea instituțiilor de copii

și imaturitatea funcțională a mecanismelor de protecție anti-infecțioasă și nu este un indicator cert al deficiențelor imune. Infecțiile respiratorii sunt marcate de o contagiozitate foarte înaltă, fapt ce face ca incidența morbidă să coreleze direct cu numărul de expuneri. Incidența infecțiilor crește dacă frații copilului frecventează instituțiile preșcolare și școlare.

În condiții de staționar riscul infecțiilor nozocomiale cu virusuri și germeni se majorează și este previzibil pentru orice sugar care a fost internat o perioadă mai lungă de 7 zile, iar dacă spitalizarea a durat mai mult de o lună, infecțiile respiratorii sunt inevitabile.

### Rinofaringita acută

Rinofaringita acută (rinita acută, „răceala comună”, „guturai”) reprezintă o infecție acută a căilor respiratorii superioare, de etiologie virală, care se manifestă cu rinoree și obstrucție nazală. Simptomele generale, precum cefaleea, migralgia și febra de obicei sunt absente sau ușoare. Rinofaringita

acută poate evolua în asociere cu afectarea auto-limitată a mucoasei sinusale, fiind numită și *rininosinuzită acută*.

### Etiologie

Cei mai frecvenți agenți etiologici ai rinofaringitei acute includ mai mult de 200 de tipuri de rinovirusuri umane (HRV), însă semnele clinice pot fi cauzate de diverse familii de virusuri. Rinovirusurile umane cauzează mai mult de 50% din cazurile de răceală la copii și adulți. La copiii de vârstă

mică, rinofaringita acută poate fi determinată și de alte virusuri, precum virusul sincițial respirator (VSR), metapneumovirusurile umane (hMPV), virusurile paragripale și adenovirusurile. Alți agenți etiologici includ virusul gripal, enterovirusurile nonpoliomielitice și coronavirusurile umane. Numeroase virusuri care cauzează apariția rinitei, determină și alte semne și simptome, precum tusea, wheezing și febra.

**Tabelul 3. Agenții etiologici ai rinofaringitei acute.**

Asociere	Agent infecțios	Frecvența relativă*	Alte simptome și semne frecvente de boală
Agenții infecțioși asociați primar cu rinofaringita acută	Rinovirusurile umane	Frecvent	Wheezing/bronșiolită
	Coronavirusuri	Frecvent	
Agenții infecțioși asociați primar cu alte sindroame clinice, dar care se manifestă și cu simptome de rinofaringită acută	Virusul sincițial respirator	Ocazional	Bronșiolita la copiii cu vârsta <2 ani
	Metapneumovirusurile umane	Ocazional	Pneumonie și bronșiolită
	Virusul gripal	Rar	Gripă, pneumonie, crup
	Virusurile paragripale	Rar	Crup, bronșiolită
	Adenovirusuri	Rar	Febra faringoconjunctivală (conjunctivita palpebrală, secreții oculare apoase, hiperemie faringiană)
	Enterovirusurile Virusurile Coxsackie grupa A Alte enterovirusuri non-poliomielitice	Rar	Angina herpetică (febră, vezicule și ulcerații la nivelul orofaringelui posterior) Meningita aseptică
*Frecvența relativă a rinitei alergice determinate de agentul infecțios			

### Epidemiologie

Rinofaringita acută poate debuta pe tot parcursul anului, dar incidența cea mai mare este de la începutul toamnei până primăvara târziu, reflectând prevalența sezonieră a agenților infecțioși virali care cauzează simptomele bolii. În emisfera nordică, cea mai înaltă incidență a infecțiilor cauzate de rinovirusurile umane se întâlnește la începutul toamnei (august-octombrie) și la sfârșitul primăverii (aprilie-mai). Incidența sezonieră de vârf a virusurilor paragripale se atestă de obicei toamna târziu și primăvara târziu, iar pentru virusul sincițial respirator, gripal, metapneumovirusuri și conoravirusuri este maximală în perioada decembrie-aprilie. Adenovirusurile ating o prevalență scăzută pe tot parcursul sezonului rece, iar enterovirusurile pot determina cazurile

de îmbolnăvire în timpul lunilor de vară sau pe tot parcursul anului.

Copiii de vârstă mică suportă în medie 6-8 răceli pe an, totodată 10-15% dintre copii manifestă cel puțin 12 episoade pe an. Incidența bolii scade odată cu creșterea vârstei, cu 2-3 episoade de boală pe an, până la vârsta de adult. Incidența bolii depinde în primul rând de expunerea la agentul infecțios. Copiii care frecventează creșele în primul an de viață suportă cu 50% mai multe răceli decât copiii îngrijiți acasă. Diferența dintre incidența bolii între aceste grupuri de copii scade odată cu creșterea timpului petrecut în instituțiile preșcolare, deși incidența bolii rămâne mai mare la copiii instituționalizați pe parcursul a cel puțin primii 3 ani de viață. Odată cu începerea

școlii, copiii care au frecventat grădinița răcesc mai rar în comparație cu cei care au fost îngrijiți acasă.

O cauză posibilă a incidenței sporite a rinofaringitei acute la copii este considerată a fi asocierea deficitului glicoproteinei MBL (*Mannose binding lectin*) cu un defect al imunității înăscute. Această glicoproteină este implicată în cea de a treia cale de activare a complementului, recent descrisă sub denumirea de *calea lectinelor*, reacționând cu o varietate largă de bacterii Gram pozitive și Gram negative acapsulare, virusuri, levuri, micobacterii, paraziți și protozoare, și determinând activarea complementului, ceea ce conduce la liza microorganismelor și la eliminarea rapidă a acestora prin celulele fagocitare ale sistemului imun (granulocite, monocite/macrofage). Un deficit al acestei proteine de fază acută, condiționat genetic, este asociat cu o activitate opsonofagocitică redusă și în consecință cu o predispoziție crescută pentru infecții recurente rezistente la tratament.

### Patogeneză

Virusurile care provoacă rinofaringita/rinosinuzita acută se răspândesc prin trei mecanisme:

1. contactul apropiat cu o persoană infectată sau atingerea unei suprafețe contaminate de virus și apoi autocontaminarea (atingerea gurii, nasului sau ochilor);
2. inhalarea picăturilor mici de secreții nazofaringiene (picături Pfluger) care conțin agentul infecțios și sunt expulzate de persoana bolnavă în aer prin tuse, sau
3. depunerea picăturilor mari de secreții, formate în timpul strănutului, pe mucoasa nazală sau conjunctivală.

Pentru HRV și VSR mecanismele cele mai frecvente de transmitere sunt contactul direct sau prin picături mari, spre deosebire de gripă și coronavirusuri care se transmit prin particule mici.

Virusurile respiratorii au dezvoltat diverse mecanisme pentru a evita barierele de protecție ale gazdei. Spre exemplu, infecțiile cauzate de HRV și adenovirusuri determină formarea protecției imune specifice serotipului, însă infecții repetate cu acești agenți patogeni apar deoarece există un număr mare de serotipuri distincte ale fiecărui virus. Virusurile gripale, datorită fluctuației genetice (*genetic drift*), își modifică antigenii de suprafață, astfel comportându-se de parcă ar exista mai multe serotipuri ale virusului. Interacțiunea coronavirusurilor cu sistemul imun al gazdei nu este deplin elucidată, însă este cunoscut faptul că numeroase tulpini de coronavirusuri sunt capabile să inducă un răspuns imun protectiv, cel puțin de scurtă durată.

Există patru tipuri de virusuri paragripale, două subgrupuri antigenice de VSR și 4 genotipuri de hMPV. Pe lângă diversitatea antigenică, multe dintre aceste virusuri pot reinfecța căile respiratorii superioare, deoarece persistența pe

suprafața mucoasei a imunoglobulinei A (IgA) indusă de episodul precedent este de scurtă durată, iar perioada de incubare scurtă a acestor virusuri permite dezvoltarea bolii înainte de inițierea răspunsului imun determinat de memoria imunologică. Deși reinfecția nu poate fi prevenită complet prin răspunsul adaptativ al gazdei la aceste virusuri, severitatea bolii este influențată de răspunsul imun preexistent.

Leziunile epitelului respirator determinate de virusurile respiratorii sunt asemănătoare, însă în cazul rinovirusului efectul citotoxic este minimal, spre deosebire de gripă, paragripă, infecția adenovirală sau cu VSR. Infectarea mucoasei nazale este asociată cu un răspuns inflamator acut, caracterizat prin eliberarea unei varietăți de citokine inflamatorii (CCL2, CXCL10, MIP-1 $\alpha$ , RANTES, IL-6 ș.a.) și infiltrarea mucoasei cu celule inflamatorii (figura 7).

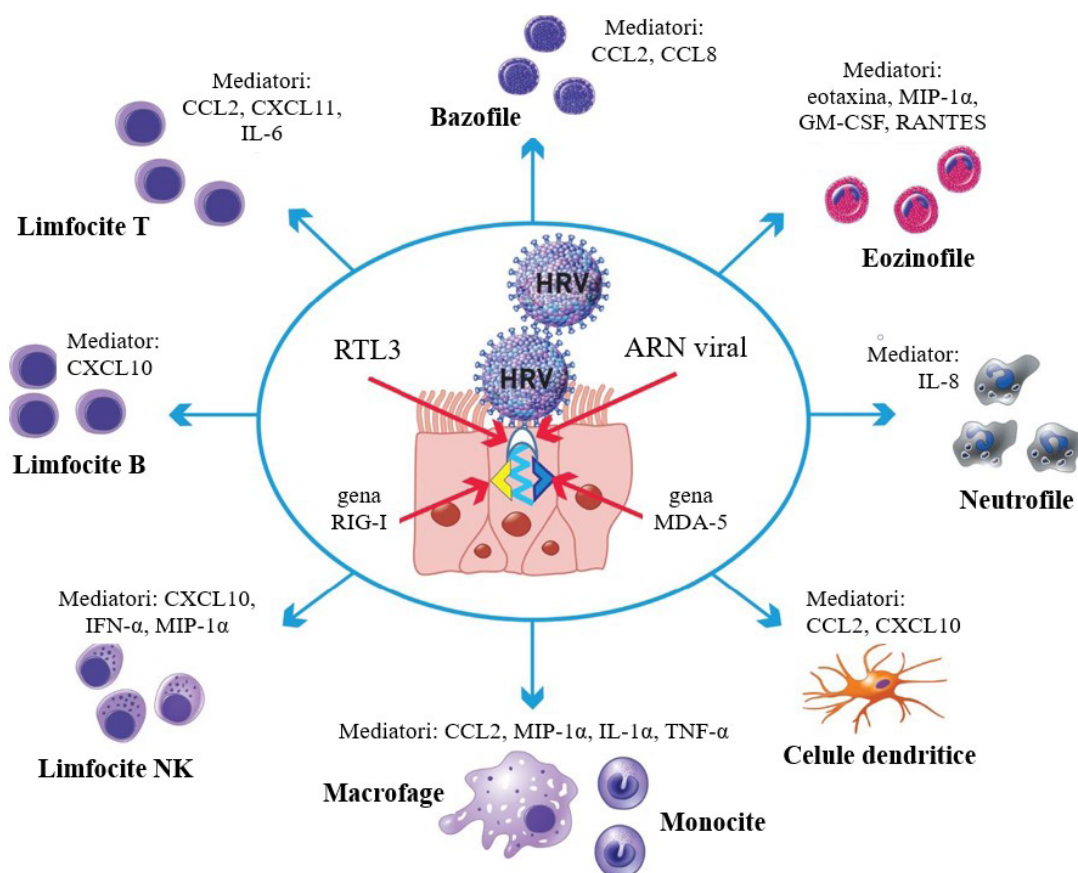
Eliberarea majorității virusurilor respiratorii din celulele gazdă este maximală la 3-5 zile de la penetrare, coincidând deseori cu debutul simptomelor; la pacientul convalescent și asimptomatic un nivel scăzut de eliberare virală din celulele mucoasei poate persista până la 2 săptămâni. Procesul inflamator poate determina obstrucția orificiilor naturale de aerisire a sinusurilor sau a tubului eustahian, ceea ce predispune la sinuzită bacteriană sau otită medie acută.

În mare parte, responsabil de majoritatea simptomelor rinofaringitei acute este răspunsul imun al gazdei, în comparație cu gradul de afectare directă a căilor respiratorii. Celulele infectate eliberează citokine, cum ar fi interleukina-8 (IL-8), care atrag celulele polimorfonucleare în submucoasa nazală și epitelii. Totodată, rinovirusurile umane majorează permeabilitatea vasculară în submucoasa nazală prin eliberarea de albumină și bradikinină, agravând evoluția clinică a bolii.

### Manifestările clinice

Simptomele rinofaringitei acute variază în funcție de vârstă și virus. La sugari pot predomina febra și eliminările nazale; la copiii mai mari febra se întâlnește rar. Debutul simptomelor este de obicei la 1-3 zile după infectare. Primul simptom observat este adesea durerea la deglutiție sau senzația de mâncărime, urmate în scurt timp de obstrucția nazală și rinoree. Durerea de gât se ameliorează rapid, astfel că în a doua și a 3-a zi de boală predomină simptomele nazale. În două treimi de cazuri o manifestare a bolii este tusea, care începe de obicei după debutul simptomelor nazale. Tusea poate persista încă 1-2 săptămâni după dispariția altor simptome.

Infecția determinată de virusurile gripale, VSR, hMPV și adenovirusuri mai frecvent se asociază cu febră și alte simptome, inclusiv cefalee, răgușeală, iritabilitate, dificultăți de somn sau scăderea poftelor de mâncare. Voma și diareea sunt mai puțin frecvente. Simptomele răcelii sunt prezente de obicei 5-7 zile, dar în 10% cazuri pot să dureze până la 2 săptămâni.



**Fig. 7.** Modificările inflamatorii ale epiteliului respirator în infecția cu rinovirus uman (HRV – rinovirus uman, RTL3 – receptorii Toll-like).

Datele obținute la examenul clinic al pacientului cu rinofaringită acută se limitează la nivelul căilor respiratorii superioare. Este evidentă prezența secrețiilor nazale (rinoreea); schimbarea culorii sau a consistenței secrețiilor este frecventă pe parcursul bolii și *nu indică* sinuzită sau suprainfecție bacteriană, dar poate indica acumularea de granulocite. Examenul cavității nazale poate releva edemul și hiperemia cornetelor nazale, deși această constatare este nespecifică și cu valoare diagnostică limitată. Frecvent întâlnită este presiunea anormală

la nivelul urechii medii, precum și limfadenopatia cervicală anterioară sau hiperemia conjunctivală.

#### Diagnostic

Cea mai importantă sarcină a lucrătorului medical în raport cu un copil cu rinofaringită acută este să excludă alte boli cu semne clinice asemănătoare, însă cu potențial de evoluție severă, sau care necesită a fi tratate. Diagnosticul diferențial al răcelii include maladiile neinfecțioase și alte infecții ale căilor respiratorii superioare (tabelul 4).

**Tabelul 4. Diagnosticul diferențial al rinofaringitei acute (răceală/guturai).**

Maladia	Semne clinice în plan de diagnostic diferențial
Rinita alergică	Sunt caracteristice senzația de mâncărime la nivelul ochilor și/sau nasului, strănutul, eozinofilia tisulară (demonstrată prin examenul microscopic și colorația Hansel)
Rinita vasomotorie	Poate fi declanșată de substanțe iritante, schimbările climaterice, alimentele condimentate ș.a.
Rinita medicamentoasă	Utilizarea frecventă a decongestantelor în istoric
Aspirația de corp străin	Simptome unilaterale, secreții nazale cu miros fetid sau secreții sangvinolente
Sinuzită	Prezența febrei, cefaleei sau a durerii faciale; edem periorbital sau persistența rinoreei; tuse prelungită mai mult de 10-14 zile



Tuse convulsivă	Debutul tusei paroxismale în accese persistente, severe
Sifilis congenital	Rinoree persistentă cu debut în primele 3 luni de viață

### Investigații de laborator

#### NB!

✓ Examinările de laborator **nu sunt recomandate de rutină** pentru diagnosticul și managementul cazurilor de rinofaringită acută.

✓ Predominarea granulocitelor în secrețiile nazale este caracteristică pentru cazurile necomplicate de boală și *nu indică* suprainfecție bacteriană.

✓ Examenul radiologic al sinusurilor paranasale *nu este indicat* pentru examinarea copiilor cu rinofaringită acută necomplicată, deoarece majoritatea pacienților vor avea modificări radiologice ușoare, care nu au semnificație clinică.

Metodele de diagnostic utilizate pentru identificarea agenților patogeni la pacienții cu rinofaringită acută includ reacția de polimerizare în lanț (PCR), izolarea virusurilor pe culturi celulare, examinarea antigenică sau metode serologice. Aceste metode de examinare nu sunt indicate pacienților cu răceală, deoarece un diagnostic etiologic este util numai atunci când este necesar tratamentul cu un remediu medicamentos antiviral, cum ar fi în cazul gripei. Investigațiile microbiologice, PCR-ul sau detecția antigenelor sunt utile pentru identificarea prezenței streptococului de grup A sau *Bordetella pertussis*.

**NB!** Izolarea altor agenți patogeni bacterieni în secrețiile nazofaringiene *nu indică* infecție nazală bacteriană și nu este un predictor specific al agentului etiologic al sinuzitei.

### Tratament

Managementul cazului de rinofaringită acută constă în primul rând în îngrijirile de suport și consilierea anticipativă a familiei.

#### • Tratament antiviral

Pentru infecțiile cu HRV *nu este disponibilă terapia antivirală specifică*.

Ribavirina, aprobată pentru tratamentul infecțiilor grave cu VSR, nu este recomandată pentru tratamentul răcelii obișnuite.

Inhibitorii de neuraminidază, oseltamivir și zanamivir nu sunt indicați pentru tratamentul infecțiilor ușoare ale tractului respirator superior. Aceste medicamente sunt recomandate pacienților cu gripă, fiind demonstrat efectul de reducere a duratei simptomelor bolii, iar oseltamivir reduce, de asemenea, frecvența otitei medii asociate gripei.

• **Terapia antibacteriană** *nu este benefică în tratamentul rinofaringitei acute și trebuie maximal evitată, pentru a minimiza efectele adverse posibile și dezvoltarea antibioretistenței.*

#### • Îngrijirile de suport și tratamentul simptomatic

**Hidratarea orală adecvată** ajută la prevenirea deshidratației, subțierea secrețiilor nazale și calmarea disconfortului la nivelul mucoasei respiratorii. Conform recomandărilor OMS (Ghidul de buzunar „Asistența spitalicească oferită copiilor”, ed. a 2-a, 2013), volumul zilnic de lichide necesar copilului este calculat după următoarea formulă: 100 ml/kg pentru primele 10 kg, apoi 50 ml/kg pentru următoarele 10 kg, apoi 25 ml/kg pentru fiecare kg ulterior. De exemplu, un copil de 8 kg primește 8 x 100 ml = 800 ml pe zi, iar un copil de 15 kg (10 x 100) + (5 x 50) = 1250 ml pe zi.

**Tabelul 5. Necesarul pentru menținerea echilibrului hidric**

Greutatea copilului (kg)	Necesarul de lichide (ml/zilnic)	Greutatea copilului (kg)	Necesarul de lichide (ml/zilnic)
2	200	16	1300
4	400	18	1400
6	600	20	1500
8	800	22	1550
10	1000	24	1600
12	1100	26	1650
14	1200	28	1700

**NB!** Copilului cu febră este necesar să i se ofere mai multe lichide decât volumele indicate (cantitatea de lichide crește cu 10% pentru fiecare grad Celsius de febră).

**Aerul rece și umidificat** contribuie la reducerea cantității secrețiilor nazale; dacă sunt utilizate umidificatoarele cu abur rece sau vaporizatoarele, ele trebuie curățate după fiecare utilizare. Cu toate acestea, Organizația Mondială a Sănătății nu recomandă terapia inhalatorie la copiii cu rinofaringită.

**Terapia simptomatică cu remedii medicamentoase combinate** care conțin antihistaminice, antitusive și decongestionante la copiii cu răceală este controversată. Deși unele dintre aceste medicamente sunt eficiente la adulți, nu există studii care ar demonstra efecte semnificative benefice la copii, existând totodată pericolul efectelor adverse serioase.

**NB!** *Remediile medicamentoase care conțin antihistaminice, antitusive și decongestionante în diferite combinații nu se recomandă la sugari și copiii cu vârsta mai mică de 6 ani.*

**Zincul**, administrat sub formă de comprimate orale persoanelor anterior sănătoase, reduce durata, dar nu și severitatea simptomelor de răceală, dacă este administrat din primele 24 de ore de la debutul bolii. Acesta inhibă funcția proteazei HRV 3C, o enzimă esențială pentru replicarea rinovirusului. Totuși, zincul nu are eficacitate clinică dovedită, având și un șir de efecte secundare, precum scăderea poftelor de mâncare, gust neplăcut și grețuri.

La copiii mai mari decizia de a folosi aceste remedii trebuie să ia în considerare coraportul între beneficiile clinice probabile și riscul efectelor adverse, lucrătorul medical asigurându-se de faptul că terapia este ținută asupra simptomelor specifice deranjante și este respectată dozarea corectă a medicamentului.

**Terapia antipiretică** nu este, în general, indicată, deoarece febra, de obicei, nu este asociată rinofaringitei acute necomplicate. AINS pot fi utilizate pentru reducerea disconfortului cauzat de cefalee sau mialgii.

**Dezobstrucția nazală** cu soluție salină (sol. NaCl 0,9%), utilizată sub forma spălăturilor nazale sau irigărilor, poate îmbunătăți simptomele răcelii și poate fi utilizată în toate grupele de vârstă. Totodată, drenajul secrețiilor nazale la copilul mic poate fi ameliorat prin aspirare cu pompă nazală sau plasa sugarului în decubit ventral.

Remediile decongestante topice sau adrenergice administrate oral poate fi considerată doar la copiii mai mari de 6 ani, deoarece absorbția sistemică a imidazolinelor (xilometazolina, oximetazolina) poate cauza bradicardie, hipotensiune arterială și comă.

**NB!** Utilizarea prelungită a remediilor adrenergice decongestionante trebuie evitată pentru a preveni dezvoltarea **rinitei medicamentoase**, manifestată prin senzația de

obstrucție nazală atunci când este întreruptă administrarea picăturilor sau spray-ului nazal. Agenții adrenergici decongestionanți cu administrare orală sunt mai puțin eficienți împotriva simptomelor răcelii, fiind totodată asociați cu efecte sistemice prin stimularea sistemului nervos central, hipertensiune arterială și palpitații.

**Rinoreea.** Antihistaminicele de primă generație au efect de reducere a rinoreei cu 25-30%. Efectul acesta se datorează mecanismului anticolinergic mai degrabă decât proprietăților antihistaminice ale acestor medicamente, fapt care lipsește la antihistaminicele nonsedante de a doua generație.

**NB!** Administrarea antihistaminicelor este asociată cu efecte adverse majore – sedarea sau hiperactivitatea paradoxală. Supradozajul poate fi asociat cu halucinații sau depresia centrului respirator și dereglări respiratorii.

**Durerea în gât** la pacienții cu rinofaringită acută, în general, nu este severă și nu necesită tratament.

**NB!** *Este contraindicată administrarea aspirinei la copiii cu infecții respiratorii, din cauza riscului de dezvoltare a sindromului Reye.*

**Tusea.** Suprimarea tusei nu este în general necesară la pacienții cu răceală obișnuită, la care tusea este cauzată de iritația căilor respiratorii superioare și sindromul picăturii postnazale (rinoree posterioară, *postnasal drip*).

Tusea la acești pacienți este cea mai prominentă în perioada simptomelor nazale maxime. Mierea de albină (5-10 ml la copiii cu vârsta mai mare de 1 an) poate ameliora ușor tusea nocturnă. La copiii mai mici de 1 an mierea trebuie evitată din cauza riscului de dezvoltare a botulismului.

La unii pacienți, tusea poate fi rezultatul hiperreactivității bronșice din infecțiile virale și care poate persista zile sau săptămâni după episodul acut. În aceste cazuri poate fi utilizat un bronhodilatator.

**NB!** Codeina sau dextrometorfanul nu au efect asupra tusei cauzate de rinofaringita acută și au potențial de toxicitate sporită.

### Terapie ineficientă

Vitamina C, extract de echinacea, suspensiile cu guaifenesină, inhalatiile cu aer umedificat și încălzit nu au eficacitate dovedită științific. Totodată, nu există dovezi științifice care să confirme că rinofaringita acută sau rinita purulentă cu o durată mai mică de 10 zile vor beneficia de tratamentul cu antibiotice.

### Complicații

Cea mai frecventă complicație la copiii cu răceală este **otita medie acută**, pentru dezvoltarea căreia sunt sugestive apariția unui puseu nou de febră și otalgia după câteva zile de la debutul răcelii. Otita medie acută este raportată la 5-30% dintre copiii care dezvoltă rinofaringită acută, cu incidență

sporită la sugari și la copiii care frecventează grădinița. De reținut că tratamentul simptomatic al rinofaringitei acute nu previne dezvoltarea ulterioară a otitei.

**Sinuzita** este o altă complicație a rinofaringitei acute. Inflamarea auto-limitată a sinusurilor paranazale este o manifestare patogenetică caracteristică răcelii, însă 5-13% de cazuri se pot complica cu sinuzită bacteriană acută. Diagnosticul diferențial al acestor condiții poate prezenta dificultăți. Totuși, sinuzita bacteriană acută trebuie considerată la pacienții la care rinoreea sau tusea diurnă persistă fără ameliorare cel puțin 10-14 zile, dacă simptomele acute se agravează în timp sau dacă există semne clinice de afectare severă a sinusurilor paranazale, cum ar fi febră, dureri sau edem facial.

Exacerbarea **astmului bronșic** este o altă complicație a rinofaringitei acute, fiind asociată cu infecțiile virale acute. Nu există dovezi științifice care să demonstreze că tratamentul simptomatic al răcelii la copii previne această complicație.

#### Profilaxie

Nu există remedii medicamentoase pentru prevenirea răcelii. Vaccinarea sezonieră împotriva gripei poate preveni doar rinita acută cauzată de virusul gripei. Palivizumab este recomandat pentru profilaxia infecției cu VSR la sugarii cu risc înalt pentru bronșiolită, însă nu previne simptomele de afectare a căilor respiratorii superioare. Vitamina C, remediile naturiste (usturoiul sau echinacea) nu sunt eficiente în prevenirea răcelii. Totuși, administrarea profilactică a vitaminei C poate reduce durata bolii.

**NB!** Prevenirea îmbolnăvirii poate fi realizată prin igiena riguroasă a mâinilor și evitarea atingerii cu mâna a nasului, gurii și ochilor; copiii trebuie educați să tușească în batista de unică folosință sau în unghiul format dintre braț și ante-braț, pentru a evita răspândirea virusurilor în palme, mai ales atunci când nu-și pot dezinfecta mâinile.

## PATOLOGIA OBSTRUCTIVĂ A CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE (CRUPUL)

### Definiții

Crupul prezintă obstrucția căilor respiratorii superioare în zona laringelui, țesuturilor subglotice și a traheei, determinată de diferite cauze infecțioase și noninfecțioase și manifestată prin tuse lătrătoare, modificarea vocii și stridor.

Stridorul reprezintă un sunet aspru, grosier, audibil fără stetoscop, indicând obstrucția fluxului de aer la nivelul căilor respiratorii superioare.

### Noțiuni generale

Crupul este o cauză frecventă a obstrucției căilor aeriene superioare la copiii mici. De obicei are o evoluție ușoară și autolimitantă, deși ocazional poate provoca obstrucție respiratorie severă.

*Stridorul poate proveni din*

- 1) zona supraglotică, care include faringele
- 2) laringe
- 3) trahee

Stridorul prin obstrucție supraglotică sau laringiană este preponderent inspirator și însoțit de tiraj superior (suprasternal, supraclavicular), iar cel traheal este mixt (inspirator și expirator).

Anterior de utilizarea pe scară largă a corticosteroizilor, studiile raportau până la 31% pacienți cu crup care necesitau spitalizare și 1,7% care necesitau intubare endotraheală.

Utilizarea corticosteroizilor pentru tratamentul crupului în ultimul deceniu a redus simțitor numărul de pacienți care necesită spitalizare și intubare endotraheală.

### Epidemiologie

Crupul este mai frecvent la băieți decât la fete, apare de obicei la vârsta între 6 și 36 de luni, al doilea vârf fiind în al doilea an de viață. A fost raportat ocazional la adolescenți și mai rar la adulți. Incidența crupului de cele mai dese ori atinge vârfuri în perioada rece a anului, deși cazuri sporadice pot apărea pe tot parcursul anului.

### Etiologie

Crupul, în până la 80% cazuri, este cauzat de virusuri; cele mai frecvente cauze virale sunt redată în tabelul 6.

**Tabelul 6. Structura etiologică a crupului viral.**

Etiologia	Frecvența	Severitatea	Peak-ul incidenței
Virusurile paragripale tipul 1, 2, 3 (tipul 1 fiind mai frecvent)	Frecvent	Variabilă (mai severă în tipul 3)	Iarna și primăvara
Enterovirus	De la ocazional până la frecvent	De regulă, ușoară	Toamna

Bocavirusul uman	De la ocazional până la frecvent	De regulă, ușoară	Primăvara și toamna
Virusurile gripale A și B	De la ocazional până la frecvent	Variabilă (mai severă în virusul gripal A)	Iarna
Virusul respirator sincițial	De la ocazional până la frecvent	Ușoară-moderată	Iarna
Rinovirusul	De la ocazional până la frecvent	De regulă, ușoară	Toamna
Adenovirusul	De la ocazional până la frecvent	Ușoară- moderată	Iarna
Virusul rujeolic	Rar	Ușoară- moderată	În epidemiile de rujeolă
<b>NOTĂ:</b> virusurile sunt enumerate în ordinea aproximativă a frecvenței.			

### Anatomie și fiziologie

Mai multe caracteristici anatomice și fiziologice ale sistemului respirator la sugarii și copiii mici îi fac susceptibili la obstrucția căilor respiratorii. Căile respiratorii superioare și inferioare sunt mici, predispuse la obstrucție prin secreții și edem. Deoarece rezistența bronhiilor la fluxul de aer crește în proporție inversă la puterea a patra razei bronhiei (legea lui Poiseuille), o scădere mică a razei căilor respiratorii duce la o creștere marcantă a rezistenței la fluxul de aer și la o luptă respiratorie marcantă.

Elementele de sprijin cartilaginoase ale căilor aeriene sunt mai puțin dezvoltate decât la adulți. Glota este sub formă de pâlnie (cartilajul cricoid mai îngust), iar epiglota este

lungă și sub formă de "V". Coastele sunt perpendiculare în raport cu coloana vertebrală, reducând efectul mișcării respiratorii a coastelor. Totodată, imaturitatea mușchilor implică în actul respirator, inclusiv a celor accesorii determină tipul diafragmal (abdominal) de respirație. Copiii au o rată metabolică înaltă și respectiv necesar crescut de oxigen, care în cazul căilor respiratorii compromise determină o deteriorare foarte rapidă. Efortul respirator crescut provoacă retracții subcostale și suprasternale, reducând din eficiența mecanicii peretelui toracic.

### Prezentare clinică

Stridorul poate apărea ca un eveniment acut sau ca un fenomen cronic. Tabelul 7 detaliază caracteristicile ambelor.

**Tabelul 7. Cauzele stridorului și caracteristica acestora.**

<b>Crup acut</b>	
Laringotraheobronșită (crup viral)	Cea mai frecventă cauză a stridorului acut, determinat preponderent de virusul parainfluenza, dar și de virusul gripal tip A sau B, virusul sincițial respirator și rinovirus Vârsta de prezentare de la 6 luni la 6 ani, deseori precedată de simptome de infecție a tractului respirator superior, copilul prezintă febră moderată și tuse
Epiglotită	Cel mai frecvent cauzată de <i>Haemophilus influenzae</i> tip B; apare la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 7 ani, incidență maximă la vârsta de 3 ani; incidență redusă semnificativ prin utilizarea vaccinului contra HiB
Traheită bacteriană	Aspect toxic cu febră și detresă respiratorie; cea mai frecventă cauză este <i>Staphylococcus aureus</i> , poate fi, de asemenea, cauzată de <i>H. influenzae</i> tip B și <i>Moraxella catarrhalis</i>

Laringită acută spasmodică	Debut acut pe timp de noapte, care nu este precedat de semne de infecții ale tractului respirator superior; posibil declanșate de alergii, factori psihologici sau reflux gastroesofagian
Aspirație de corp străin	Cel mai frecvent la copiii cu vârsta între 1 și 3 ani, deseori debut brusc cu tuse, stridor sau <i>wheezing</i> , fără prodrom viral
Papilomatoză laringiană	Cauzată de transmiterea verticală a papilomavirusului uman, cel mai frecvent neoplasm laringian la copii
Edem angioneurotic	Edem acut al căilor aeriene superioare: edemul limbii, feței și al faringelui
Convulsii hipocalcemice	Poate provoca laringospasm și stridor, iritabilitate, tremor, convulsii și spasm carpopedal
Stridor psihogen	Poate fi cauzat de stres emoțional sau tulburări psihogene
Intubare, traumă (stenoză subglotică dobândită)	Poate produce stenoză laringotraheală, edem subglotic și laringospasm
Alte cauze	Hipertrofie adenotonsilară, abces retrofaringean sau peritonzilar
<b>Crup cronic</b>	
Malformații nazale și faringiene	Atrezie sau stenoză coanală, mase intranasale
Anomalii craniofaciale, hipotonie	Secvența Pierre Robin, sindromul Treacher Collins, macroglossia, micrognația; hipotonia se agravează în timpul somnului
Laringomalacia	Cea mai frecventă cauză a stridorului congenital; stridor inspirator; în primele 2 săptămâni după naștere. Factori de exacerbare: alimentația, agitația, poziția verticală. Soluționarea spontană de la vârsta de 12 până la 24 de luni; management conservator. Pacienții cu cianoză recurentă, malnutriție, hipoxemie sau apnee au indicații pentru corecția chirurgicală
Fisură laringiană, chist laringian	Cele mai multe sunt situate în zona glotei, de obicei stridor bifazic. Fisura completă provoacă tulburări respiratorii, fisura parțială produce stridor, plâns slab și detresă respiratorie
Paralizia coardelor vocale	Stridor inspirator; istoric de plâns slab; pot fi idiopatice, iatrogenice sau secundare anomaliilor neurologice; poate imita astmul. Unilaterală: stridor, dificultăți de alimentare. Bilaterală: obstrucție a căilor respiratorii care amenință viața
Chist subglotic	Rar, istoric de intubare; stridor bifazic Identificat prin laringotraheobronhoscopie directă
Stenoza subglotică	Congenitale sau dobândite secundar intubării Se află de obicei la 2-3 mm inferior de glotă

Hemangiom subglotic	Stridor bifazic, vârsta de 6 săptămâni până la 6 luni Hemangioame asociate în alte părți ale corpului
Reflux gastroesofagian	Poate prezenta stridor, poate agrava laringomalacia și provoca laringospasm
Malformații vasculare	Esofagrama identifică compresie

Diagnosticul de crup este un diagnostic primordial clinic. Debutul abrupt al tusei lătrătoare, al vocii răgușite și a stridorului inspirator sunt foarte sugestive pentru crup.

Simptomele crupului viral debutează cu o infecție acută a tractului respirator superior, cu subfebrilitate și guturai, urmate de o tuse lătrătoare și detresă respiratorie de diferit grad (tiraj toracic, bătăile aripilor nazale). Examenul fizic, de regulă, nu identifică modificări importante ale tabloului

stetoacustic pulmonar. Evaluarea gradului de obstrucție a căilor respiratorii este cel mai important aspect al examinării copilului, axându-se în mare parte pe semnele clinice (tabelul 8). Obstrucția căilor respiratorii superioare se poate agrava foarte rapid, astfel monitorizarea clinică continuă este esențială, deși obstrucția severă a căilor respiratorii superioare este o complicație rară.

**Tabelul 8. Evaluarea gradului de severitate a obstrucției căilor respiratorii superioare.**

Severitatea obstrucției Criterii	Ușoară	Moderată	Severă	Extrem de severă cu pericol pentru viață
Comportament	Normal	Agitație minoră sau absentă	Agitație în creștere continuă Oboseală marcată sau status mental alterat	Letargie sau scăderea nivelului de conștiință
Caracterul tusei	Tuse lătrătoare ocazională	Tuse lătrătoare frecventă	Tuse slabă	Tusea este absentă
Caracterul stridorului	Stridor prezent când copilul este activ/agitat	Stridor prezent și în repaus	Stridor persistent în repaus (posibil bifazic)	Stridor audibil, poate fi mai silențios
Prezența detresei respiratorii și a tahipneei/ polipneei	Detresă respiratorie ușoară sau absentă în repaus	Detresă respiratorie moderată  Tahipnee: ≥ 60 respirații/min. la copilul 0-2 luni ≥ 50 respirații/min. la copilul 2-12 luni ≥ 40 respirații/min. la copilul 1-5 ani	Detresă respiratorie severă  Tahipnee sau bradipnee marcată	Detresă respiratorie severă  Tahipnee sau bradipnee marcată
Participarea mușchilor auxiliari*	Minimală	Retracții costale moderate Retracții suprasternale	Retracții costale marcate Retracții suprasternale marcate Geamăt respirator Bătăile aripilor nazale Mișcările de piston ale capului	Retracții costale și suprasternale reduse Geamăt respirator Bătăile aripilor nazale Mișcările de piston ale capului

Apnee	Absența episoadelor de apnee	Episoade scurte de apnee	Frecvența episoadelor de apnee în creștere	Episoade prelungite de apnee
Saturația cu oxigen a sângelui periferic (SpO <sub>2</sub> %) la aerul din cameră	Normală SpO <sub>2</sub> ≥ 92-94%	Normală SpO <sub>2</sub> ≥ 92-94%	Hipoxie moderată până la severă SpO <sub>2</sub> < 90%	Hipoxie severă SpO <sub>2</sub> < 90% și NU răspunde la oxigenoterapie
Prezența cianozei	Absentă	Absentă	Acrocianoză	Cianoză generalizată

**Notă:**\* - retracțiile costale (tiraj) au semnificație clinică dacă sunt vizibile și prezente în continuu: dacă ele sunt prezente doar când copilul este agitat sau mănâncă și nu sunt prezente când copilul este liniștit, atunci acest simptom nu are semnificație de tiraj; la copilul mai mic de 2 luni tirajul costal moderat este prezent în mod normal datorită elasticității peretelui toracic; dacă se atestă retracția doar a țesuturilor moi intercostale sau supraclavicular, aceasta nu este echivalentul tirajului.

În marea majoritate a cazurilor, simptomele se reduc rapid cu rezolvarea tusei în termen de câteva zile, deși tusea poate persista 1-2 săptămâni. Simptomele se pot intensifica noaptea și când copilul este agitat sau plânge.

#### Diagnosticul explorativ

Testele de laborator și examenul imagistic nu sunt esențiale pentru diagnosticul de crup, fiind utilizate doar pentru a exclude alte boli la pacienții cu o prezentare atipică sau severă.

Helmoleucograma nu este recomandată de rutină în crupul viral și poate fi utilă doar în cazul suspiecției etiologiei bacteriene a crupului (epiglotita, traheita bacteriană).

Pulsoximetria periferică este o metodă de examinare de rutină utilizată în evaluarea copilului cu patologia sistemului respirator, dar nu poate substitui evaluarea clinică consecventă. Sensibilitatea pulsoximetriei în aprecierea severității afecțiunilor căilor respiratorii superioare este mult mai redusă în comparație cu patologia căilor respiratorii inferioare.

Radiografia laterală a căilor respiratorii superioare nu trebuie efectuată de rutină, deoarece crupul este un diagnostic

clinic și radiografia nu poate oferi informații suplimentare privind managementul maladiei.

Radiografia cutiei toracice nu este indicată în cazul copiilor cu evoluție tipică a bolii și răspuns pozitiv la tratament, fiind necesar doar cadrul diagnosticului diferențial (aspirație de corp străin, pneumonie).

Radiografia toracică nu modifică evoluția și rezultatul tratamentului ambulator la copiii cu infecții ale tractului respirator superior și inferior, prin urmare, medicii trebuie să ia în considerație riscul și costurile radiografiei față de posibilul său beneficiu înainte de a indica investigația.

Laringoscopia directă se face doar de către personalul medical abilitat în suspecție de epiglotită.

Bronhoscopia poate fi necesară la pacienții cu crup recurent, în special la cei mai mici de trei ani, când pot fi suspectate anomalii de dezvoltare ale căilor respiratorii precum sunt stenoza sau chistul laringeal. Endoscopia poate fi necesară și la pacienții cu crup recurent.

#### Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al patologiei căilor respiratorii superioare este rezumat în tabelul 9.

**Tabelul 9. Diagnosticul diferențial al maladiilor manifestate prin stridor.**

Maladia	Etiologie	Anamnesic	Manifestări clinice	Examen paraclinic
Laringotraheită acută (crupul viral)	virusurile parainfluenzae virusurile gripale tip A sau B virusul sincițial respirator rinovirusuri	debut gradual precedat de simptome de infecție a tractului respirator superior	febră moderată, tuse lătrătoare, voce răgușită, stridor inspirator, tiraj superior (supraster- nal, supraclavicular)	nu este recomandat

Laringită acută spasmodică	factori alergici, factori psihologici, reflux gastroesofagian	episoade recurente, cu durată scurtă de tuse lătrătoare remisie rapidă, în decurs de câteva ore	debut supraacut pe timp de noapte, care nu este precedat de semne de infecție a tractului respirator superior	în general nu este indicat, dar poate fi luată în considerație bronhoscopia și endoscopia digestivă superioară, în special la copiii mai mici de trei ani
Aspirație de corp străin	aspirație de corp străin în căile respiratorii	debut brusc cu tuse, stridor sau wheezing, fără prodrom viral mai frecvent la copiii cu vârsta între 1 și 3 ani	deseori este prezent sindromul de penetrație: debut brusc, în plină stare de sănătate, în timpul mesei sau când copilul se juca cu un obiect de dimensiuni mici clinic stridor sau wheezing	tomografie computerizată bronhoscopie
Epiglotită	<i>H. influenzae</i> , streptococul $\beta$ -hemolitic grup A	debut rapid al simptomelor odinofagie disfonie până la afonie hipersalivare apare la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 7 ani, incidență maximă la vârsta de 3 ani	absența prodromului viral debut acut cu febră, stare toxică odinofagie stridor moderat/absent detresă respiratorie intensă poziție de confort respirator (așezat, tripod, extensia extremității cefalice) voce slabă și estompată cavitate bucală deschisă cu limbă proiectată anterior și sialoree	hemoleucograma (leucocitoză cu neutrofilie) radiografia laterală a gâtului nu este recomandată de rutină; se face în cazurile unui diagnostic clinic incert
Traheită bacteriană	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tip B streptococi grup A <i>Moraxella catarrhalis</i>	debut treptat, cu simptomatologia crupului viral și cu agravare rapidă în 3-7 zile	febră înaltă, aspect toxic tuse productivă cu expectorații abundente dispnea și stridorul inițial inspiratorii devin mixte (inspiratorii și expiratorii) retracții costale absența hipersalivației sau odinofagiei frecvent evoluție fatală	radiografia laterală a gâtului poate fi utilă cultura bacteriană a secrețiilor traheale după intubare hemoleucograma (leucocitoză)



Abces peritonzilar	microorganisme gram-pozitive (inclusiv producătoare de $\beta$ -lactamaze) microorganisme gram-negative agenți anaerobi	disfagie durere la nivelul gâtului, mai accentuată de partea afectată	deplasarea inferioară și mediană a amigdalelor devierea contralaterală a uvulei eritem și exudat tonsilar	tomografie computerizată cu contrast
Abces retrofaringean	microorganisme gram-pozitive (inclusiv producătoare de $\beta$ -lactamaze) microorganisme gram-negative agenți anaerobi	febră odinofagie, disfagie	hipersalivație stridor tumefierea la nivel cervical rigiditatea gâtului	radiografia laterală a gâtului tomografie computerizată cu contrast
Angioedem	reacție alergică	chestionare detaliată pentru a identifica antigenul cauzator	edem acut al căilor aeriene superioare cu edemul limbii, feței și al faringelui	teste alergologice (efectuate ulterior)

### Tratamentul

#### Ajutorul de urgență și stabilizarea inițială în obstrucția severă a căilor respiratorii superioare cu pericol pentru viață:

- asigurarea permeabilității căilor aeriene, a respirației și a circulației cu ajutorul echipamentelor și al medicației;
- stabilizarea funcțiilor vitale (algoritmii SVBP și SVAP);
- solicitarea de urgență a persoanei antrenate în intubarea copilului;
- aspirația căilor respiratorii superioare dacă sunt semne de congestie nazală, doar în obstrucția cu pericol pentru viață;
- menținerea hidratării și alimentației adecvate (dacă este necesar, prin sonda nazogastrică sau intravenos).

Tratamentul de prima linie include următoarele aspecte:

1. oxigenoterapie indicată tuturor copiilor cu  $SpO_2 < 90\%$  apreciată prin pulsoximetrie,
2. tratament etiologic în funcție de maladia de bază.

Este insistent recomandată evitarea administrării neargumentate a medicației intramusculare și a deranjului inutil al copilului, care pot spori agitația și agrava severitatea obstrucției.

## LARINGOTRAHEITA ACUTĂ

**Definiție.** Laringotraheita acută (crup viral) prezintă obstrucția căilor respiratorii superioare în zona laringelui, țesuturilor subglotice și a traheii, determinată de un agent

infecțios (cu predilecție viral) și manifestată prin tuse lătrătoare, voce răgușită, stridor inspirator și insuficiență respiratorie de diferit grad.

### Noțiuni generale

Laringotraheita este o cauză frecventă a obstrucției căilor aeriene superioare la copiii mici, de obicei are o evoluție ușoară și autolimitantă, deși ocazional poate provoca obstrucție respiratorie severă. Grupul de vârstă cel mai afectat de laringotraheită sunt copiii între 6 și 36 de luni, fiind mai frecventă la băieții (1,4:1).

Utilizarea corticosteroizilor pentru tratamentul crupului în ultimul deceniu a redus simțitor numărul de pacienți care necesită spitalizare (5% din copii) și intubare endotraheală (sub 3% de cazuri).

### Etiologia

Cel mai frecvent agent patogen incriminat în dezvoltarea laringotraheitei este virusul paragripal 1 și 2 (70% de cazuri). Alți agenți etiologici posibili ai laringotraheitei sunt virusul sincițial respirator, virusul gripei A și B, *Mycoplasma pneumoniae*.

### Fiziopatologie

Virusul determină inflamația și edemul mucoasei și submucoasei căilor respiratorii superioare, cu necroză și descuamarea celulelor epiteliale, ceea ce duce la îngustarea și obstrucția lumenului căilor respiratorii superioare. Sugarii prezintă obstrucții mai severe ale căilor aeriene superioare datorită caracteristicilor anatomice ale laringelui. Poziția anatomică a laringelui la sugăr este superioară și anterioară

comparativ cu adulții, are o formă de pânne, cu un diametru subglotic mai mic și o structură pliabilă datorită țesutului cartilajinos de suport imatur, și o hidrofilitate înaltă a submucoasei și mucoasei. Aceste caracteristici facilitează ca edemul subglotic, datorat inflamației virale, să determine o obstrucție semnificativă a lumenului laringeal într-un timp scurt. Îngustarea lumenului căilor respiratorii superioare determină apariția stridorului inspirator audibil, iar edemul cordelor vocale are ca rezultat o voce răgușită. Prin urmare, în timpul unei inspirații forțate există o creștere mare a rezistenței față de fluxul de aer, crește efortul respirator și agravează manifestările clinice.

Dacă obstrucția se agravează, stridorul devine bifazic (inspirator și expirator) cu progresia spre insuficiență respiratorie.

#### Prezentare clinică

Laringotraheita acută, de obicei, începe cu rinoree, faringită și febră până la 39°C, cu o durată de câteva zile. Tusea seacă ușoară, de asemenea, este frecventă. Cu toate acestea, după o perioadă scurtă, de obicei 12-48 de ore, debutează semnele și simptomele de obstrucție ale căilor respiratorii superioare. Copilul dezvoltă o tuse lătrătoare, răgușeală, cu sau fără febră, iar pe măsură ce inflamația laringelui progresează și obstruează căile respiratorii superioare, apar stridorul inspirator și detresa respiratorie.

Examenul clinic relevă un copil care are voce răgușită, semne de guturai, un faringe normal sau ușor inflammat la aspect și o frecvență respiratorie ușor crescută. Viteza de progresie și gradul de detresă respiratorie pot varia substanțial. Cele mai multe cazuri sunt caracterizate doar de răgușeală și tuse lătrătoare, fără alte dovezi de obstrucție a căilor aeriene. Aceste simptome se normalizează treptat în 3-7 zile.

În cazuri mai rare, progresarea obstrucției este evidentă și asociată cu dezvoltarea și accentuarea insuficienței respiratorii (tahipnee, dispnee și tahicardie). În acest caz copiii devin neliniștiți și anxioși, cu dezvoltarea hipoxiei progresive și necesită o monitorizare în condiții de staționar (salon de monitorizare DMU). Durata bolii în formele mai severe, de obicei, este de 7-14 zile.

Evaluarea gradului de obstrucție a căilor respiratorii este aspectul cel mai important al examinării copilului, care va determina managementul ulterior al pacientului.

*Factorii de risc pentru evoluția severă a bolii sunt:*

- antecedente de obstrucție severă anterior sau anomalii structurale cunoscute ale căilor aeriene (de exemplu, stenoză subglotică);
- vârsta mai mică de 6 luni;
- gradul de insuficiență respiratorie (stridorul în repaus este o indicație pentru spitalizare);

- consumul insuficient de lichide;
- diagnostic incert.

#### Diagnosticul

Diagnosticul de crup este unul clinic. Testele de laborator sau metodele imagistice ajută doar la excluderea diagnosticelor alternative ale laringotraheitei sau în formele severe cu răspuns incomplet la tratamentul clasic.

Hemoleucograma nu este recomandată de rutină în laringotraheita acută și poate fi utilă doar în diagnosticul diferențial cu etiologia bacteriană a crupului (epiglotita, traheita bacteriană).

Pulsoximetria periferică este o metodă de examinare de rutină utilizată în evaluarea copilului cu patologia sistemului respirator, dar desaturarea oxigenului ( $SpO_2 < 90\%$ ) este un semn tardiv și nu corelează cu severitatea laringotraheitei.

Radiografia laterală a căilor respiratorii superioare, cu identificarea "semnului creionului" (*"steeple sign"*) la nivelul traheii superioare, nu trebuie efectuată de rutină, deoarece absența semnelor specifice nu exclude diagnosticul de laringotraheită și nu poate oferi informații suplimentare privind managementul și prognosticul maladiei.

Radiografia cutiei toracice nu este indicată în cazul copiilor cu evoluție tipică a bolii și răspuns pozitiv la tratament, fiind necesară doar în cadrul diagnosticului diferențial (aspirație de corp străin, pneumonie).

Laringoscopia directă se face doar de personalul medical abilitat în caz de suspexie de epiglotită.

#### Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial este indicat în cazul progresării rapide a obstrucției căilor respiratorii superioare, prezența wheezing-ului, afoniei, aspectului toxic, febrei înalte, sialoreei, disfagiei, dar și în stridorul recurent sau prelungit, în răspuns slab la tratamentul sau stridor la copii mai mici de 3 luni.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii:

- aspirație de corp străin;
- infecții non-virale: epiglotită, traheita bacteriană, abces paratonzilar sau retrofaringean, difterie, candidiază, tuberculoză;
- pseudo-crup (crup spasmodic/reacție alergică), angioedem, anafilaxie;
- malformații congenitale: diafragme, fisuri, malacie, inele vasculare, stenoză, chisturi sau hemangioame laringiene;
- paralizia sau dischinezia cordelor vocale (leziuni neurologice centrale sau periferice);
- *miastenia gravis*;
- compresie extrinsecă datorată (tumori);
- leziuni dobândite: stenoză subglotică, granuloame, fibroză, edem, lacerare, arsuri termice sau chimice;
- reflux gastroesofagian;

- hipocalcemie, hipotiroidie.

### Tratamentul

#### Ajutorul de urgență și stabilizarea inițială în obstrucția severă a căilor respiratorii superioare cu pericol pentru viață:

- asigurarea permeabilității căilor aeriene, a respirației și a circulației cu ajutorul echipamentelor și a medicației;
- stabilizarea funcțiilor vitale (algoritmle SVBP și SVAP);
- solicitarea de urgență a persoanei antrenate în intubarea copilului;
- aspirația căilor respiratorii superioare dacă sunt semne de congestie nazală, doar în obstrucția cu pericol pentru viață;
- menținerea hidratării și alimentației adecvate (dacă este necesar, prin sonda nazogastrică sau intravenos).

### Tratamentul

#### Măsuri generale

Scopul tratamentului este de a reduce obstrucția căilor respiratorii. Astfel, algoritmul managementului laringotraheitei este ghidat de severitatea obstrucției.

Copilului trebuie să i se permită să adopte poziția cea mai confortabilă sau în brațele părinților, evitând orice sursă de anxietate și durere (venipuncția, examen radiologic, zgomot puternic, întreruperea somnului, instalarea tubului nazogastric etc.). Este obligator controlul corect al febrei pentru a oferi confort termic copilului. Alimentarea enterală nu trebuie oprită în cazul copiilor cu detresă respiratorie ușoară sau moderată. Dacă copilul acceptă și tolerează calea orală, nu există nici o justificare pentru administrarea medicamentelor parenteral, care pot majora agitația și agrava obstrucția.

Hidratarea adecvată este un alt obiectiv important în managementul laringotraheitei. Calea parenterală este opțiune doar dacă pacientul are deshidratare severă și nu acceptă sau nu tolerează calea orală, are insuficiență respiratorie severă; în caz contrar, calea orală este de elecție. Sunt indicate soluțiile izotonice și contraindicate cele hipotonice pentru a preveni apariția hiponatremiei.

#### Terapia medicamentoasă

Terapia cu corticosteroizi este benefică în laringotraheita virală prin reducerea edemului mucoasei laringelui. Administrarea de corticosteroizi reduce necesitatea altor îngrijiri medicale (ventilație invazivă mecanică) și a duratei de spitalizare. Prin urmare, corticosteroizii trebuie administrați și în formele ușoare de laringotraheită, pentru a preveni progresarea obstrucției. Administrarea per os este de preferință, întrucât are efect similar administrării parenterale și totodată previne deranjul inutil al copilului, care ar putea agrava obstrucția.

Corticosteroidul recomandat de consens pentru tratamentul laringotraheitei este dexametazona, datorită timpului său de înjumătățire mai lung (o doză unică asigură efecte antiinflamatorii pe durată de 72 de ore). Beneficiul a fost demonstrat pentru doza de 0,6 mg/kg (maximal 16 mg/doză). În formele ușoară și medie de laringotraheită este probată eficacitatea administrării dozei unice de dexametazonă de preferință per os. Administrarea dexametazonei inhalator nu este recomandată.

Pentru forma severă doza unică de dexametazonă este asociată cu administrarea prin nebulizare a epinefrinei (1 mg/1ml = diluția 1:1000); pentru copii cu greutatea mai mică de 10 kg se indică 0,5 ml/kg/doză, iar pentru copii cu greutatea mai mare de 10 kg se administrează doza de 5 ml. Administrarea repetată de epinefrină este posibilă la un interval de 4 ore.

Oxygenoterapia în laringotraheită este indicată tuturor copiilor cu  $SpO_2 < 90\%$ , fiind indicată monitorizarea cu pulsoximetru.

#### Măsurile terapeutice ineficiente sau neprobate, care nu sunt recomandate, includ:

- beta2-agoniști cu acțiune de scurtă durată (salbutamol);
- antibiotice (inclusiv macrolide);
- antivirale;
- remedii expectorante și antitusive;
- umidificarea aerului;
- tratament inhalator cu soluție hipertonică salină;
- preparate antileucotriene (montelukast);
- remedii antihistaminice;
- preparate sedative.

#### Complicațiile

Cea mai severă complicație a laringotraheitei este obstrucția completă a căilor respiratorii cu progresie rapidă spre insuficiență respiratorie, hipoxemie, colaps circulator și deces. Sugarii mai mici de 6 luni pot dezvolta episoade de apnee. O altă complicație gravă este edemul pulmonar datorat presiunii negative, cunoscut și sub denumirea de edem pulmonar post-obstructiv. Infecția virală poate afecta și alte organe precum urechea, arborele bronșic și parenchimul pulmonar sau se pot asocia infecțiile bacteriene.

## EPIGLOTITA

### Definiție

Epiglotita este o inflamație rapid progresivă a epiglotei și a structurilor și țesuturilor moi adiacente, cu potențial de a provoca obstrucția bruscă a căilor respiratorii superioare, determinată de un agent infecțios (cu predilecție bacterian).

### Noțiuni generale

Epiglotita este o urgență medicală cu risc iminent de deces prin obstrucție severă rapid progresivă a căilor respiratorii superioare, care impune supravegherea neîntreruptă a copilului.

Cel mai frecvent sunt afectați de epiglotită copiii cu vârsta de 3-7 ani.

Sunt contraindicate măsurile neargumentate care pot supăra copilul precum examinarea orofaringiană cu spatula linguală (poate provoca obstrucție completă), instalarea canulei intravenoase sau prelevarea de sânge, radiografia gâtului sau altor regiuni, îndepărtarea părinților, măsuri care pot agrava gradul de obstrucție a căilor respiratorii superioare.

### Epidemiologie

Din momentul implementării vaccinului HiB în programul de imunizări obligatorii ale copilului, incidența epiglotitei la copii a scăzut dramatic, deși prezintă cifre constante la populația adultă. În prezent, este raportată modificarea vârstei la care copiii sunt afectați mai frecvent de epiglotită de la 3 ani la aproximativ 6-12 ani.

### Etiologia

Epiglotita are o etiologie mai frecvent infecțioasă decât neinfecțioasă. La copii, *Haemophilus influenzae* tip B este cauza cea mai frecventă a epiglotitei. Cu toate acestea, incidența la nivel mondial a scăzut dramatic după implementarea vaccinului anti-*Haemophilus influenzae* tip B (Hib). Actualmente, în populația vaccinată, epiglotita mai frecvent este cauzată de pneumococ (*Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* sau *S. aureus*. La copiii imunocompromiși pot fi identificate *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus spp.* și *Candida*.

Virusurile nu provoacă epiglotită, dar o infecție virală anterioară poate condiționa dezvoltarea suprainfecției bacteriene. Infecțiile virale care mai frecvent determină astfel de suprainfecții la nivelul epiglotei sunt cele provocate de către virusul varicelo-zosterian, *Herpes simplex* și virusul Epstein Barr.

Cauzele neinfecțioase pot fi traumatismul termic sau chimic sau aspirația de corp străin.

### Patogenia

Căile respiratorii la copii sunt semnificativ diferite față de cele ale adulților. La un copil mic, epiglota este localizată mai superior și anterior, are un unghi mai oblic față de trahee și este mai mobilă în comparație cu cea a unui adult, a cărui epiglota este mai rigidă. Aceste diferențe anatomice sunt motivele pentru care epiglotita este mai frecventă la copii decât la adulți.

Epiglotita infecțioasă este o celulită a epiglotei, a pliurilor ariepiglotice și a altor țesuturi adiacente, care rezultă din bacteriemie și/sau invazia directă a stratului epitelial de către

agentul patogen. Nazofaringele posterior este sursa principală de agenți patogeni în epiglotită. Un microtraumatism pe suprafața epitelială a epiglotei (de exemplu, afectarea mucoasei în timpul unei infecții virale sau din alimente în timpul deglutiției) poate fi un factor predispozant pentru dezvoltarea epiglotitei.

Inflamația epiglotei rezultă din edem și acumularea de celule inflamatorii în spațiul potențial dintre stratul epitelial scuamos și cartilajul epiglotal. Suprafața linguală a țesuturilor epiglotice și periepiglotice are o rețea vasculară bogată, fapt care facilitează diseminarea infecției și răspunsul inflamator ulterior. Edemul progresează rapid și implică toată regiunea supraglotică a laringelui (inclusiv pliurile ariepiglotice și aritenozii). Regiunile subglotice, de regulă, nu sunt afectate; progresarea edemului este stopată de către epiteliul pavimentos stratificat la nivelul corzilor vocale.

### Prezentare clinică

Epiglotita se deosebește de crupul viral printr-un debut fulminant, timp de 12-24 de ore, și prin aspectul toxic al pacientului. Majoritatea copiilor nu au simptome prodromale. Din punct de vedere clinic, există un debut brusc cu febră înaltă, durere în gât, disfagie, disfonie, sialoree, stridor și oboseală marcantă a copilului. În mod obișnuit, copilul preferă poziția tripod înclinat în față, gura deschisă și cu limba și maxilarul protruzionate pentru a deschide căile respiratorii. Boala rapid progresează spre insuficiență respiratorie severă cu utilizarea mușchilor auxiliari, cianoză și modificări la nivel de conștiență.

### Diagnosticul

Examenul orofaringian cu spatula este contraindicat la copiii suspectați cu epiglotită, deoarece această manipulare poate determina obstrucția completă a căilor respiratorii superioare și stopul respirator.

Epiglotita este un diagnostic clinic și orice suspexie de epiglotită trebuie tratată ca un caz confirmat, până la momentul infirmării diagnosticului.

Hemoleucograma poate pune în evidență semne de infecție bacteriană: leucocitoză, devierea formulei leucocitare și o viteză de sedimentare a hematiilor sporită.

Examenul bacteriologic al secretului de pe epiglota poate fi obținut doar la pacienții cu tub endotraheal securizat.

Radiografia laterală a gâtului poate identifica edemul epiglotei „semnul degetului mare” (*“thumb sign”*), dar această examinare nu oferă informații suplimentare cu referință la management și prognostic, din acest motiv nu este indicată de rutină.

Radiografia toracică nu este indicată în cazul copiilor cu evoluție tipică a bolii și răspuns pozitiv la tratament, dar în cazul suspectării infecției căilor respiratorii inferioare,

poate identifica pneumonia concomitentă la 10-15% dintre pacienți.

TC a gâtului este foarte rar necesară, deoarece plasarea pacientului în poziție supină poate declanșa obstrucția completă a căilor respiratorii. Copilul cu suspiciune de epiglotită nu trebuie lăsat singur în sala de radiologie.

Laringoscopia flexibilă poate fi efectuată doar de către personalul medical abilitat în condiții de sală de operație, din cauza riscului de a induce laringospasm.

### Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al epiglotitei se face cu alte patologii care pot determina obstrucția căilor respiratorii superioare, precum: aspirație de corp străin, angioedem acut, ingestie caustică care provoacă leziuni ale căilor respiratorii, difterie sau abcese peritonzilare și retrofaringiene, traheită bacteriană, difterie.

### Tratamentul

**Ajutorul de urgență și stabilizarea inițială în obstrucția severă a căilor respiratorii superioare cu pericol pentru viață:**

- asigurarea permeabilității căilor aeriene, a respirației și a circulației cu ajutorul echipamentelor și a medicației;
- stabilizarea funcțiilor vitale (algoritmle SVBP și SVAP);
- solicitarea de urgență a persoanei antrenate în intubarea copilului;
- aspirația căilor respiratorii superioare, dacă sunt semne de congestie nazală, doar în obstrucția cu pericol pentru viață;
- menținerea hidratării și alimentației adecvate (dacă este necesar, prin sonda nazogastrică sau intravenos).

Copilul trebuie internat în secția de terapie intensivă imediat după ce este asigurată permeabilitatea căilor respiratorii. Căile respiratorii trebuie vizualizate primar prin laringoscop, iar dacă intubarea endotraheală nu este posibilă, trebuie efectuată traheostomia.

Odată ce pacientul este internat, sunt necesare următoarele îngrijiri:

- copilul nu trebuie agitat, i se va permite să aleagă poziția care este cea mai confortabilă, inclusiv în brațele părintelui sau îngrijitorului;
- trebuie evitată utilizarea nebulizatoarelor și a remediilor sedative;
- personalul medical trebuie să fie pregătit pentru o agravare bruscă a stării copilului cu posibilitatea de intubare sau traheostomă la necesitate;
- copilul nu trebuie plasat în poziție supină (decât în timpul procedurii de intubare endotraheală), din cauza iminenței stopului respirator.

### Tratamentul medicamentos

Oxygenoterapia este indicată tuturor copiilor cu  $SpO_2 < 90\%$ , fiind necesară monitorizarea cu pulsoximetru. Copilul cu suspiciune la epiglotită trebuie monitorizat continuu, deoarece riscul deteriorării rapide a stării copilului este foarte înalt.

Antibioticoterapia trebuie inițiată prompt, imediat ce este suspectată epiglotita, iar în cazul transferului copilului la un nivel superior de asistență medicală, prima administrare a remedii antibacterian trebuie efectuată anterior de transfer.

Sunt recomandate remedii antibacteriene din grupul cefalosporinelor de generația III, de preferință ceftriaxon (80 mg/kg/24 ore) timp de 7-10 zile.

**Măsurile terapeutice ineficiente sau neprobate, care nu sunt recomandate, includ:**

- beta2-agoniști cu acțiune de scurtă durată (salbutamol);
- corticosteroizi;
- epinefrină în nebulizare;
- antivirale;
- remedii expectorante și antitusive;
- umidificarea aerului;
- tratament inhalator cu soluție hipertonică salină;
- preparate antileucotriene (montelukast);
- remedii antihistaminice;
- preparate sedative.

### Prognosticul

Pentru majoritatea copiilor cu epiglotită, prognosticul este bun în cazul unui diagnostic precoce și tratament inițiat prompt. Chiar și copiii care necesită intubare, de obicei, sunt extubați în câteva zile fără sechele ulterioare. Cu toate acestea, un diagnostic întârziat poate determina decesul copilului. Cauza decesului se datorează de obicei obstrucției complete a căilor respiratorii superioare și dificultății de intubare a pacientului cu edem extensiv al structurilor laringiene.

## BRONȘITA ACUTĂ

### Definiții

Bronșita acută este un termen generic, cuprinzând un șir de situații clinice la copii, care au în comun inflamația nespecifică de etiologie infecțioasă a arborelui bronșic. Bronșita acută este un sindrom manifestat clinic prin tuse și hipersecreție de mucus, cu o durată de până la 3 săptămâni.

Noțiunea de traheobronșită acută este utilizată în cazul implicării în procesul inflamator și a traheii.

### Epidemiologie

Morbiditatea maximă a bronșitelor acute la copii corelează cu epidemiile de infecții respiratorii virale acute și este

diagnosticată preponderent în perioada rece a anului. La copii de vârstă preșcolară și la școlarul mic, incidența sporită a maladiei este argumentată de numărul înalt de contacte cu alte persoane în instituțiile preșcolare și școlare.

### Etiologie

Bronșita acută este varianta evolutivă a infecțiilor virale ale căilor respiratorii superioare (rinită, faringită, sinuzită, laringită, epiglotită) și a infecțiilor cu localizare inferioară (traheită). Epiteliul traheobronhial este invadat de agentul infecțios, ceea ce duce la activarea celulelor inflamatorii și eliberarea de citokine, iar aceste procese duc la dezvoltarea edemului și hipersecreției bronșice. Extinderea procesului infecțios spre arborele bronșic este determinată de incapacitatea organismului copilului de a localiza procesul inflamator într-un segment structural anatomic al tractului respirator, din cauza imaturității morfo-funcționale a sistemelor respirator și imun în vârsta pediatrică.

Bronșita acută este, de regulă, o manifestare a infecțiilor respiratorii virale (aproximativ 90%), și doar în cazuri rare se realizează prin complicații bacteriene în IRVA sau în unele boli infecțioase (scarlatina, tusea convulsivă, difteria). Cele mai frecvente virusuri cu statut etiologic în bronșite sunt: adenovirusurile, virusul gripal, virusul paragripal, virusul respirator sincițial, rinovirusul, bocavirusul uman, virusurile Coxsackie. În perioada sugarului și copilului mic, pe primul loc în structura etiologică a bronșitei acute se plasează virusul respirator sincițial și virusul paragripal 3, care la copiii mai mari realizează manifestări clinice de infecții ale căilor respiratorii superioare. Infecția bacteriană secundară este extrem de rară la pacienții care nu sunt expuși la factori predispozanți (fum de tutun, poluanți de mediu), iar cel mai frecvent sunt identificați *Str. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

### Prezentare clinică

Debutul bronșitei acute în majoritatea cazurilor este precedat de o infecție virală a tractului respirator superior și se prezintă cu semne clinice specifice variantei etiologice. La copilul cu guturai sau faringită, în câteva zile se asociază un sindrom cataral infecțios bronșic, manifestat prin tuse seacă, neproductivă, scurtă, frecventă, uneori în pusee, chinuitoare. Traheobronșitele provoacă copilului stări de disconfort și durere în trahee, retrosternale, agravate de episoadele de tuse. Tusea uscată în 2-4 zile evoluează în tuse semiproductivă, apoi umedă, productivă cu expectorații muco-seroase, uneori cu aspect purulent, ceea ce indică migrația leucocitelor, dar nu neapărat asocierea infecției bacteriene. Copiii sugari și cei de vârstă mică pot declanșa vărsături după puseul de tuse sau ca urmare a înghițirii secrețiilor bronșice. Semnele catarale bronșice involuează pe parcursul a 5-10 zile prin reducerea

treptată a intensității tusei. Sindromul de tuse poate persista mai mult de 2 săptămâni la copii de vârstă 1-3 ani, care fac infecții cu virusul sincițial respirator, și la copiii preșcolari și școlari cu infecție micoplasmică. Circa 80% din infecțiile respiratorii acute se rezolvă timp de 2-3 săptămâni și foarte rar persistă un timp mai îndelungat.

La examenul obiectiv al copilului cu bronșită, datele fizice auscultative prezintă un murmur vezicular aspru, raluri bronșice sibilante și ronflante, care își modifică intensitatea în timpul tusei, și pot dispărea. Deseori, în bronșitele acute, la copiii mai mari, la școlari, auscultativ nu se percep raluri, deoarece componenta exudativă a procesului inflamator este minimală.

Modificările percutorii nu sunt caracteristice pentru bronșita acută. La copiii de vârstă școlară și la adolescenți semnele fizice respiratorii sunt de o intensitate redusă, datorită unei secreții bronșice mai puțin intensive.

Manifestările extrarspiratorii în bronșita acută sunt importante pentru diagnosticul complex. Perturbările în starea generală a copilului se prezintă cu astenizare, agitație sau moleșală, reducerea poftei de mâncare, în special, la copiii de vârstă mică. În debutul bolii se declanșează un sindrom febril, în care infecțiile cu adenovirusuri, gripă, *Mycoplasma* pot persista câteva zile. Dacă perioada febrilă se extinde până la 2 săptămâni, febra/subfebrilitatea va tinde să marcheze o asociere de complicații bacteriene.

Sindromul toxiinfecțios poate fi, deseori, prezent în tabloul clinic al bronșitei acute, iar caracterul și intensitatea semnelor de toxicoză sunt marcate de particularitățile factorului etiologic și ale organismului copilului. Convulsiile febrile, sindromul de deshidratare pot fi complicații rare, dar foarte grave în bronșita acută, în special, la copilul cu antecedente perinatale, imaturitate a sistemului nervos central, tulburări digestive.

Copilul imunocompromis, cu tulburări de nutriție, rahitism are riscuri majore pentru evoluție trenantă a bronșitei, precum și diverse complicații (otite, sinuzite, pneumonii).

### Diagnostic explorativ

Hemoleucograma, de regulă, are parametri normali sau prezintă modificări minimale exprimate prin leucopenie ușoară, majorarea VSH-ului în unele bronșite virale și micoplasmice, din acest motiv nu este indicată din primele zile ale bolii.

Modificări în leucogramă (leucopenie, leucocitoză, neutrofilie, limfocitoză) se depistează în formele mai grave ale bronșitei acute, hemoleucograma fiind indicată la copiii cu evoluție atipică a maladiei, precum persistența febrei mai mult de 7-10 zile, creșterea intensității și frecvenței tusei, modificarea caracterului secrețiilor spre purulente.

Explorarea radiologică a toracelui, de regulă, nu decelează anumite modificări patologice, care fie pun în evidență accentuarea desenului pulmonar, fie certifică o afectare inflamatorie difuză a arborelui bronșic. Astfel că pentru diagnosticul, managementul și prognosticul bronșitei acute radiografia toracică nu oferă informații suplimentare, fiind indicată doar în cazul evoluției trenante a acesteia (diagnostic diferențial cu pneumonie sau maladii cronice) sau apariția complicațiilor.

Cercetările pentru diagnosticul etiologic (identificarea virusurilor, examenul bacteriologic al secrețiilor bronșice) nu au o importanță în selectarea programului de tratament.

### Diagnosticul diferențial

Obiectivul principal al clinicianului este diagnosticul diferențial al bronșitei acute cu tusea convulsivă și pneumonia comunitară. Aceasta din urmă are tipic o respirație accelerată, tirajul cutiei toracice, un tablou fizic și radiologic localizat.

Simptomele persistente sau recurente impun necesitatea de a lua în considerare alte entități nozologice decât bronșita acută, deoarece mai multe maladii se manifestă prin tuse ca un simptom proeminent (tabelul 10).

**Tabelul 10. Maladiile care au ca simptom proeminent tusea.**

Categorie	Maladii
Boli inflamatorii	Astmul bronșic
Procese pulmonare cronice	Displazie bronhopulmonară Bronșiectazii postinfecțioase Fibroza chistică Traheomacie sau bronhomalacie Dischinezia ciliară primară Alte maladii pulmonare cronice
Alte maladii congenitale cronice	Anomalii congenitale laringiene Dereglaarea deglutiției Reflux gastroesofagian Compresie bronșică (inel vascular sau hemangiom) Malformații cardiace congenitale
Maladii infecțioase sau imune	Imunodeficiențe Patologie pulmonară eozinofilică Tuberculoza Sinuzite Tonzilite sau adenoidite <i>Chlamydia</i> , <i>Ureaplasma</i> (sugari) <i>Bordetella pertussis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Stări patologice dobândite	Aspirație de corp străin

### Tratamentul

Bronșita acută nu necesită tratament specific. Patologia are caracter evolutiv autolimitant, iar medicamentele (antibiotice, mucolitice, expectorante etc.), deși sunt prescrise deseori, nu grăbesc ameliorarea semnelor clinice și nu reduc incidența complicațiilor bacteriene.

Majoritatea cazurilor clinice vor beneficia de o terapie simptomatică. Pentru perioada febrilă se va respecta un regim de repaus cu reducerea activităților fizice ale copilului

și majorarea timpului pentru somn și odihnă. Un obiectiv important în programul terapeutic îl constituie *optimizarea regimului hidric* și ajustarea lui la deshidratarea provocată de sindromul febril, de dispnee. Alimentația corespunde necesităților fiziologice ale copilului.

*Chinetoterapia respiratorie* este un procedeu important pentru copilul cu bronșită, cu tuse; el facilitând epurarea căilor respiratorii de secrețiile bronșice și ameliorând respirația.

La copii mici, drenarea secretelor se efectuează prin poziționări variate și tapotări toracice.

*Umidificarea mediului ambiant*, deși poate contribui ușor la ameliorarea caracteristicilor tusei, nu scurtează durata acesteia.

*Antibioticoterapia* este indicată doar copiilor cu semne clinico-explorative de bronșită bacteriană, iar preparatul de elecție fiind amoxicilina. Suspectarea implicării etiologice a *Mycoplasma pneumoniae* permite de a indica medicație cu macrolide (azitromicină, claritromicină, jozamicină). Utilizarea antibioticelor din grupa macrolidelor trebuie să fie judicioasă, deoarece utilizarea pe larg a acestora, inclusiv în cazul altor germeni pneumotropi (pneumococ, *H. influenzae*, stafilococ) contribuie la dezvoltarea rapidă a rezistenței germinilor bacterieni atât atipici, cât și tipici către aceste preparate medicamentoase.

Remediile antitusive, deși pot ameliora simptomele prin reducerea acceselor de tuse, totodată, determină stagnarea secrețiilor bronșice și suprainsfectarea bacteriană a acestora și din acest motiv sunt **contraindicate copiilor cu tuse productivă**.

*Preparatele antihistaminice*, utilizate frecvent datorită efectului de a "usca" secrețiile, nu sunt recomandate copiilor cu bronșită acută.

*Medicația expectorantă și mucolitică* (ambroxolul, bromhexina, acetilcisteina) nu sunt recomandate copiilor cu vârsta mai mică de 4 ani și trebuie utilizate cu precauție în cazul copiilor cu vârsta între 4 și 11 ani. Astfel, fluidificarea secrețiilor bronșice se realizează prin aport hidric de lichide conform necesităților fiziologice plus un supliment de rehidratare orală, aceasta fiind o metodă eficientă pentru asigurarea unei viscozități optime a secrețiilor.

### Prognosticul

Majoritatea cazurilor de bronșită acută au o evoluție favorabilă cu vindecare completă.

## BRONȘIOLITA ACUTĂ

### Definiții

Bronșiolita reprezintă o infecție respiratorie virală acută a căilor respiratorii inferioare la copii în primele 24 de luni de viață, cauzând obstrucția căilor aeriene mici (bronhiolă respiratorii și terminale) și fiind o cauză frecventă a spitalizării copiilor de vârstă mică.

Bronșiolita este de fapt un diagnostic clinic, care are manifestări clinice caracteristice: rinoree seromucoasă, diminuarea apetitului, eventual febră, urmate peste 1-2 zile de tuse spastică frecventă, cu caracter paroxistic și semne de

insuficiență respiratorie acută – tahipnee, tiraj și wheezing (sindrom obstructiv bronșic).

Bronșiolita se dezvoltă în urma infecției virale primare sau recurente, însă la copiii mici (sub 2 ani) manifestările clinice pot fi asemănătoare cu wheezing-ul recurent indus viral și exacerbările acute de astm bronșic cauzate de infecția virală.

### Etiologie și epidemiologie

Bronșiolita tipică este cauzată de infecția virală, în funcție de caracterul sezonier al virusurilor respiratorii, totuși, virusul sincițial respirator (VSR) este agentul causal major toamna târziu și iarna, urmat de rinovirus primăvara și toamna. Mai rar, bronșiolita este cauzată de virusul parainfluenza, metapneumovirusul uman, virusul gripei, adenovirus, coronavirus și bocavirusul uman. În o treime de cazuri la copiii spitalizați este prezentă infecția virală mixtă. Uneori bronșiolita este asociată infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* sau *Bordetella pertussis*.

### Factorii de risc pentru evoluția severă a bolii:

- Prematuritatea (vârsta gestațională ≤ 34-36 de săptămâni)
- Greutatea mică la naștere
- Vârsta < 3 luni
- Malnutriția, absența alimentației naturale
- Boli pulmonare cronice, în special displazia bronhopulmonară, fibroza chistică
- Anomalii de dezvoltare ale căilor respiratorii
- Malformații congenitale de cord cu modificări hemodinamice semnificative
- Sindroame de imunodeficiență
- Maladii neurologice
- Factori de mediu (condiții socioeconomice precare, fumatul pasiv, frecventarea creșei, prezența copiilor mai mari în familie).

### Patogenie

Infecția virală determină modificările inflamatorii la nivelul celulelor epiteliale ale bronhiolilor terminale, cauzând necroză, distrugerea cililor epiteliali, acumularea celulelor epiteliale descumate, infiltrația mucoasei bronhiolare cu limfocite și neutrofile și edemul țesutului peribronhiolar. Procesul inflamator are drept consecință o reducere a calibrului bronșiolar, care se accentuează în expir, încarcerarea aerului și hiperinflație pulmonară. Această hipoventilație modifică raportul ventilație/perfuzie, conducând la insuficiența respiratorie. În caz de obstrucție progresivă se instalează hipercarbia cu acidoză gazoasă.

### Manifestările clinice

**Semne clinice caracteristice pentru bronșiolită** includ:



- semne de infecție de căi respiratorii superioare (rinoree, obstrucție nazală, tuse, febră)
- detresă respiratorie (dispnee, tahipnee, wheezing)
- lipsa răspunsului clinic după administrarea de bronhodilatator cu acțiune rapidă (până la 3 doze)
- hiperinflația toracelui și hipersonoritate percutorie
- retracțiile costale la nivelul peretelui toracic inferior
- auscultativ – raluri subcrepitante fine și sibilante
- dificultăți de alimentație, consum redus de lichide.

La examenul clinic, pacientul cu bronșiolită prezintă hipersonoritatea pulmonară, diminuarea murmurului vezicular, expir prelungit, raluri crepitante fine bilateral.

**NB!** Retracțiile costale au semnificație clinică de tiraj doar atunci când ele sunt vizibile și prezente încontinuu. Dacă ele sunt prezente doar când copilul este agitat sau mănâncă și

nu sunt prezente când copilul este liniștit, atunci această manifestare nu are semnificație de tiraj. Totodată, de reținut că la copilul mai mic de 2 luni retracțiile costale moderate sunt prezente în mod normal datorită elasticității peretelui toracic.

Poate fi observată o hepatosplenomegalie falsă produsă prin coborârea diafragmului. Tahipneea și diminuarea aportului oral de lichide pot conduce la deshidratare, de aceea trebuie să fie monitorizate semnele de deshidratare – mucoase uscate, fontanela deprimată, scăderea diurezei, tahicardie.

**NB!** Diminuarea accentuată a murmurului vezicular presupune o obstrucție bronșioară foarte severă și poate indica necesitatea măsurilor urgente de terapie intensivă.

Severitatea bronșiolitei poate varia de forme ușoare până la cele cu pericol pentru viața copilului (tabelul 11):

**Tabelul 11. Criterii de severitate a evoluției bronșiolitei la copii.**

Criterii	Gradele de severitate			
	UȘOARĂ	MODERATĂ	SEVERĂ	EXTREM DE SEVERĂ cu pericol pentru viață
Comportament	Normal	Letargie Iritabilitate intermitentă	Letargie progresivă Iritabilitate în creștere	Obnubilare
Alimentație	Normală	Dificultăți în alimentație Consum redus de lichide	Nu tolerează alimentele Consum redus de lichide	Nu tolerează alimentele, vomită Consum redus de lichide
Stare de hidratare	Normală	Deshidratare ușoară	Deshidratare moderată	Deshidratare severă
Circulația sângelui	Timpul de reumplere centrală a capilarelor (apăsând pe vârful sternului) <2 secunde	Timpul de reumplere centrală a capilarelor = 2-3 secunde	Timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 secunde	Timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 secunde Pielea marmorată Cianoză
Saturația oxigenului în sângele periferic (SpO <sub>2</sub> %) la aerul din cameră	Normală SpO <sub>2</sub> ≥ 92-94%	Hipoxie ușoară SpO <sub>2</sub> 90-92%	Hipoxie moderată până la severă (nu răspunde la oxigenoterapie) SpO <sub>2</sub> < 90%	Hipoxie severă (nu răspunde la oxigenoterapie) SpO <sub>2</sub> < 85%

Prezența detresei respiratorii și a tahipneei/polipneei	Detresă respiratorie absentă sau minimală	Detresă respiratorie moderată  Tahipnee: ≥ 60 respirații/min. la copilul de 0-2 luni; ≥ 50 respirații/min. la copilul de 2-12 luni; ≥ 40 respirații/min. la copilul de 1-5 ani	Detresă respiratorie severă  Tahipnee sau bradipnee marcată	Detresă respiratorie severă  Tahipnee sau bradipnee marcată
Participarea mușchilor auxiliari	Minimală	Retracții costale moderate Retracții suprasternale	Retracții costale marcate Retracții suprasternale marcate	Retracții costale marcate Retracții suprasternale marcate
Apnee	Absența episoadelor de apnee	Episoade scurte de apnee	Frecvența episoadelor de apnee în creștere Episoade prelungite de apnee	Episoade prelungite de apnee
Altele	-	Bătăile aripilor nazale	Geamăt respirator Bătăile aripilor nazale Mișcările de piston ale capului	Geamăt respirator Bradycardie, puls slab (filiform)

Formele severe de bronșiolită pot conduce la un șir de complicații:

- sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (sindromul Schwartz-Bartter, *SIADH*) – o complicație care se dezvoltă la sugarii cu detresă respiratorie marcată și care se manifestă cu hiponatremie, natriurie, hiperosmolaritate urinară și hipoosmolaritate serică; manifestările caracteristice acestui sindrom sunt anorexie, greață, vomă, dereglarea statutului mental, convulsii și, în final, edem cerebral;

- pneumonie prin aspirație;
- apnee – în special la prematurii și sugarii mici; apariția episoadelor de apnee reprezintă un factor de risc pentru insuficiență respiratorie și indicație pentru ventilație mecanică;

- insuficiența respiratorie acută;
- suprainfecție bacteriană.

#### Diagnostic

Bronșiolita este un diagnostic clinic. Radiografia toracică nu este indicată de rutină, fiind recomandată în caz de evoluție severă sau atipică a bolii. Imaginea radiologică tipică include modificări emfizematoase bilaterale cu hipertransparență, coborârea diafragmului, orizontalizarea coastelor, lărgirea spațiilor intercostale, uneori hernierea parțială a lobilor

superiori în mediastin. În unele cazuri se observă atelectazii (opacități segmentare).

Hemoleucograma nu oferă date diagnostice relevante, pe când determinarea saturației cu oxigen a sângelui periferic ( $SpO_2$ ) și recoltarea gazelor sangvine arteriale sunt foarte importante pentru obiectivizarea insuficienței respiratorii și monitorizarea acesteia, în special la sugarii cu vârsta <3 luni și febra  $\geq 38^\circ C$ .

Identificarea agentului cauzal prin imunofluorescență sau PCR în secrețiile nazale este metoda rapidă și utilă pentru a evita antibioterapia nerațională.

#### Diagnostic diferențial

Bronșiolita trebuie să fie diferențiată cu wheezing-ul indus viral, astm bronșic, pneumonie bacteriană, tuse convulsivă, maladii bronhopulmonare cronice, aspirație de corp străin, pneumonie prin aspirație, malformații congenitale de cord, insuficiență cardiacă congestivă și inel vascular.

Unele semne sugestive pentru alt diagnostic posibil sunt:

- pentru **astm bronșic**:
  - wheezing recurent/ utilizarea anterioară de bronhodilatatoare sau corticosteroizi

- vârsta > 12 luni
- răspuns semnificativ la bronhodilatatoare
- pentru **pneumonie**:
- febră cu apariție tardivă și valori înalte
- stare generală alterată
- pentru **tuse convulsivă**:
- accese de tuse paroxistică, tuse persistentă
- crize de apnee în formele grave
- contact cunoscut cu bolnav de tuse convulsivă
- pentru **maladie bronhopulmonară cronică**:
- manifestări clinice recurente cu evoluție îndelungată (wheezing recurent, malnutriție, aspirații recurente, stridor, infecții recurente ale căilor respiratorii)
  - pentru **aspirație de corp străin**:
  - lipsesc semnele de infecție de căi respiratorii superioare (rinoree, obstrucție nazală, tuse, febră)
    - episodul de aspirație în anamneză (nu în toate cazurile)
    - wheezing focal monofonic
    - hipoaerație focală stabilă sau variabilă într-o anumită arie pulmonară
  - pentru **pneumonie prin aspirație**:
  - tusea provocată de alimentație
  - reflexul de sugere diminuat
  - cianoză în timpul alimentației
  - stridor recurent sau cronic
  - pentru **malformații congenitale de cord**:
  - malnutriție
  - perfuzia periferică dereglată
  - semne clinice caracteristice (suflu cardiac patologic, zgomote cardiace anormale, ritm de galop, șoc apexian manifest)
  - pentru **insuficiență cardiacă congestivă**:
  - oboseală și/sau dispnee în timpul suptului
  - suflu cardiac patologic
  - ritm de galop
  - hepatomegalie.

#### Tratament

**Criteriile de spitalizare** a pacientului cu bronșiolită includ:

- apnee (observată sau documentată)
- SpO<sub>2</sub> constant < 92% la aerul din cameră
- consum inadecvat de lichide (50-75% de la volumul obișnuit)
- detresă respiratorie severă persistentă
- pacientul necesită oxigenoterapie
- există riscul de progresare a bolii.

**Criteriile de internare în terapie intensivă** a pacientului cu bronșiolită:

- apnee

- detresă respiratorie severă
- nu menține SpO<sub>2</sub> > 92% în timpul oxigenoterapiei (necesită oxigenoterapie cu oxigen în flux continuu/ ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă sau intubație).

Tratamentul de **primă linie** în bronșiolită include:

1. Oxigenoterapie, cu respectarea următoarelor recomandări:

- se va administra oxigen sub formă de butelie sau concentrator de oxigen tuturor copiilor cu SpO<sub>2</sub> < 90%
- vor fi folosite canulele nazale ca metodă preferată de oxigenoterapie; dacă acestea nu sunt disponibile, poate fi folosit cateterul nazal sau nazofaringian
- oxigenoterapia va fi ghidată de pulsoximetrie; dacă pulsoximetrul nu este disponibil, se continuă administrarea oxigenului până la dispariția semnelor de hipoxie, manifestată prin inabilitatea de a alimenta copilul sau tahipnee
- oxigenoterapia la copiii cu formă severă a bolii care manifestă detresă respiratorie marcată, cianoză centrală sau semne de șoc (extremități reci, timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 sec., puls slab și accelerat), status mental alterat sau semne de deshidratare severă, se va face inițial cu o rată standard a fluxului de gaz 1-2 l/min. la sugari și 2-4 l/min. la copii mai mari, pentru a atinge SpO<sub>2</sub> ≥ 94%
- oxigenoterapia cu flux standard nu necesită umidificare; în forme severe ale bolii, în cazul oxigenoterapiei > 4 l/min. prin canule nazale cu o durată mai mare de 1-2 ore, este necesară umidificarea și încălzirea gazelor inhalate
- oxigenoterapia se întrerupe dacă pacientul nu manifestă detresă respiratorie marcată, cianoză centrală, semne de șoc, status mental alterat sau semne de deshidratare severă și menține SpO<sub>2</sub> ≥ 90% la aerul de cameră, fără administrare de oxigen.

**NB!** La copiii cu evoluție severă a bolii este necesar de monitorizat și presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial cu ajutorul analizatorului de gaze, adițional pulsoximetriei. Hipercardia este un semn important al insuficienței respiratorii, în special la copiii de vârstă mică care, deși sunt obosiți, încă mențin procesul de oxigenare.

2. Vor fi înlăturate prin aspirație delicată orice secreții vâscoase de la intrarea în pasajul nazal sau gât, pe care copilul nu le poate înlătura de sine stătător:

- în bronșiolita cu evoluție ușoară și moderată se recomandă aspirația de căi respiratorii superioare cu sondă dură de tip Yankauer
- în bronșiolita cu evoluție severă se recomandă aspirația de căi respiratorii superioare cu sondă dură de tip Yankauer sau cu sondă flexibilă.

3. Se va asigura administrarea volumului de lichide necesar vârstei copilului, evitând hidratarea excesivă:

- nu vor fi administrate lichide în perfuzie rapidă copiilor care au prezente doar două semne ale șocului din cele trei obligatorii (extremitățile reci și timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 sec. *sau* puls slab și accelerat)

- va fi încurajată alăptarea și administrarea lichidelor pe cale orală

- în cazul în care copilul nu poate consuma lichide pe cale orală, va fi inserată o sondă nazo-gastrică prin care vor fi administrate lichide frecvent, dar în porții mici

- pentru alimentație nazo-gastrică se vor folosi sonde de dimensiuni mici pentru limitarea obstrucției fluxului de aer prin cavitățile nazale.

**NU vor fi administrate** (neavând eficacitate dovedită) următoarele:

- **Beta2-agoniști** (Salbutamol), inclusiv la sugarii cu anamneză alergologică agravată

- **Corticosteroizi** sub nicio formă (nebulizare, oral, intramuscular sau intravenos)

- **Epinefrină** sub nicio formă (nebulizare, intramuscular sau intravenos), cu excepția situațiilor de stop cardiorespirator

- **Antibiotice**, inclusiv din grupul macrolidelor

- **Antivirale**

- **Soluție hipertonică de NaCl**

- **Montelukast**

- **Bromură de ipratropiu**

**Monitorizarea pacientului cu bronșiolită** va fi efectuată cel puțin o dată în 4 ore, fiind evaluați următorii parametri:

- parametrii funcțiilor vitale (frecvența respiratorie, frecvența pulsului periferic, frecvența cardiacă, tensiunea arterială)

- intensitatea tirajului toracic

- caracterul febrei

- capacitatea de a ingera alimente și lichide

- valoarea SpO<sub>2</sub>

**NB!** Copiii care manifestă formă severă a bolii cu semne de dereglare a circulației sangvine (extremități reci sau timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 sec. sau puls slab și accelerat) trebuie să fie examinați și tratați în volum deplin, având prioritate față de alți pacienți, și să fie reevaluați timp de o oră.

#### **Evoluție și prognostic**

Durata manifestărilor clinice depinde de vârstă, severitatea evoluției, factorii de risc și agentul cauzal. Bronșiolita de obicei este o maladie autolimitată cu o durată medie a manifestărilor acute de 3-7 zile. Tusea durează în medie 2-3 săptămâni. Majoritatea copiilor care nu au necesitate de spitalizare se vor recupera până la 3-4 săptămâni. Totodată, în o treime de cazuri sugarii anterior sănătoși care au suportat bronșiolită au un risc mai înalt de wheezing recurent.

Criteriile clinice **minimale** de externare a pacientului cu bronșiolită includ:

- dispnee ușoară sau absentă

- frecvența respiratorie < 60 respirații/minut la vârsta < 6 luni; < 55 respirații/minut la vârsta 6-11 luni; < 45 respirații/minut la vârsta ≥ 12 luni

- SpO<sub>2</sub> > 94% la aerul de cameră, inclusiv în timpul somnului

- status mental normal

- hidratarea și alimentația orală adecvată (> 75% de la volumul obișnuit)

- părintele/îngrijitorul este capabil să monitorizeze copilul, înțelege semnele evoluției severe, factorii de risc și când să revină la medic în caz de necesitate.

#### **Profilaxie**

Metodele de prevenire a bronșiolitei includ respectarea strictă a regulilor de igienă a mâinilor (spălarea cu apă și săpun, dezinfectare igienică) pentru a minimaliza transmiterea agentului infecțios, minimalizarea expunerii copilului la fumul de țigară, evitarea contactului cu persoanele cu semne de infecție respiratorie.

Imunoprofilaxia cu palivizumab (anticorp monoclonal uman împotriva glicoproteinei F a virusului sincițial respirator) reduce riscul evoluției severe a bronșiolitei și a necesității spitalizării la copiii prematuri, cei cu maladii bronhopulmonare cronice și malformații cardiace, însă nu este disponibil pretutindeni din cauza costurilor înalte.

Totodată, vaccinarea împotriva gripei sezoniere a copiilor cu vârsta > 6 luni este un factor protectiv important în reducerea ratei de spitalizare a copiilor cu infecții de căi respiratorii inferioare.

## **WHEEZING-UL LA COPIL**

*Wheezing*-ul este un zgomot expirator cu tonalitate înaltă, fiind expresia clinică a unei obstrucții situate la orice nivel, începând cu căile aeriene mari (având caracter monofonic) până la căile aeriene mici (cu caracter polifonic, muzical).

*Wheezing*-ul și dispneea la copiii de vârstă preșcolară sunt unele din cele mai frecvente simptome în practica pediatrică. Se estimează că până la 25-30% dintre sugari au un episod de *wheezing*, respectiv 60% dintre copii prezintă cel puțin un episod de *wheezing* înainte de împlinirea vârstei de 6 ani (*wheezing* tranzitor asociat cu fumatul matern în timpul sarcinii și cel indus viral), iar 40% vor manifesta *wheezing* recurent (*wheezing* persistent asociat cu eczema, astmul matern și nivel crescut de IgE).

Factorii de risc care determină o frecvență mai înaltă a *wheezing*-ului la copii în comparație cu adulții includ:

dimensiuni reduse ale căilor aeriene, rezistența la fluxul de aer mai mare în căile respiratorii, complianța pulmonară și elasticitate tisulară redusă, un număr mai mic de căi respiratorii colaterale.

Atopia este un factor de risc important pentru *wheezing*-ul persistent, fiind observată relația doză-efect: cu cât

este mai mare numărul de alergeni la care este sensibilizat copilul de vârstă preșcolară și cu cât este mai înalt gradul de sensibilizare, cu atât este mai probabilă persistența *wheezing*-ului după vârsta de 6 ani. Totodată, există corelație strânsă între infecțiile respiratorii virale acute, atopie și hiperreactivitatea bronșică manifestată prin *wheezing* (figura 8).

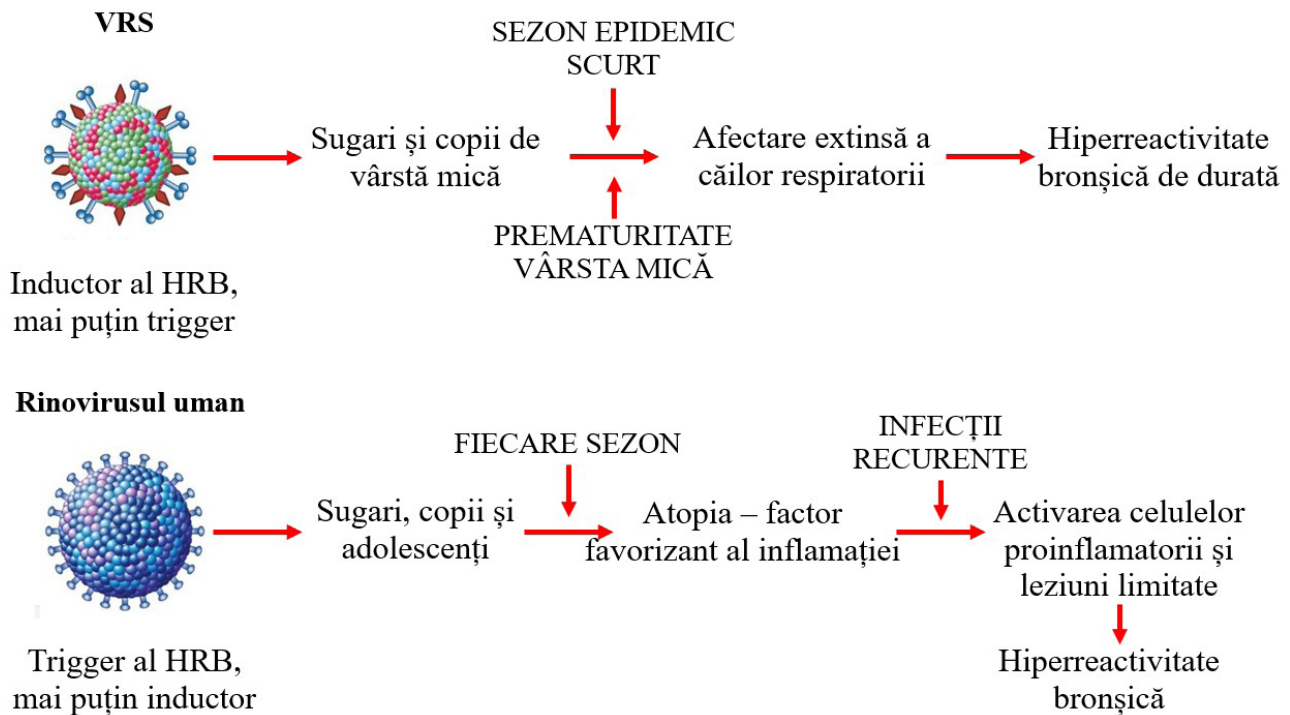


Fig. 8. Mecanismele patogenetice ale *wheezing*-ului indus viral la copii.

Agenții infecțioși cu impact demonstrat în apariția *wheezing*-ului la copii sunt virusul respirator sincițial (VRS) și rinovirusul uman. VRS este agentul etiologic predominant al infecțiilor de căi respiratorii inferioare la copiii de vârstă mică (bronșiolită), având o durată scurtă a sezonului de incidență maximală și determinând infecții severe în special la prematuri. Infecția cu VRS este asociată cu leziuni extinse ale epitelului respirator și declanșarea inflamației neurogene, evoluând în consecință spre hiperreactivitate bronșică îndelungată tradusă clinic prin *wheezing* persistent sau recurent, determinat în mare parte de instabilitatea tonusului neuromuscular al bronhiilor și nu de sensibilizarea alergică. Spre deosebire de VRS, infecția cu rinovirus uman se dezvoltă la copiii de toate vârstele indiferent de sezon, provocând citotoxicitate minimală la nivelul epitelului respirator. Totuși, în special la indivizii atopici, acest agent patogen declanșează eliberarea mediatorilor de către celulele structurale și inflamatorii, manifestarea clinică fiind similară infecției cu VRS – *wheezing* persistent sau recurent.

Actualmente, sunt propuse câteva clasificări ale *wheezing*-ului:

- în funcție de simptome:

1. *wheezing* episodic (viral) – *wheezing* în episoade scurte de timp, asociat deseori cu infecții respiratorii virale, în lipsa simptomelor între episoade;

2. *wheezing* cu triggeri multipli (efort, emoții, alergeni) – *wheezing* care prezintă perioade de exacerbări, dar cu simptome și între episoade, în cursul somnului, la efort, emoții;

- în funcție de prezența atopiei (predispoziției genetice către sensibilizare mediată IgE la alergene prezente în mod obișnuit în mediul înconjurător):

1. *wheezing* atopic (sau astm alergic) – trei sau mai multe episoade de *wheezing* și dispnee ȘI sensibilitate IgE mediată la alergeni inhalatori sau alimentari, demonstrată prin teste cutanate prick pozitive sau prin evidențierea anticorpilor IgE specifici în serul pacientului;

2. *wheezing* non-atopic (viral) – trei sau mai multe episoade de *wheezing* și dispnee doar în timpul infecțiilor

respiratorii acute ȘI lipsa sensibilizării la alergeni inhalatori sau alimentari;

- în funcție de severitatea simptomelor:

1. *wheezing* ușor, episodic (rar) – *wheezing* cu impact nesemnificativ asupra activităților cotidiene ale copilului afectat și o frecvență redusă a episoadelor ( $\leq 1$  episod în lună);

2. *wheezing* sever sau frecvent – *wheezing*-ul care afectează semnificativ activitățile cotidiene ale copilului (consulturi medicale de urgență sau spitalizare) sau o frecvență înaltă a episoadelor ( $\geq 2$  episoade în lună);

- în funcție de evoluția în timp:

1. *wheezing* tranzitor cu debut precoce, în perioada de sugar, cu remisie după vârsta de 3 ani;

2. *wheezing* persistent cu debut în primii 3 ani de viață și simptome persistente după 6 ani, de obicei asociat atopiei;

3. *wheezing* cu debut tardiv, după vârsta de 3 ani, non-atopic.

Utilizarea clasificării și a terminologiei depinde de contextul clinic și particularitățile evolutive ale simptomelor la copilul afectat. *Wheezing*-ul recurent/persistent este un simptom nespecific care poate fi cauzat de o varietate de situații clinice. Abordarea diagnostică inițială are ca scop excluderea cauzelor serioase, care determină de obicei apariția *wheezing*-ului „atipic” (tabelul 12):

**Tabelul 12. Simptomele și cauzele posibile ale *wheezing*-ului „atipic”**

Semne alarmante	Cauze posibile
Persistența <i>wheezing</i> -ului de la naștere	Traheobronhomalacie Dischinezie ciliară primară
Tuse productivă ca simptom principal	Dischinezie ciliară primară Fibroză chistică Imunodeficiență Tuberculoză
Evoluția neîntreruptă a simptomelor	Traheobronhomalacie Inel vascular Aspirație de corp străin Maladie bronhopulmonară cronică cu debut în perioada neonatală
Deficit de creștere	Fibroză chistică Imunodeficiență
Pneumonie recurentă	Fibroză chistică Imunodeficiență

Pentru elucidarea diagnosticului la copilul cu *wheezing* recurent/persistent sunt necesare două etape de diagnostic: anamneza cu examenul clinic și un plan de investigații paraclinice. Anamneza trebuie să fie detaliată și să includă:

- perioada neonatală – caracterul meconiului eliminat, prezența tulburărilor respiratorii;
- factorii declanșatori – infecția respiratorie acută, schimbările climatice, efortul fizic sau emoțional (râs/plâns), luarea meselor;
- factori de risc – expunere la fumat, animale de companie, manifestări alergice (eczema, dermatita atopică);
- evaluarea sezonality episoadelor la debut și pe parcurs;
- în caz de asociere a tusei – caracterul acesteia și evoluția în timp, asocierea cianozei, apneei;

- estimarea prezenței modificărilor simptomelor odată cu schimbarea poziției corpului (de ex. în poziție înclinată) sau asocierea cu tulburări de alimentație (de ex. în caz de reflux gastroesofagian);

- suportarea infecțiilor recurente ale căilor respiratorii – otite, pneumonii, infecții persistente sau severe;
- aprecierea dezvoltării fizice, aspectului scaunului;
- prezența malformațiilor cardiovasculare cunoscute sau altor anomalii;
- răspunsul la tratamentul administrat anterior – bronhodilatatoare, antibiotice sau glucocorticoizi ș.a.

Examenul clinic este necesar să se facă repetat, pentru a confirma prezența *wheezing*-ului de către medic, fiind bine

cunoscută percepția diferită a acestui simptom de către părinți în comparație cu lucrătorii medicali.

Investigațiile de rutină includ:

- hemoleucograma – evaluarea eozinofiliei și a formulei leucocitare;
- radiografia toracică – semne de hiperinflație generalizată caracteristică pentru bronșiolită, astm bronșic, fibroză

chistică sau dischinezie ciliară primară; hiperinflație localizată în anomalii structurale sau aspirație de corp străin; alte modificări (atelectazie, bronșectazie, tumori, cardiomegalie, edem pulmonar);

- examen ORL.

Investigațiile de specialitate sunt sugerate în tabelul 13.

**Tabelul 13. Investigațiile de laborator și instrumentale la copiii cu wheezing recurent/persistent**

Cauza probabilă	Investigații sugerate
Astm bronșic	Probe funcționale respiratorii, teste cutanate prick sau examinarea anticorpilor IgE specifici în serul pacientului
Fibroză chistică	Testul sudorii, teste de genetică moleculară
Tuberculoză	Proba Mantoux, lavaj/spută/gastric/bronhoalveolar cu examen microbiologic, microscopie, PCR
Anomalii bronhopulmonare	Bronhoscopie, tomografie computerizată de rezoluție înaltă
Bronșectazii	Tomografie computerizată de rezoluție înaltă, lavaj bronhoalveolar
Dischinezia ciliară primară	Motilitatea cililor nazali, FeNO, microscopie electronică
Refluxul gastroesofagian	Impedanța, pH-metria, endoscopia digestivă superioară
Maladii cardiovasculare	Ecocardiografie, angiografie, RMN
Imunodeficiență	Teste imunologice, imunograma

Totuși, majoritatea copiilor manifestă *wheezing* „tipic”, la care este justificată efectuarea doar a testărilor alergologice.

Pentru tratamentul inițial al episoadelor acute se recomandă administrarea unui beta2-agonist cu durată scurtă de acțiune (salbutamol) sub formă de aerosoli prin MDI (aerosol presurizat dozat, *Metered-Dose Inhaler*) cu ajutorul unui spacer (cameră de expansiune). Terapia orală cu corticosteroizi este mai puțin eficientă la copilul preșcolar cu episod acut de *wheezing* în comparație cu copiii mai mari cu astm bronșic și se recomandă doar în cazurile cu evoluție severă, care necesită tratament în condiții de staționar și oxigenoterapie, sau cei cu *wheezing* atopic. Antibioticele nu se recomandă, decât în cazul demonstrării unei infecții asociate.

**NB!** Nu se recomandă administrarea dozelor înalte de corticosteroizi inhalatori la copiii cu *wheezing* episodic viral la debutul infecției respiratorii virale acute și pe parcursul acesteia din cauza efectului negativ asupra creșterii.

Principiile terapiei pe termen lung la copiii cu *wheezing* persistent/recurent sunt următoarele:

- stabilirea unei relații terapeutice cu pacientul și părinții/îngrijitorii acestuia

- intervenții non-farmacologice
  - educația de autoîngrijire
  - reducerea maximală a expunerii la fumat
  - reducerea expunerii la alergeni în caz de sensibilizare demonstrată

- examinări medicale repetate
- tratament farmacologic
  - beta2-agonist (salbutamol) la necesitate
  - instruirea și menținerea tehnicii corecte de administrare a aerosolilor

- în caz de simptome prezente între episoadele de *wheezing*, se recomandă doze mici de glucocorticoizi inhalatori sau montelukast (cu beneficiu redus în comparație cu glucocorticoizii)

- în cazurile în care dozele mici de glucocorticoizi inhalatori nu mențin controlul simptomelor
  - verificarea tehnicii de inhalare și a compliancei la tratament
  - excluderea comorbidităților sau a diagnosticului alternativ

– suplimentarea tratamentului cu un medicament de control adițional (glucocorticoid inhalator, montelukast sau beta2-agonist cu durată lungă de acțiune).

Glucocorticoizii inhalatori recomandați pentru administrare cu MDI cu ajutorul unui spacer (cu sau fără mască în funcție de vârsta copilului) sunt fluticasona propionat, budesonida și beclometazona cu particule extrafine (cu diametrul sub 2 μm). Tratamentului pe termen lung se sistează dacă copilul nu manifestă simptome pe parcursul a 3-6 luni sau după 12 luni în cazul episoadelor severe care au impus spitalizare sau terapie intensivă.

## TUSEA CRONICĂ

### Definiție

Tusea cronică la copiii mai mici de 14, de obicei, este definită ca o tuse care durează mai mult de patru săptămâni.

Această definiție este utilizată de majoritatea ghidurilor internaționale publicate (americane, europene și australiene), deoarece marea parte a infecțiilor respiratorii acute la copii se rezolvă în acest interval, iar evaluarea la un termen de patru săptămâni permite diagnosticul relativ timpuriu al maladiilor subiacente grave.

### Noțiuni generale

Tusea cronică este unul dintre cele mai frecvente simptome în copilărie și este un motiv frecvent de anxietate a părinților și de adresare la medic. Tusea copilului, ca simptom izolat, este frecvent raportată de către părinți.

Tusea este un simptom comun nu doar la copiii bolnavi, dar și la copiii sănătoși, constituind un mecanism natural de protecție, care împiedică pătrunderea particulelor străine în căile respiratorii. Un copil face în medie pe an de la 5 până la 8 episoade de infecții respiratorii, manifestate în marea majoritate prin tuse care durează aproximativ 7-14 zile. Astfel, durata medie a infecțiilor respiratorii la un copil sănătos este de aproximativ 50 de zile pe an. Totodată, tusea este frecventă la copii sănătoși care locuiesc în regiuni urbane aglomerate și poluate, fiind raportate circa 10-30 de episoade de tuse pe zi fără semne de infecție respiratorie.

### Patofiziologie

Receptorii pentru tuse sunt atât mecanici, cât și chimici. Receptorii mecanici sunt distribuiți în principal în căile aeriene superioare precum laringele, carina și traheea, iar receptorii chimici sunt predominant în căile respiratorii inferioare. Bronhiiolele terminale și alveolele nu au receptori pentru tuse. De asemenea, receptorii pentru tuse sunt în canalul auditiv extern, pe membranele pleurale și pericardice, pe diafragm, în esofag și chiar în mucoasa gastrică. În urma stimulării reflexului de tuse, impulsul nervos aferent este trimis, în primul rând, de către nervul vag către centrul de tuse din bulbul rahidian și puntea Varolio și prin comunicări bidirecționale cu centrul superior către cortexul creierului. Astfel, tusea poate fi atât voluntară, cât și un reflex involuntar.

În general, ciclul tusei are trei etape, după cum urmează:

1. *faza de inspirație*: o respirație profundă pentru a acumula volumul de aer necesar pentru a produce tusea;
2. *faza de presiune*: închiderea glotei și contracția diafragmei, a mușchilor pieptului și a abdomenului, ceea ce duce la creșterea presiunii toracice;
3. *faza expiratorie*: începe cu deschiderea glotei urmată de exhalatie din care rezultă sunetul tusei.

Tusea cronică este diferențiată în două categorii mari: tusea cronică specifică și nespecifică.

**Tusea cronică specifică** se referă la tusea cronică, căreia, după un program explorativ, îi poate fi atribuită o cauză etiologică de origine pulmonară sau extrapulmonară (tabelul 14). În majoritatea cazurilor de tuse specifică, evaluarea inițială va identifica semne sau simptome care sugerează cauza tusei (cunoscute sub denumirea de „indicatori specifici ai tusei”). Acestea includ simptome precum tuse umedă sau *wheezing*; vârsta de debut, cum ar fi apariția în perioada copilăriei precoce; condiții asociate, cum ar fi eșecul creșterii sau hipocratism digital; anomalii identificate la radiografia toracică sau valori reduse ale spirometriei; sau caracteristici clasice recunoscute ale tusei (de exemplu, tuse lătrătoare). Mulți dintre acești indicatori sunt ușor de recunoscut și sunt predictori importanți ai unei cauze specifice. Unul dintre indicatorii cei mai importanți și discriminatorii este prezența tusei umede sau productive, care indică prezența secrețiilor în căile respiratorii și etiologia infecțioasă nu trebuie neglijată.

**Tabelul 14. Cauzele tusei cronice la copii.**

Cauza primară	Factorii de risc sau mecanismul	Test diagnostic major (suplimentar evaluării clinice)
<i>Cauze pulmonare</i>		
Sindrom de aspirație recurentă (în volum mic)	Disfuncție primară a deglutiției sau tulburări laringiene (de exemplu, anomalii congenitale, fistulă traheo-esofagiană), reflux gastroesofagian, acalazie	Evaluarea deglutiției (de exemplu, videofluoroscopic) sau alte teste la indicații specifice



Boala supurativă cronică endo-bronșică (bronșită bacteriană prelungită, boli pulmonare supurative cronice, bronșiectazii)	Fibroză chistică Imunodeficiențe primare sau secundare Dischinezie ciliară primară Aspirație	Testul sudorației, examen genetic Evaluarea funcției imunitare Biopsie ciliară, testare genetică Evaluarea deglutiției
Pneumonie cu evoluție treantantă	Atelectazie cronică, obstrucție bronșică cu "dop" de mucus Patogenii includ BAAR, micobacterii nontuberculoase, agenți atipici, fungi	CT toracic, bronhoscopie Evaluare microbiană relevantă (de ex., QuantiFERON gold și Gene Xpert pentru identificarea tuberculozei)
Boala pulmonară eozinofilică	Primară sau secundară	Evaluare specifică a substratului (sânge și/sau lavaj bronhoalveolar)
Aspirație de corp străin	Copil mic, istoric de sufocare (inclusiv cu zile sau săptămâni până la debutul tusei)	Bronhoscopie
Afecțiuni pulmonare interstițiale	Anomalii genetice primare, bronșiolită obliterantă, maladii autoimune, efecte adverse ale medicamentelor	Test genetic relevant sau examinări imunologice ± biopsie pulmonară
Ineficiență mecanică	Traheobronhomalacie și alte anomalii ale căilor respiratorii Inele vasculare sau alte anomalii care determină îngustarea traheei	Bronhoscopie dinamică TC toracic cu contrast RMN toracic (dacă este suspectată cauza vasculară)
Bronșita noninfecțioasă	Expunerea la poluanții de mediu (de ex., fum de tutun, fungi, gaze de eșapament)	Istoricul bolii și eliminarea factorului declanșator
Leziunile de volum	Chisturi și/sau tumori	TC sau RMN
<b>Cauze extrapulmonare</b>		
Patologii cardiace	Pot provoca tuse prin compresia căilor respiratorii, edem pulmonar sau aritmie	ECG și alte evaluări la indicații specifice
Leziuni ORL	Reflex oto-respirator (reflexul Arnold), în care stimularea ramurii auriculare a nervului vag declanșează tuse	Examinarea canalului urechii și îndepărtarea obiectului sau tratamentul cauzei declanșatoare a tusei
Patologii ale esofagului	Reflux gastro-esofagian (acid și non-acid)	Monitorizarea pH-ului esofagian sau monitorizarea impedanței ± endoscopie

Efecte secundare ale medicamentelor	Inhibitorii enzimei de conversie (frecvent); orice medicament administrat inhalator, inhibitori ai pompei de protoni, mucolitice/expectorante, alte medicamente Unele medicamente (de ex., medicamente citotoxice) pot fi asociate cu boala pulmonară interstițială	Întreruperea medicamentului incriminat Evaluare pentru excluderea/confirmarea afecțiunilor pulmonare interstițiale (HRCT)
Tuse habituală	Semn izolat sau asociat cu alte modificări ale comportamentului, absentă în timpul somnului	Răspuns pozitiv la terapia comportamentală
Tuse psihosomatică	Mai probabil la persoanele cu anxietate generalizată sau alte tulburări somatice Gânduri disproporționate și anxietate cu privire la gravitatea simptomelor	Răspuns pozitiv la terapia prin consiliere sau psihoterapie
Patologia căilor respiratorii superioare	Sinuzita cronică, tulburări obstructive ale somnului	Evaluare ghidată de tulburarea suspectată (TC, polisomnografie)

**Tusea cronică nespecifică** este definită ca o tuse cronică care nu are o cauză identificabilă, după o evaluare clinică și explorativă exhaustivă. O tuse cronică probabil este nespecifică dacă este uscată și nu există anomalii identificate la evaluarea inițială (adică, nu există „indicatorii specifici ai tusei”

(tabelul 15). Acest tip de tuse se rezolvă de obicei treptat, dar copiii trebuie reevaluați periodic pentru apariția semnelor sau simptomelor tusei specifice. În unele cazuri, tusea nespecifică poate reprezenta un sindrom postviral.

**Tabelul 15. „Indicatorii specifici ai tusei” care sugerează un diagnostic alternativ.**

Marcheri ai tusei specifice	Diagnostic posibil
Hipocratism digital, deformarea peretelui toracic sau sunete pulmonare adiționale auscultatorii	Boala pulmonară supurativă cronică, de orice origine
Eșecul creșterii, steatoree	Fibroza chistică
Dextrocardie, infecții recurente auriculare și ale sinusurilor	Dischinezie primară ciliară
Infecții recurente ale căilor respiratorii inferioare, hipoxie, crepitații, dispnee	Bronșiolită obliterantă postinfecțioasă
Infecții recurente, severe cu germeni atipici	Imunodeficiențe
Retard neurodevelopmental, infecții recurente ale căilor respiratorii inferioare, episoade de sufocare	Sindrom de aspirație
Vărsături, simptome dispeptice	BRGE
Tuse ”groasă”	Traheomalacie, bronhomalacie

Anamnezic al episodului acut de sufocare	Aspirație de corp străin
Maladii autoimune, medicație specifică	Atingeri sistemice ale tesutului conjunctiv

### Cauzele tusei cronice la copii

Cele mai frecvente trei cauze ale tusei cronice la copii sunt astmul bronșic, bronșita bacteriană prelungită (PBB) și tusea nespecifică, care, de regulă, se rezolvă spontan. Alte cauze ale tusei cronice sunt prezentate în tabelul 14. Pentru unele diagnostice, cum ar fi tuberculoza, frecvența variază în funcție de regiunea geografică.

Este important de remarcat că structura etiologică a tusei cronice la copii este diferită de cea a adulților, deci evaluarea și gestionarea copiilor trebuie să se bazeze pe protocoale specifice copilului, și nu pe cele concepute pentru adulți.

Următorii indicatori pozitivi identificați la examenul clinic pot permite un diagnostic diferențial între tusea cronică specifică și cea nespecifică:

- tuse zilnică umedă sau productivă cu expectorații;
- retard în creșterea și dezvoltarea copilului;
- degete hipocratice;
- istoric de hemoptizii la copil;
- istoric de episoade recurente de pneumonie la copil;
- dispnee de repaus;
- dispnee la efort fizic;
- identificarea semnelor patologice la examenul sistemului respirator (stridor, *wheezing*, raluri sau crepitații, diminuarea sunetului respirator etc.), deformități ale cutiei toracice;
  - rezultate anormale ale examenului cardiac (sufuri cardiace);
- debutul tusei în perioada neonatală sau în vârsta copilăriei fragede;
- dereglări de deglutiție la copil;
- istoric de sufocare bruscă la începutul perioadei de tuse cronică;
- istoric de regurgități sau vărsături recurente la copil;
- expunere la alergeni inhalatori din mediu, în special fumul de țigară (fumător pasiv);
- istoric familial de boli pulmonare cronice sau imunodeficiențe primare.

Trebuie luate în considerare și problemele respiratorii anterioare, inclusiv istoricul de spitalizări sau intervențiile pulmonare pentru anumite traumatisme toracice sau combusii.

Un istoric de episoade recurente de pneumonie cu evoluție trenantă, imunodeficiențe primare sau secundare, fibroza chistică, anomalii anatomice ale sistemului respirator, dereglări de deglutiție (sindrom de aspirație) sau bronșiectazii.

Astfel, un copil cu istoric de fistulă traheoesofagiană corectată chirurgical poate fi predispus la traheomalacie, reflux gastroesofagian și, în final, tuse cronică sau un copil cu sindrom de detresă respiratorie neonatală gravă în antecedente poate prezenta modificări pulmonare restrictive și obstructive, asociate cu tuse cronică.

Istoricul de infecții recurente, transfuziile anterioare de sânge, dependența parentală de droguri intravenoase și deficitul creșterii la copil cu tuse cronică pot sugera diagnosticul de infecție HIV/SIDA.

Istoricul de atopie cum ar fi eczema, dermatita atopică sau rinită alergică la copilul cu tuse cronică poate fi sugestiv pentru astmul bronșic.

Cefaleea la un copil mai mare, în special dimineața de vreme și tensiunea regiunii sinusurilor paranazale și, eventual, dureri dentare fără leziuni ale dinților pot fi sugestive pentru sinuzită ca cauză a tusei cronice.

Adaos insuficient în greutate, edeme periferice fără o cauză cunoscută și prezența dispneei, în special în timpul efortului fizic pot fi semne ale unei maladii cardiace neidentificate și progresive la copii.

Prezența simptomelor neurologice, cum ar fi convulsiile sau retardul neurodeveloamentale poate sugera sindromul de aspirație cronică drept cauză frecventă a tusei cronice la acești copii.

Scaune grăsoase, balonarea abdomenului asociate tusei cronice sunt înalt sugestive pentru diagnosticul de fibroză chistică.

### Examinarea organelor ORL

Examinarea conductului auditiv pentru identificarea unui corp străin, semnelor de infecție, ruperea membranei timpanice sau anomalii urechii medii constituie un element obligator al evaluării copilului cu tuse cronică.

Salutul alergic sau șanțul transversal la nivelul piramidei nazale poate fi rezultatul frecării repetate a nasului din cauza pruritului și a eliminărilor nazale și ar putea reprezenta copilul cu antecedente de alergii. De asemenea, haloul întunecat și edemul periorbital (strălucire alergică) sau linii transversale sub pleopa inferioară (liniile Dennie) sunt prezente la un copil cu tuse de origine alergică.

Septul nazal deviat, în special în urma unor traumatisme sau anomalii congenitale, poate reprezenta un factor predispozant pentru sinuzită. Vegetațiile adenoide pot fi o altă cauză a tusei cronice.

Culoarea mucoasei nazale este un alt indicator util în diferențierea cauzei tusei alergice. Astfel, mucoasa congestionată identifică rinita infecțioasă și sinuzita, iar mucoasa palidă implică rinită alergică.

Examinarea cavității bucale poate pune în evidență palatoschizis sau uvula bifidă, care pot sugera cauza tusei. Mișcarea anormală a uvulei, în special la copiii cu retard în dezvoltarea neuromotorie, poate prezenta tulburări de deglutiție și crește posibilitatea aspirării cronice.

#### Examinarea cutiei toracice

Creșterea diametrului anteroposterior al cutiei toracice este un indicator important și evidențiază un piept deformat "în butoi", care se dezvoltă în bolile pulmonare obstructive cronice și astm bronșic necontrolat.

Prezența șanțului transversal în partea inferioară a cutiei toracice (șanțul Harrison) este notat la pacienții cu efort respirator crescut (insuficiență respiratorie), iar în cazul copiilor cu tuse cronică trebuie suspectată o patologie pulmonară cronică precum sunt fibroza chistică sau astmul bronșic necontrolat. Prezența șanțului Harrison se observă în cazurile avansate de rahitism.

#### Cauze tusei cronice specifice la copii

##### *Sindromul de aspirație recurentă sau cronică*

Aspirația cronică sau recurentă este o cauză importantă a tusei cronice și se poate datora dereglărilor de deglutiție, refluxului gastroesofagian, maladiilor neurologice cu retard de dezvoltare, bolilor neuromusculare și anomaliilor anatomice ale căilor respiratorii (ex., fistula traheoesofagiană). Unii indivizi cu aceste tulburări au istoric de dificultăți de hrănire sau tuse în timpul hrănirii. Cu toate acestea, absența tusei în timpul deglutiției nu exclude aspirația, deoarece aspirația cronică, de regulă, este „tăcută”.

##### *Astmul bronșic*

Astmul bronșic este una dintre cele mai frecvente cauze ale tusei cronice la copii. Deși tusea este un simptom frecvent la copiii cu astm, tusea izolată (în absența altor simptome) este un simptom rar al astmului bronșic la copii (variantele tusive a astmului bronșic). Tusea la copiii cu astm bronșic are un caracter sec (uscată) fără expectorații, cu agravare în timpul nopții spre dimineața.

Tusea la un copil cu teren atopic poate fi condiționată și de bronșita eozinofilică non-astmatică, rinita alergică și hipertrofia adenoidă pe fond alergic.

Tusea umedă nu exclude astmul bronșic, dar trebuie diferențiată de bronșita bacteriană prelungită sau cu aspirație de corp străin. În mod obișnuit, în astm, există simptome asociate de respirație șuierătoare, dispnee la efort sau atopie, deși acestea pot rămâne nerecunoscute de către părinți.

Astmul bronșic trebuie suspectat la copiii cu istoric de eczemă, rinită alergică sau episoade repetate de bronșiolită. Un istoric familial de atopie sau astm este înalt sugestiv. Totodată, pot fi raportate episoade de wheezing și accese de tuse seacă, care răspund la administrarea de bronhodilatatoare, deși raportarea parentală a wheezing-ului este adesea inexactă. Exacerbările de astm deseori sunt declanșate de infecții virale acute ale căilor respiratorii superioare, de efort fizic sau alergeni cunoscuți.

##### *Bronșita bacteriană prelungită (BBP)*

BBP este una dintre cele mai frecvente cauze ale tusei umede cronice, în special la copiii mai mici de 5 ani, reprezentând circa 40% din adresările la medicul pediatru-pneumolog în țările dezvoltate. Diagnosticul corect și tratamentul antibacterian sunt importante, deoarece o complicație frecventă a BBP netratate sunt bronșiectaziile.

Diagnosticul de BBP, de obicei, se bazează pe criteriile clinice, care includ:

- tuse cronică umedă (durata de cel puțin patru săptămâni);
- nu există alte simptome sau semne patologice;
- nu sunt dovezi ale unui diagnostic alternativ după o evaluare standard (inclusiv spirometrie normală și radiografie normală, decât o accentuare peribronhială bilaterală);
- rezolvarea tusei după o cură de două săptămâni de tratament antibacterian adecvat.

BBP este cauzată de agenți patogeni tipici ai căilor respiratorii, cum ar fi *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. Bronhoscopia nu este necesară pentru diagnostic, dar, dacă este efectuată, relevă secreții mucopurulente în lumenul bronșic.

În cazul unei severități marcate a semnelor clinice poate fi constatată "BBP extinsă" și tusea, de regulă, se rezolvă numai după o cură prelungită (patru săptămâni) de antibioterapie; termenul de „BBP recurentă” este utilizat când un copil are mai mult de trei episoade de BBP pe an.

##### *Boală pulmonară supurativă cronică*

Boala pulmonară supurativă cronică (BPSC) se referă la o patologie cu caracteristicile clinice ale bronșiectaziilor, precum ar fi tusea cronică productivă care nu se rezolvă după tratamentul antibacterian administrat per os, dar fără modificările imagistice (radiologice, TC) specifice bronșiectaziilor. În trecut, termenul era utilizat în sens mai larg, pentru a descrie orice afecțiune pulmonară cu secreții cronice purulente, cum ar fi empiemul, bronșiectaziile sau abcesul pulmonar.

BPSC trebuie suspectată la copiii cu BBP recurentă sau tuse umedă cronică, care persistă după patru săptămâni de tratament antibacterian per oral. Acești copii trebuie evaluați la HRCT, pentru a elucida cauza posibilă și pentru a

determina dacă s-au dezvoltat bronșiectaziile. Managementul BPSC nu este bine stabilit, dar este similar cu cel al bronșiectaziilor, inclusiv cure repetate de remedii antibacteriene și chinetoterapie respiratorie.

#### *Bronșiectaziile*

Bronșiectazia este foarte probabilă la un copil cu o tuse umedă cronică, care persistă după patru săptămâni de tratament antibacterian per oral. La copiii mai mari, tusea poate fi productivă cu expectorații mucopurulente, mai accentuată dimineața la schimbarea poziției corpului. Alte simptome pot include episoade recurente de BBP sau alte infecții respiratorii, dispnee la efort fizic, hemoptizii sau hipocratism digital. Copiii cu oricare dintre aceste caracteristici trebuie evaluați la HRCT, care va identifica sau exclude prezența bronșiectaziilor, iar, în unele cazuri, poate contribui la identificarea cauzei.

Pacienții cu BPSC sau bronșiectazii trebuie evaluați complex pentru identificarea factorului cauzant, cum ar fi traheo-bronhomalacia, fibroza chistică, imunodeficiențele (primare sau secundare), dischinezia ciliară sau sindromul de aspirație recurentă.

#### *Tuberculoza*

În zonele în care tuberculoza este prevalentă este important să se ia în considerație acest diagnostic la orice copil cu tuse cronică. La examinare, copiii cu tuberculoză pot avea o respirație monofonică din cauza limfadenopatiei hilare sau a tuberculomului. Investigațiile includ teste standard, cum ar fi testul cutanat la tuberculină, investigații microbiologice disponibile, cum ar fi testul GeneXpert, examinări imagistice (radiografie și CT ale cutiei toracice).

#### *Anomalii congenitale ale sistemului respirator*

Anomaliile congenitale care pot provoca tuse cronică la copii includ următoarele entități: laringotraheomalacia, fistula traheoesofagiană, palatoschizis, prezența arterei toracice ectopice (vase aberante), chistul bronhogen, sechestrarea pulmonară. Tusea în anomaliile congenitale are un debut precoce în perioada neonatală sau a copilăriei fragede și are un caracter uscat.

#### *Afecțiuni pulmonare eozinoflice*

Posibilitatea unei afecțiuni pulmonare eozinofile trebuie luată în considerație la copiii cu eozinofilie în sângele periferic și tuse cronică. Pneumonia eozinofilică la copii se caracterizează prin infiltrarea spațiilor alveolare, ceea ce duce la infiltrații pulmonare locale sau difuze vizualizate la radiografia pulmonară. Diagnosticul se bazează pe constatarea nivelului crescut de eozinofile în lichidul din lavajul bronho-alveolar (BAL). Afecțiunile pulmonare eozinoflice pot fi clasificate ca primare, pentru care cauza nu a fost determinată, sau secundare, cauzate infecții precum sunt parazitozele intestinale (ex., *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*) sau fungi

(ex., aspergiloză bronhopulmonară alergică, coccidioidomicoză pulmonară, histoplasmoză pulmonară) sau rareori medicamente.

#### *Aspirația de corp străin în căile respiratorii*

Posibilitatea aspirației de corp străin în căile respiratorii nu trebuie neglijată la copiii mai mici de 5 ani care se prezintă cu tuse cronică. Tusea are un caracter alternant umed/ uscat și poate fi asociată cu *wheezing*. Anamnestical, cu relevarea unui episod de sufocare sau debut brusc al tusei la un copil mic în timpul alimentației sau jocului fără semne de prodrom infecțios, argumentează suspiciunea de corp străin în căile respiratorii. Doar aproximativ 10% din obiectele aspirate de copii în căile respiratorii sunt radioopace. Prin urmare, este importantă evaluarea semnelor radiologice indirecte sugestive pentru diagnostic. Bronhoscopia este metoda de elecție, care permite confirmarea diagnosticului, dar și extragerea corpului străin.

#### *Infecții respiratorii*

Infecția virală a căilor respiratorii superioare poate provoca o tuse îndelungată numită tuse post-virală, dar, de regulă, această tuse se rezolvă în termen de 3-4 săptămâni, deci nu este clasificată ca tuse cronică. Cu toate acestea, infecțiile virale ale căilor respiratorii inferioare condiționate de CMV, VRS, adenovirus pot determina tuse cronică. Totodată infecțiile atipice cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* sau infecția cu *Bordetella pertussis* pot provoca sindromul tusei cronice.

Bronșita bacteriană nespecifică este o cauză importantă a tusei cronice la copii și se manifestă de obicei ca o tuse cronică productivă. Spre deosebire de bronșitele de etiologie virală, infecțiile bacteriene durează, de obicei, mai mult de trei săptămâni și răspund la antibioterapia corectă cu peniciline în termen de două săptămâni.

*Mycobacterium tuberculosis* este o cauză importantă a tusei cronice la copii, în special în țările în curs de dezvoltare. Prezența tusei cronice însoțită de alte simptome, precum ar fi subfebrilitatea, scăderea în greutate, eșecul creșterii, istoric de contact cu o persoană cu tuberculoză suspectată și un test cutanat pozitiv la tuberculină optează în favoarea diagnosticului de tuberculoză pulmonară. Patternul tusei în tuberculoză poate varia de la tuse uscată până la tuse cu expectorații abundente (din cauza bronșiectaziilor) sau tuse cu hemoptizie.

#### *Formațiunile de volum mediastinale*

O cauză rară a tusei cronice la copii sunt formațiunile de volum ale mediastinului, care pot fi vizualizate inițial pe radiografia cutiei toracice și necesită investigații suplimentare.

#### **Cauze extrapulmonare ale tusei cronice la copii**

##### *Patologia cardiacă*

Patologia cardiacă este o cauză rară a tusei cronice la copii, în special fiind asociată cu hipertensiunea pulmonară sau edemul cardiogen. Hipertensiunea arterială pulmonară poate fi idiopatică sau secundară unor boli cardiace congenitale sau maladii ale țesutului conjunctiv. Edemul pulmonar cardiogen cel mai frecvent este o complicație a patologiei cordului stâng.

Posibilitatea patologiei cardiace poate fi identificată prin anamnezic și examen clinic și explorativ complex.

#### *Sinuzita*

Sinuzita este caracteristică pentru copii mai mari de 6 ani. Tusea cronică este cauzată de obicei de sinuzită subacută cu o durată de la trei săptămâni la trei luni de la debutul simptomelor sau de sinuzită cronică (mai mult de trei luni de la debutul simptomelor). Simptomele includ secreții purulente din nas și faringe și congestie nazală, accese de cefalee, caracteristice sinuzitei acute. Pacienții cu sinuzită, de obicei, prezintă o tuse cu expectorații cu accent dimineața devreme.

Identificarea sinuzitei cronice la un copil necesită excluderea maladiilor cauzatoare precum sunt hipertrofia adenoidă, atopia, fibroza chistică, imunodeficiențele și sindromul cililor imotili.

Este necesară intervenția chirurgicală a sinusurilor.

#### *Administrarea de medicamente*

Este cunoscută tusea cronică drept efect secundar al unor medicamente administrate îndelungat. Un număr mic de medicamente cauzează o tuse cronică, precum sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii beta-receptorilor sau în cazul medicamentelor administrate pe cale inhalatorie.

Totodată o cauză frecventă a tusei cronice productive la copiii mici este utilizarea remediilor expectorante și mucolitice, care determină hiperproducția de mucus în arborele bronșic și sunt asociate cu agravarea tusei ca reacție adversă. Ghidurile internaționale nu recomandă utilizarea acestor medicamente pentru copiii sub vârsta de 2 ani din cauza efectelor secundare grave care pot pune în pericol viața copiilor. Ulterior această recomandare a fost extinsă pentru copiii mai mici de 4 ani. În acest caz tusea se rezolvă după sistarea tratamentului respectiv.

*Tusea habituală și sindromul de tuse somatică (tuse psihogenă)*

Tusea habituală este o tuse cu caracteristici repetitive similare unui tic vocal, caracteristici precum suprimabilitatea, distractibilitatea și sugestibilitatea.

Sindromul de tuse somatică, anterior cunoscută sub denumirea de tuse psihogenă, este un diagnostic de excludere după ce alte cauze ale tusei, inclusiv tusea habituală au fost excluse, iar copilul îndeplinește criteriile pentru o tulburare somatică, descrise în Manualul de diagnostic și statistic

al tulburărilor mintale, ediția a 5-a (DSM-5). Sindromul de tuse somatică poate consta din episoade de tuse scurte, unice, uscate sau aceasta poate fi sonoră și repetitivă (lătrătoare sau asemănătoare sunetului de claxon).

Tusea este de obicei accentuată pe parcursul zilei și absentă în timpul somnului sau când copilul este într-o ambianță prietenoasă, relaxată. Examenul fizic este normal, cu excepția prezenței tusei. Deși caracteristicile clinice tipice sunt adesea evidente la prima consultare, acesta rămâne un diagnostic de excludere după ce au fost evaluate alte cauze posibile. Intervalul de vârstă tipic pentru copiii cu aceste tulburări este de 4-18 ani. Prevalența variază substanțial în rândul diferitor populații și, de asemenea, depinde de conștientizarea acestui diagnostic de către clinicieni.

#### *Factorii de mediu*

Factorii de mediu și alergenii inhalatori sunt cauze frecvente ale tusei cronice la copii. Cea mai importantă cauză este fumatul pasiv. Efectele fumatului matern sunt mult nefaste decât obiceiurile paterne.

Tratarea tusei cronice la copii, eliminarea posibilităților alergeni inhalatori drept cauză, înlăturarea potențialilor alergeni timp de cel puțin două săptămâni și observarea îmbunătățirilor este diagnosticul.

#### **Managementul tusei cronice**

Abordarea tusei cronice prevede soluționarea următoarelor condiții:

- tusea specifică: tratamentul cauzei identificate;
- tusea nespecifică: se preferă o tactică expectativă, cu examinări periodice;
- consilierea pacientului și familiei pentru identificarea și atenuarea factorilor triggeri, cum ar fi expunerea la fumul de țigară, evitarea automedicației (mucolitice, expectorante, antitusive).

## **BRONȘITĂ BACTERIANĂ PROLONGATĂ**

#### **Definiție**

Bronșita bacteriană prelungită este definită prin identificarea următoarelor trei criterii obligatorii: 1) persistența tusei, umedă sau productivă, cronică continuă (> 4 săptămâni); 2) absența simptomelor sau semnelor („indiciatori specifici ai tusei”) care sugerează alte cauze ale tusei umede sau productive și 3) rezolvarea tusei după un tratament antibacterian oral adecvat de 2-4 săptămâni.

#### **Noțiuni generale**

Bronșita bacteriană prelungită (BBP) nu este o entitate nouă, condiții similare BBP fiind raportate în publicațiile începând cu secolul XX. În anii 1940 a fost sugerată posibilitatea

unei corelații directe între bronșita cronică și dezvoltarea bronșiectaziilor, inclusiv faptul că acest lanț poate fi întrerupt prin antibioterapie corectă. Mai târziu, în anii 1980, o revistă retrospectivă a copiilor cu diagnosticul de bronșită cronică a raportat dovezi bronhoscopice ale inflamației peretelui bronșic, secreții bronșice purulente, care conțineau în principal *Haemophilus influenzae* și, totodată, o ameliorare semnificativă a acestor modificări după terapia antibacteriană. Acest raport a coincis cu publicarea ipotezei „cercului vicios” al infecției bacteriene/inflamației cronice și dezvoltarea bronșiectaziilor, care a contribuit la furnizarea unui cadru conceptual pentru BBP ca potențial stadiu de pre-bronșiectazii.

Termenul de bronșită bacteriană prelungită (BBP) a fost descris ca entitate nozologică primară de către grupul Brisbane în anul 2006 și apoi a fost recunoscut în ghiduri ca o cauză importantă a tusei umede cronice la copii (*ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children, American College of Chest Physicians*). Este cauzată de infecție bacteriană a căilor respiratorii la copiii, care în lipsa acestei probleme ar fi sănătoși.

Definiția inițială (denumită acum *BBP-micro*) stipula următoarele criterii de diagnostic: 1) istoric de tuse umedă cronică; 2) cultură pozitivă pentru un agent bacterian identificat în lavajul bronhoalveolar obținut prin bronhoscopie flexibilă; 3) răspuns pozitiv la tratament antibacterian per os cu amoxicilină-clavulanat timp de două săptămâni.

Ulterior a fost propusă o definiție alternativă (*BBP-clinică*), deoarece s-a convenit că bronhoscopia flexibilă este o metodă invazivă și inutilă în cazul copiilor cu BBP necomplicată. Diagnosticul de PBB-clinică nu necesită examenul bacteriologic al secrețiilor bronșice, acest criteriu fiind substituit cu absența semnelor sau simptomelor sugestive pentru o altă cauză a tusei („indicatori specifici ai tusei”).

În prezent noțiunea de BBP cuprinde și endotipurile diagnostice suplimentare de „BBP-extinsă” și „BBP-recurentă”: în BBP-extinsă tusea se rezolvă doar după 4 săptămâni de tratament antibacterian per os, iar în BBP-recurentă sunt mai mult de 3 episoade de BBP în an, riscul de a dezvolta bronșiectazii în viitor fiind foarte înalt.

### Epidemiologie

BBP este principala cauză a tusei umede cronice la copiii mici, fiind responsabilă pentru aproximativ 40% din cei referiți la specialiștii pulmonologi. Prevalența exactă a BBP nu este cunoscută, deși este în general acceptată a fi în creștere.

BBP deseori este diagnosticată greșit ca astm bronșic, fapt care duce la tratamente inadecvate și deseori utilizarea

inoportună a dozelor mari de corticosteroizi sistemici sau inhalatori.

### Etiologie

Culturile lavajului bronho-alveolar sunt pozitive la peste 80% dintre copiii cu BBP suspectat, fiind frecventă identificarea mai multor microorganisme. Agenții bacterieni cel mai frecvent identificați sunt *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* și *Staphylococcus aureus*. Bacteriile cauzatoare ale BBP formează biofilme, care reprezintă comunități de microorganisme non-motile atașate de o suprafață solidă (mucoasa bronșică) prin înglobarea lor într-o matrice exopolizaharidică. În această formă, bacteriile sunt dificil liminate prin *clearance*-ul mucociliar și au o rezistență crescută față de remediile antibacteriene. Acest fapt explică necesitatea unei cure antibacteriene mai îndelungate pentru rezolvarea tusei în BBP. Virusurile respiratorii sunt identificate la circa 1/3 din copiii cu BBP, cel mai frecvent fiind adenovirusul. Rolul virusurilor în etiologia BBP nu este pe deplin elucidat.

### Tratament inițial

Deoarece „rezolvarea tusei după tratamentul antibacterian per os timp de 2 săptămâni” face parte din criteriile de diagnostic BBP, diagnosticul poate fi constatat doar după administrarea tratamentului și evaluarea răspunsului la acesta.

Remediul antibacterian de elecție este amoxicilina protejată cu acid clavulanic administrată per os în doză de 50-90 mg/kg/24 ore, divizată în două prize.

Algoritmul managementului BBP este redat în următoarea imagine (figura 9)

**Investigații diagnostice suplimentare pentru copiii cu BBP recurentă sau tuse umedă cronică care nu a răspuns pozitiv (rezoluția tusei) la tratamentul antibacterian timp de patru săptămâni**

#### *Investigații de primă linie (toate cele enumerate):*

- radiografia cutiei toracice;
- prelevarea non-invazivă a secrețiilor bronșice pentru examenul bacteriologic;
- spirometria.
- **Investigații de a doua linie (la indicații selective):**
- CT a cutiei toracice;
- bronhoscopie flexibilă cu prelevarea lavajului bronho-alveolar;
- teste imunologice;
- testul sudorii;
- studii specifice ale cililor;
- pH-metrie, evaluarea impedanței;
- videofluoroscopia.

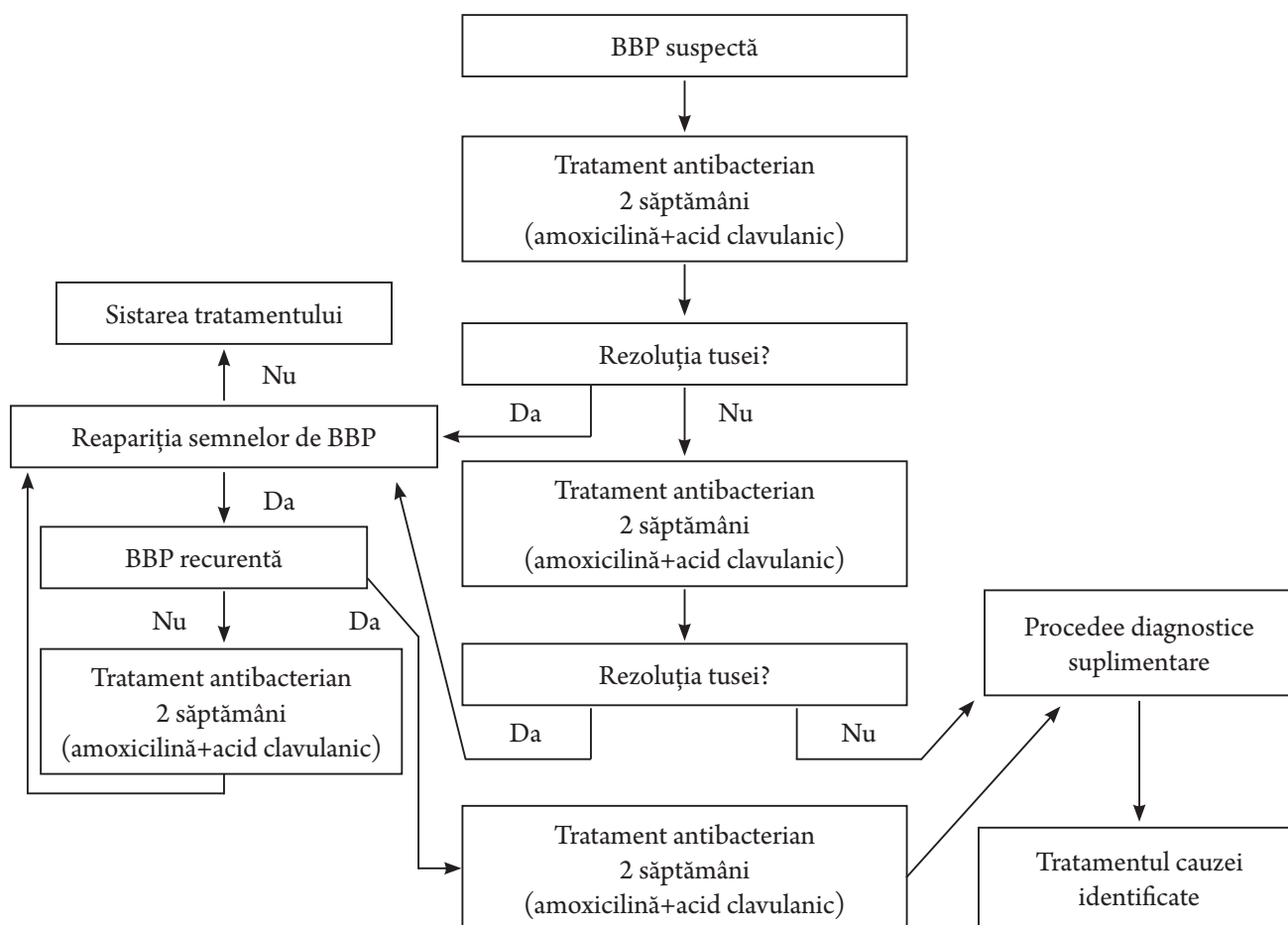


Fig. 9. Algoritmul managementului BBP.

## PNEUMONIA COMUNITARĂ

### Definiții

Termenii *pneumonie* și *pneumonită* reprezintă afecțiunile inflamatorii cu afectare pulmonară, inclusiv a pleurei viscerale, țesutului conjunctiv, căilor aeriene, alveolelor și structurilor vasculare.

**NB!** Pneumonita se dezvoltă ca urmare a cauzelor neinfecțioase (factori iritanți aerogeni, medicamente, radiații ionizante ș.a.).

*Infecția căilor respiratorii inferioare* este termenul utilizat pentru a descrie bronșita, bronșiolita sau pneumonia, sau orice combinație între aceste trei entități.

*Pneumonia comunitară* este o afectare inflamatorie acută a parenchimului pulmonar, de etiologie infecțioasă, care debutează la domiciliu, la un subiect imunocompetent, cu plămâni prealabil sănătoși.

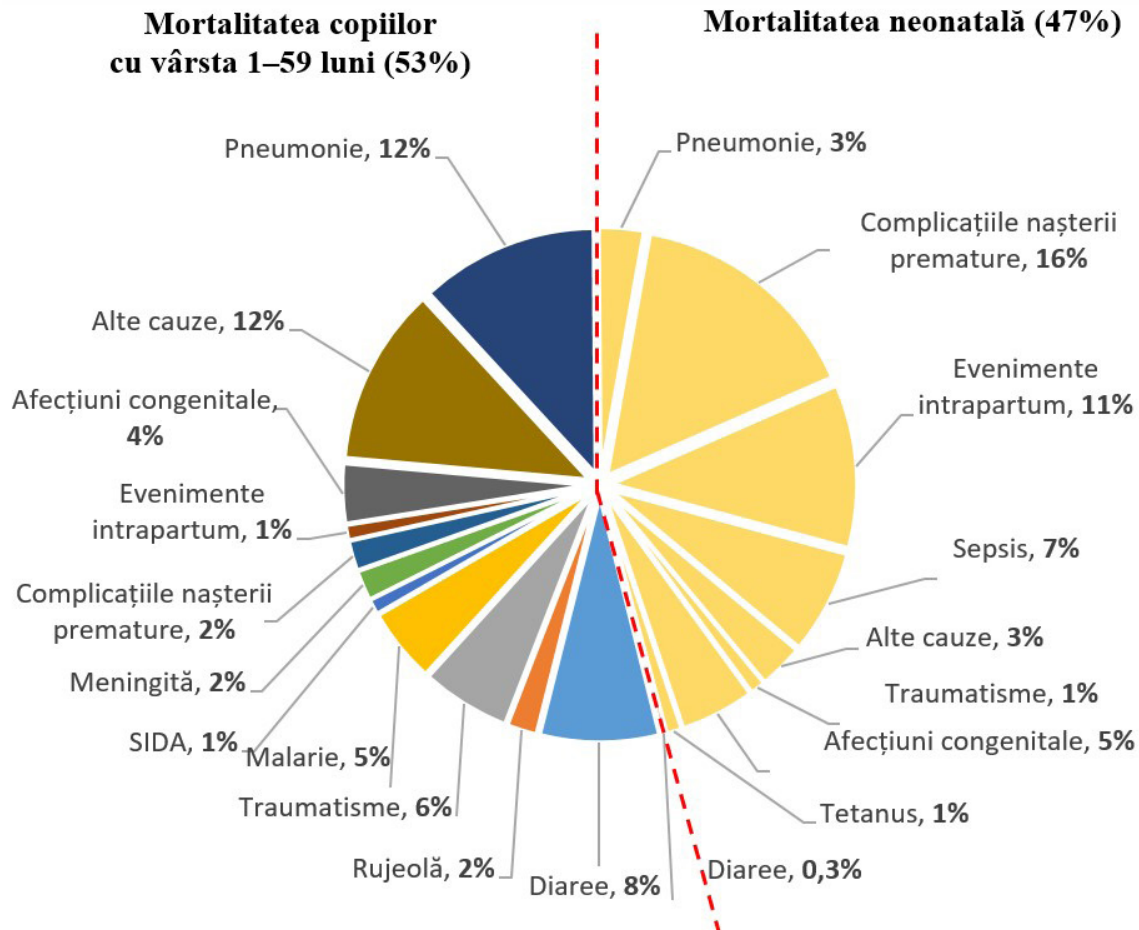
### Epidemiologie

Incidența pneumoniei comunitare la copii variază în funcție de arealul geografic. În țările dezvoltate incidența

anuală a pneumoniei este estimată ca fiind 3,3 la 1000 copii cu vârsta sub 5 ani și 1,45 la 1000 copii de la 0 la 16 ani. Aproximativ jumătate dintre copiii cu vârsta mai mică de 5 ani cu pneumonie comunitară necesită spitalizare. O analiză sistematică a situației în țările în curs de dezvoltare a demonstrat o incidență anuală a pneumoniei la copiii sub 5 ani egală cu 231 de cazuri la 1000 copii în anul 2015; din ei 50-80% copii au dezvoltat pneumonie severă și au necesitat spitalizare.

Infecțiile căilor respiratorii inferioare sunt o cauză majoră pentru mortalitatea copiilor la nivel global. Spre exemplu, în anul 2015 acestea au determinat aproximativ 800000 de decese în rândul copiilor de 0-18 ani la nivel mondial (31,1 cazuri la 100000 populație), situându-se pe locul doi după mortalitatea nou-născuților prin complicațiile perinatale și prematuritate. Din ele, pneumonia este una dintre principalele cauze de deces în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani (figura 10). Terapia antibacteriană a ameliorat prognosticul acestei maladii, dar în același timp a modificat structura etiologică, prin creșterea frecvenței pneumoniilor virale și a celor produse de flora rezistentă la medicația uzuală.





**Fig. 10.** Distribuția globală a deceselor la copiii sub 5 ani în funcție de cauză (2018) (Sursa: WHO and Maternal and Child Epidemiology Estimation Group (MCEE) interim estimates produced in September 2019, applying cause fractions for the year 2017 to UN IGME estimates for the year 2018)

Mortalitatea prin pneumonie este în corelație strânsă cu sărăcia. Peste 99% din decesele prin pneumonie sunt înregistrate în țările cu venit mic și mediu, cu cele mai înalte rate de mortalitate în țările subdezvoltate, în care aceasta atinge 0,3-15% la copiii sub 5 ani. În țările dezvoltate acest indicator este sub 1%.

Succesele în reducerea morbidității și mortalității prin pneumonie sunt determinate de implementarea vaccinării eficiente împotriva pneumococului și a unui șir de infecții - rujeola, tusea convulsivă și infecția cu *Haemophilus influenzae tip b*. Astfel, țările care începând cu anul 2010 au implementat vaccinul pneumococic conjugat 13-valent VPC13 au raportat scăderea ratelor de spitalizare a copiilor primilor doi ani de viață cu pneumonie (de toate cauzele). Spre exemplu, în SUA, în baza rapoartelor statistice ale unui stat, s-a observat scăderea ratelor de spitalizare la 4 cazuri la 1000, comparativ

cu 14-15 cazuri la 1000 înainte de aplicarea în practică a vaccinării antipneumococice. Totodată, vaccinarea antipneumococică reduce riscul dezvoltării și al pneumoniilor virale, deoarece deseori copiii suportă o infecție mixtă.

**Sezonalitate.** Cazurile de pneumonie atât virală, cât și bacteriană pot apărea pe tot parcursul anului, cu o incidență sporită în lunile reci ale anului, probabil datorită transmiterii directe a picăturilor Flügge care conțin secrețiile nazofaringiene cu germeni patogeni în condițiile de aglomerare în interiorul încăperilor. Din motive în prezent necunoscute, diferite virusuri respiratorii au vârfuri de incidență a infecțiilor în perioade diferite pe parcursul sezonului infecțiilor respiratorii și aceste vârfuri de incidență rareori coincid.

**Factori de risc** pentru dezvoltarea pneumoniei includ: greutatea mică la naștere și deficitul ponderal al copilului; colonizarea nazofaringiană; igiena precară; expunerea la fumul

de țigară; alimentația artificială a sugarului; nerespectarea programului de vaccinare; prezența tusei la alți membri ai familiei; locuința aglomerată. Factori de risc pentru evoluția severă a bolii sunt malnutriția severă a copilului și vârsta mai mică de 2 luni, ceea ce se explică prin deficiențe ale imunității locale și generale, diametrul redus al căilor aeriene și complianța mai mare a peretelui toracic.

Fumul de țigară compromise mecanismele naturale de apărare pulmonară prin perturbarea atât a funcției mucociliare, cât și a activității macrofagelor, în special fumatul matern. Fumatul, consumul de alcool și droguri de către adolescenți poate majora riscul de dezvoltare a pneumoniei prin creșterea riscului de aspirație în urma dereglării reflexelor de tuse și a celui epiglotic. Totodată, consumul de alcool este asociat cu incidența sporită de colonizare a orofaringelui cu bacili aerobi gram-negativi.

Există numeroși factori de risc care favorizează cu precădere dezvoltarea **pneumoniei recurente**, definită ca 2 sau mai multe episoade de pneumonie într-un singur an sau 3 sau mai multe pneumonii suportate, în absența manifestărilor radiologice între episoade. Se cunosc câteva grupuri de factori favorizanți ai pneumoniei recurente (tabelul 16):

**Tabelul 16. Factorii predispozanți pentru evoluția recurentă a pneumoniei.**

<b>Maladii ereditare</b>
Fibroza chistică
Anemia falciformă
<b>Imunodeficiențe</b>
HIV/SIDA
Agamaglobulinemia Bruton (agamaglobulinemie X linkată)
Deficit selectiv în subclasele imunoglobulinelor G
Imunodeficiența comună variabilă
Sindromul de imunodeficiență combinată severă
Boala granulomatoasă cronică
Sindromul de hiperglobulinemie IgE
Deficitul de adeziune al leucocitelor
<b>Dereglări de motilitate a cililor</b>
Diskinezia ciliară primară

Sindromul Kartagener
<b>Malformații bronhopulmonare și alte cauze</b>
Sechestrare pulmonară
Emfizem lobar
Malformația chistică adenomatoidă pulmonară
Reflux gastroesofagian
Aspirație de corp străin
Fistulă traheoesofagiană (tipul H)
Bronșiectazii
Aspirația prin discoordonarea faringiană

**Malformațiile căilor aeriene inferioare** reprezintă un factor de risc important, fiind bine cunoscută legătura între tipul de diviziune al bronhiilor și aerodinamica respiratorie, precum și între ventilația segmentului pulmonar și unghiul sub care se detașează bronhia segmentară. Spre exemplu, prezența bronhiei traheale care are un traiect aberant, ieșind din peretele lateral drept al traheei (poate fi supranumerară sau înlocuiește bronhia segmentară apicală dreaptă, este adesea stenotică, iar segmentul apical superior este hipoplazic) se reflectă clinic prin pneumonii recurente ale lobului superior drept.

**Malformațiile cardiovasculare**, în special cele cu sunt stânga-dreapta, constituie un important factor de risc pentru pneumonii prin staza în circulația pulmonară și edemul alveolar.

**Aspirarea repetată de alimente** constituie o cauză bine cunoscută de pneumonii recurente de aspirație. Acestea se dezvoltă la copiii cu defecte de dezvoltare a căilor aeriene și a regiunii craniale a aparatului digestiv, având drept consecință imposibilitatea menținerii unor căi aeriene inferioare intacte. Semnele sugestive pentru acest diagnostic includ salivația excesivă, secreții abundente care inundă fosele nazale, tuse care se accentuează în timpul mesei sau regurgitarea nazală a alimentelor în timpul mesei.

#### **Etiologie**

În linii generale, un grup larg de virusuri și bacterii cu tropism respirator, dar și alți agenți patogeni nebacterieni și neviralii sunt responsabili de dezvoltarea pneumoniei comunitare la copil. Incidența acestor agenți etiologici poate varia în funcție de vârstă, evoluția procesului patologic și particularitățile epidemiologice (tabelul 17).

Tabelul 17. Cauzele infecțioase ale pneumoniei comunitare la copii.

<b>Bacteriene</b>	
<b>Frecvente</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Consolidare pulmonară, empiem
Streptococi grup B	Nou-născuți
Streptococi grup A	Empiem
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pneumoatocel, empiem; sugari; pneumonie nozocomială
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	Adolescenți; epidemii în sezonul de vară-toamnă
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	Adolescenți
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Sugari
Infecție anaerobă mixtă	Pneumonie de aspirație
Enterococi Gram-negativi	Pneumonie nozocomială
<b>Rare</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	Copii nevaccinați
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Francisella tularensis</i>	Contact cu animale infectate, înțepături de căpușă sau alte insecte; bioterorism
<i>Nocardia species</i>	Pacienții imunocompromiși
<i>Chlamydia psittaci</i> *	Contact cu păsări infectate (în special papagali)
<i>Yersinia pestis</i> (pesta)	Contact cu șobolani; bioterorism
<i>Legionella species</i> *	Expunere la apa contaminată; infecție nozocomială
<i>Coxiella burnetii</i> * (febra Q)	Contact cu animale infectate (capre, oi, bovine)
<b>Virale</b>	
<b>Frecvente</b>	
Virusul sincițial respirator	Bronșiolita
Virusul parainfluenza tip 1-4	Crup
Gripa A, B	Febră înaltă; lunile de iarnă
Adenovirus	Infecțiile pot fi severe; frecvent se întâlnesc începând cu luna ianuarie până în aprilie
Metapneumovirusul uman	Similar infecției cauzate de virusul sincițial respirator
<b>Rare</b>	
Rinovirusurile umane	Rinoree
Enterovirusuri	Nou-născuți
Virusul <i>Herpes simplex</i>	Nou-născuți, pacienți imunocompromiși
Citomegalovirus	Sugari; pacienți imunocompromiși (în special sugarii HIV-infecțați)
Rujeola	Erupecii cutanate, rinofaringita, conjunctivita
Varicela	Copii nevaccinați; pacienți imunocompromiși

Hantavirus	Contact cu rozătoare
Coronavirusuri [sindromul respirator acut sever (SARS), sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS), COVID-19]	Pandemii
<b>Fungi</b>	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Contact cu păsări, lilieci infectați
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	
<i>Coccidioides immitis</i>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Contact cu păsări infectate; pacienți imunocompromiși
Speciile genului <i>Aspergillus</i>	Pacienți imunocompromiși; infecții pulmonare nodulare
Mucormycosis	Pacienți imunocompromiși
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pacienți imunocompromiși (în special sugarii HIV-infecțai); pacienți tratați cu corticosteroizi
<b>Rickettsii</b>	
<i>Rickettsia rickettsiae</i>	Înțepături de căpușă
<b>Micobacterii</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Călătorii în regiunile endemice; contactul cu persoanele cu risc înalt de răspândire a infecției
Complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	Pacienți imunocompromiși (în special HIV-infecțai)
Alte micobacterii netuberculoase	Pacienți imunocompromiși; fibroza chistică
<b>Parazoze/ Helmintiaze</b>	
Infecții parazitare, helmintiaze (ex. ascaridoza, strongiloidoza)	Pneumonie eozinofilică

\* Sindromul pneumoniei atipice; pot fi prezente manifestări extrapulmonare, febră de grad scăzut, opacități pulmonare difuze cu contur imprecis, răspuns nesatisfăcător la tratamentul cu antibiotice beta-lactamice.

Stabilirea diagnosticului etiologic în pneumonie este foarte importantă pentru prescrierea tratamentului etiotrop, cu eficacitate maximal dorită. Metodele de diagnostic utilizate în practica medicală pentru identificarea agentului infecțios cauzal al pneumoniei includ culturile din spută, aspiratul traheal sau sânge, cercetarea antigenelor bacteriene și virale prin metoda PCR, a anticorpilor sau a complexelor imune în ser, dar valoarea diagnostică a acestor teste rămâne discutabilă. Examenul microbiologic al hemoculturii este pozitiv doar într-o minoritate de cazuri, iar rezultatele testelor rapide la antigenele agenților infecțioși sunt lipsite de specificitate. Totodată, agenții patogeni identificați prin colectarea probelor din căile respiratorii superioare, de regulă, **nu sunt**

**identici** cu cei care afectează alveolele, iar prelevarea directă a țesutului pulmonar este o procedură invazivă și efectuată extrem de rar.

Din aceste considerente, diagnosticul pneumoniei se bazează pe o totalitate de date clinice, radiologice (care variază de la desen interstițial accentat la opacitate lobară cu pleurezie parapneumonică), date epidemiologice și rezultate de laborator.

Virusurile sunt cele mai frecvente cauze ale infecțiilor căilor respiratorii inferioare la copiii cu intervalul de vârstă cuprins între o lună și 5 ani. Virusurile pot fi detectate la 40–80% dintre copiii cu pneumonie, folosind metodele moleculare de diagnostic (PCR). Cele mai frecvente virusuri

identificate la copiii primilor doi ani de viață sunt virusul sincițial respirator (VSR) și rinovirusurile umane (HRV). Cu toate acestea, rolul rinovirusurilor în infecțiile severe ale căilor respiratorii inferioare rămâne neclar, dat fiind faptul că aceste virusuri sunt identificate frecvent în coinfecție și în rândul copiilor asimptomatici.

Alte virusuri frecvente la copiii cu pneumonie sunt virusurile gripale A și B, metapneumovirusurile umane (hMPV), virusurile parainfluenza, adenovirusurile (serotipurile 3, 7 și 21 sunt asociate cu cazurile complicate și severe de pneumonie) și enterovirusurile. Până la 20% de infecții sunt cauzate de mai mult de un virus respirator.

Agenții patogeni bacterieni, cum sunt *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *S. aureus*, determină cel mai frecvent spitalizarea

și decesul pacienților cu pneumonie comunitară în țările în curs de dezvoltare, deși la copiii HIV-infecțiați infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii netuberculoase, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Pneumocystis jiroveci* și citomegalovirus sunt cauze importante de morbiditate. Copiii imunocompromiși sau care au anumite comorbidități pot fi expuși riscului unei infecții cu agenți patogeni specifici, cum ar fi speciile de *Pseudomonas*, spre exemplu, în cazul pacienților cu fibroză chistică.

Vârsta copilului este un criteriu discriminatoriu important, deoarece la un nou-născut pneumonia este de obicei bacteriană, fiind legată de factorii infecțioși perinatali, în timp ce la copiii mai mari, etiologia pneumoniei poate fi atât virală, cât și bacteriană (tabelul 18).

**Tabelul 18. Clasificarea etiologică a pneumoniei în funcție de vârsta pacientului.**

Grupul de vârstă	Agenți patogeni frecvenți (în ordinea frecvenței)
Nou-născuți (< 3 săptămâni)	Streptococi grup B <i>Escherichia coli</i> Alți bacilli Gram-negativi <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (tip b,* nontipabil)
3 săptămâni – 3 luni	Virus sincițial respirator Alte virusuri respiratorii (rinovirusuri, virusurile parainfluenza, virusuri gripale, metapneumovirusuri umane, adenovirusuri) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (tip b,* nontipabil) ** La pacientul afebril trebuie suspectată infecția cu <i>Chlamydia trachomatis</i>
4 luni – 4 ani	Virus sincițial respirator Alte virusuri respiratorii (rinovirusuri, virusurile parainfluenza, virusuri gripale, metapneumovirusuri umane, adenovirusuri) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (tip b,* nontipabil) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Streptococi grup A
≥ 5 ani	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (tip b,* nontipabil) Virusuri gripale, adenovirusuri, alte virusuri respiratorii <i>Legionella pneumophila</i>

\* *H. influenzae* tip b este rar întâlnit în regiunile cu acoperire vaccinală satisfăcătoare.

\*\* Copiii cu vârsta între două săptămâni și 3-4 luni de viață pot dezvolta pneumonie afebrilă a sugarului, un sindrom care clasic este cauzat de *Chlamydia trachomatis*, dar pot fi implicați și alți agenți patogeni, cum ar fi citomegalovirusul (CMV), *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*.

De asemenea, sugarii pot dezvolta pneumonie în caz de infecție severă cu *Bordetella pertussis*.

*S. aureus* (în special infecția comunitară cu *S. aureus* rezistent la metilicilină [CA-MRSA]) și *S. pyogenes* devin din ce în ce mai frecvente cauze ale pneumoniei comunitare, în special celei complicate cu necroză și empiem. Totodată, acești agenți patogeni deseori cauzează pneumonie ca o complicație a gripei (*S. aureus*) sau varicelei (*S. pyogenes*).

**Pneumonia de aspirație**, atunci când există o predispoziție la aspirație, poate fi cauzată de flora bucală anaerobă, inclusiv streptococi anaerobi (de ex., *Peptostreptococcus*), *Fusobacterium* spp, *Bacteroides* spp, *Prevotella melaninogenica*. Factorii de risc pentru aspirație includ sindromul convulsiv, intervenții medicale cu anestezie sau dereglări de conștiență de altă origine, maladii neurologice, disfagie, reflux gastroesofagian, intoxicații, aplicarea tubului nazogastric sau aspirația de corp străin.

#### Patogenie

Pneumonia este consecința afectării mecanismelor de apărare la nivelul căilor respiratorii ale gazdei (*clearance*-ul mucociliar, factorii imuni și tusea reflectorie) sau a invaziei de către un agent infecțios virulent. De obicei, pneumonia se dezvoltă ulterior unei infecții a căilor respiratorii superioare, care permite invazia tractului respirator inferior de către bacterii, virusuri sau alți agenți patogeni și declanșarea răspunsului imun și inflamator. Răspândirea agentului infecțios în căile respiratorii conduce la denudarea epiteliului ciliat și, prin urmare, obstrucția căilor respiratorii prin edem, hipersecreție și afectarea transportului de mucus. Concomitent, se produce un proces infiltrativ, de natură inflamatorie, la nivelul pereților alveolari. Prezența infiltratului interalveolar și exudatului alveolar scad complianța pulmonară. Aceste modificări, odată cu reducerea sintezei de surfactant, favorizează dezvoltarea atelectaziei și, ca urmare, a hipoxemiei determinate de șuntul intrapulmonar datorat irigării unor zone neventilate. Infecțiile severe sunt asociate cu necroza epiteliului bronșic sau bronșolar și/sau a parenchimului pulmonar.

Mecanismele de apărare la nivelul căilor respiratorii includ *clearance*-ul mucociliar, factorii imuni (macrofagele și imunoglobulina A secretorie pe suprafața mucoasei bronșice) și tusea reflectorie. Totodată, în căile respiratorii există microfloră normală, ele nefiind sterile. Astfel, conceptul patogenetic contemporan al pneumoniei susține că procesul inflamator pneumonic rezultă din perturbările ecosistemului microbiotei din căile respiratorii inferioare, unde are loc interacțiunea dinamică între agentul patogen potențial, microflora normală și mecanismele de apărare imună a gazdei.

**Modalitatea de contaminare.** Agenții patogeni care provoacă infecția căilor respiratorii inferioare se transmit

cel mai frecvent prin picăturile de secrețiile nazofaringiene (picăturile Flügge) în timpul contactului strâns cu persoana bolnavă. Calea de infectare prin obiectele contaminate este importantă în răspândirea în special a virusurilor respiratorii, care proliferază și se răspândesc în căile respiratorii prin contiguitate, cu afectarea porțiunilor inferioare și distale ale tractului respirator. Pneumoniile bacteriene, de obicei, sunt rezultatul colonizării inițiale a nazofaringelui, urmată de aspirarea sau inhalarea microorganismelor.

Procesul inflamator invaziv se dezvoltă de obicei după o perioadă de incubație de 1-3 zile și cel mai frecvent la o infecție cu un serotip nou al agentului infecțios, cu care pacientul nu s-a întâlnit anterior. Ocazional, o bacteriemie primară poate preceda pneumonia.

Afectarea pulmonară în **pneumoniile virale** este descrisă în două variante: în prima variantă, caracteristică pentru infecția cu VSR, epiteliul ciliar al bronhiilor și bronșiolelor devine cuboid sau plat, pierzându-și cilii cu alterarea *clearance*-ului muco-ciliar, iar țesutul subepitelial și pereții interalveolari devin îngroșați și infiltrați cu celule mononucleare. A doua variantă este caracteristică pentru infecțiile cu adenovirusuri sau virusuri parainfluenza, în care se observă afectarea mai severă a peretelui bronșolar și a alveolelor prin formare de focare de necroză, incluziuni intranucleare, membrane hialine și infiltrat inflamator din macrofage, plasmocite și limfocite.

**Pneumonia de etiologie bacteriană** rezultă din pătrunderea în parenchimul pulmonar a agenților infecțioși care colonizează trahea sau prin inocularea bacteriană directă a țesutului pulmonar în urma bacteriemiei. Procesul patologic va depinde de agentul infecțios.

*S. pneumoniae* se multiplică la nivelul alveolelor pulmonare și prin proces iritativ determină formare de lichid și de edem care umple sacul aerian. Acest lichid de edem protejează pentru moment agentul patogen de fagocitoză, favorizând difuziunea acestuia în alveolele învecinate prin „porii” interalveolari și localizarea focală lobară caracteristică a procesului pneumonic.

Infecția cu streptococi grup A la nivelul căilor respiratorii inferioare, de obicei, se manifestă printr-o afectare difuză a parenchimului pulmonar caracteristică pneumoniei interstițiale. Totodată, se atestă necroza mucoasei traheobronșice, formarea unor cantități mari de exudat, edem și hemoragie locală, cu extindere spre septurile interalveolare; frecvent se observă afectarea vaselor limfatice cu dezvoltarea pleureziei.

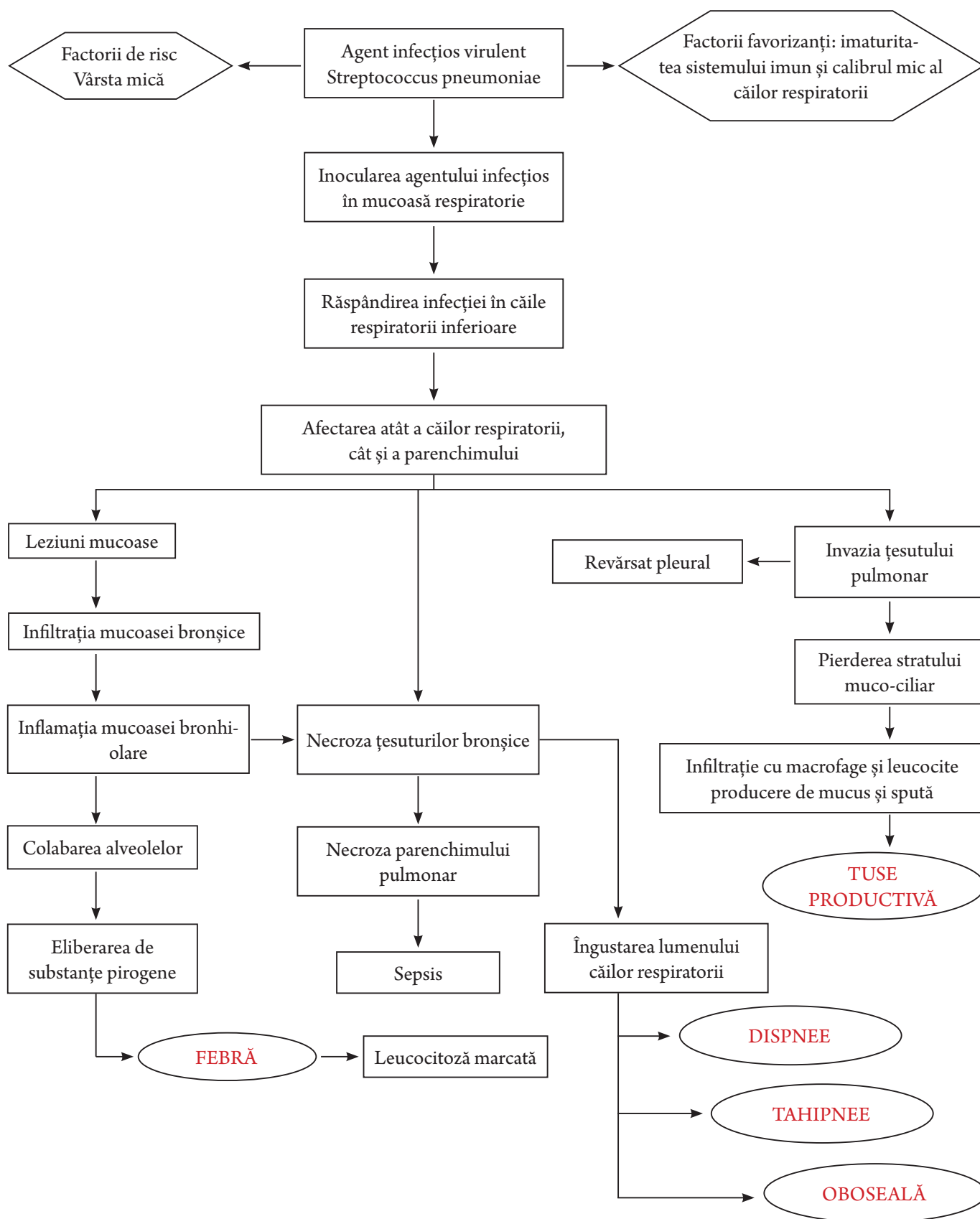


Fig. 11. Schema patogenetică a pneumoniei comunitare acute.

Pneumonia cauzată de *S. aureus* se manifestă anatomic prin bronhopneumonie confluentă, care deseori este unilaterală și caracterizată prin prezența unor zone extinse de necroză hemoragică și zone cavitare cu margini neregulate ale parenchimului pulmonar, rezultând în formarea de pneumatocele, empiem și, uneori, fistule bronhopulmonare.

Agenții bacterieni atipici (de ex. *Mycoplasma pneumoniae*) se atașează de epiteliul respirator, inhibă mișcarea ciliară, determină distrugerea celulară și răspunsul inflamator în submucoasă. Odată cu progresarea procesului infecțios, epitelocitele descumate, celulele inflamatorii și mucusul determină obstrucția căilor aeriene și răspândirea infecției de-a lungul arborelui bronșic, similar cu pneumoniile virale.

**Clasificarea anatomică** subîmparte pneumoniile bacteriene în funcție de structura pulmonară preponderent afectată de procesul infecțios:

1. Pneumonii necomPLICATE:

- bronhopneumonie – afectarea primară a căilor respiratorii și a interstițiului și alveolelor aferente acestora (uneori observată în pneumoniile cauzate de *Streptococcus pyogenes* și *Staphylococcus aureus*);

- pneumonie lobară – cu afectarea unui singur lob sau segment (modelul clasic al pneumoniei pneumococice);

- pneumonie interstițială și peribronșiolară cu infiltrate parenchimatose secundare – caracteristică pentru pneumoniile virale severe complicate cu pneumonie bacteriană.

2. Pneumonii complicate cu pleurezie sau necrotizarea țesutului pulmonar:

- pneumonie necrotizantă (formare de cavități pulmonare multiple de dimensiuni <2 cm) sau pneumonie abcedantă (cavități pulmonare >2 cm) observate în pneumoniile prin aspirație și pneumoniile cauzate de infecția cu *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* și *S. aureus*);

- pneumonie cu granuloame cazeoase (în tuberculoză).

**Clasificarea clinică** a pneumoniei la copiii cu vârsta de la 2 luni până la 5 ani, propusă de Organizația Mondială a Sănătății, definește două categorii:

- **pneumonie** care include tuse sau dispnee, **plus cel puțin unul din următoarele criterii:**

- tahipnee ( $\geq 60$  respirații/min. la copilul de 0-2 luni;  $\geq 50$  respirații/min. la copilul de 2-12 luni și  $\geq 40$  respirații/min. la copilul de 1-5 ani)

- retracția peretelui toracic inferior (tiraj)

- SpO<sub>2</sub> constant > 90% la aerul din cameră

- la auscultarea toracelui pot fi prezente fie crepitații, fie fricțiuni pleurale

- **lipsesc semnele generale de pericol!**

- **pneumonie severă** care include tuse sau dispnee, **plus cel puțin unul din următoarele criterii:**

- cianoza centrală

- SpO<sub>2</sub> constant < 90% la aerul din cameră

- detresă respiratorie severă (respirație zgomotoasă; tiraj al cutiei toracice – retracții suprasternale, intercostale și/sau subcostale marcate; geamăt respirator; bătăile aripilor nazale; episoade de apnee)

- tahipnee

- la auscultarea toracelui pot fi prezente: atenuarea zgomotelor respiratorii, sunete ale respirației bronhiale, crepitații, rezonanță vocală anormală (micșorată deasupra efuziunii pleurale sau a empiemului, majorată deasupra locului consolidării lobare), fricțiuni pleurale

- **cel puțin un semn general de pericol!** – incapacitatea de a bea lichide sau suge piept; letargie sau inconștiență; convulsii.

**Manifestările clinice**

Prezentarea clinică a pneumoniei la copii variază în funcție de agentul patogen cauzal, de particularitățile gazdei și de severitate. Simptomele și semnele clinice ale bolii nu sunt specifice, niciunul nefiind patognomonic pentru pneumonia la copii, în special la sugari și copiii de vârstă mică.

Pneumonia poate fi precedată câteva zile de simptomele unei infecții respiratorii superioare – rinită și tuse, care pot fi însoțite de febră de diferit grad. Alte semne clinice, cum sunt tahipneea și/sau efortul respirator sporit (retracțiile intercostale, subcostale și suprasternale, bătăile aripilor nazale și participarea mușchilor accesorii în actul de respirație) pot precede tusea. Aceasta se explică prin faptul că alveolele au puțini receptori tusigeni. Tusea debutează atunci când produsele procesului inflamator în infecție irită receptorii tusigeni din căile respiratorii. Cu cât mai îndelungate sunt febra, tusea și semnele clinice respiratorii, cu atât este mai mare probabilitatea pneumoniei.

La nou-născuți și sugari pot fi prezente dificultăți în alăptare, neliniște sau oboseală, mai degrabă decât tuse și/sau date auscultative sugestive pentru pneumonie (crepitații), hiperrezonanța toracică de vârstă. Cazurile grave pot fi însoțite de cianoză și letargie.

**!NB** Nou-născuții, sugarii și copiii de vârstă mică deseori pot prezenta doar febră și leucocitoză.

Copiii mai mari și adolescenții deseori pot prezenta acuze de dureri toracice pleuritice (durere în timpul respirației), febră înaltă și tuse, care la această vârstă de obicei debutează brusc. Alte simptome observate includ somnolență cu perioade intermitente de neliniște, respirații frecvente, anxietate și, uneori, delir. Mulți copii ocupă o poziție forțată, lăsându-se pe partea afectată cu genunchii strânși la piept, pentru a minimiza durerea pleuritică și a ameliora ventilația pulmonară.



Ocazional, manifestarea predominantă poate fi durerea abdominală (prin iradiere în afectarea lobilor inferiori) sau rigiditatea cefei (prin iradiere în afectarea lobilor superiori).

Pneumonia „dusă pe picioare” este un termen folosit uneori pentru a descrie pneumonia în care simptomele respiratorii nu interferează cu activitatea normală a copilului.

#### Examenul clinic

**Obiectivele examinării clinice** a copilului cu tuse și afecțiune probabilă a căilor respiratorii inferioare includ:

1. identificarea sindromului clinic (de ex., pneumonie, bronșiolită, astm bronșic);
2. aprecierea agentului etiologic probabil (de ex., bacterie, virus);
3. evaluarea severității bolii

**NB!** În funcție de severitatea evoluției maladiei pot fi necesare metode suplimentare de examinare.

Aspecte importante în anamneza copiilor cu suspiciune de pneumonie sunt redate în tabelul 19.

**Tabelul 19. Evaluarea anamnetică a pacientului cu pneumonie.**

Criteriul evaluat	Semnificație posibilă
Vârsta copilului	Etiologia virală este mai frecventă la sugari și copiii de vârstă preșcolară Agenții bacterieni atipici sunt mai frecvenți la copiii de vârstă școlară
Infecție respiratorie virală acută suportată recent	Poate predispuce la suprainfecția bacteriană cu <i>Streptococcus pneumoniae</i> sau <i>Staphylococcus aureus</i>
Simptome asociate	Infecția cu <i>Mycoplasma pneumoniae</i> frecvent este asociată cu manifestări extrapulmonare (de ex., cefalee, fotofobie, erupții cutanate)
Tuse, durere toracică, respirație dificilă	Manifestări clasice ale pneumoniei, însă lipsite de specificitate
Efort respirator crescut în absența stridorului sau a wheezing-ului	Sugestiv pentru pneumonie severă
Consumul de lichide sau alimente	Dificultăți în hidratarea și alimentarea copilului sunt sugestive pentru evoluție severă a bolii
Tusea cu dispnee cu debut brusc	Poate indica aspirație de corp străin
Durata simptomelor	Tusea cronică (> 4 săptămâni) sugerează etiologie diferită de cea din pneumonie comunitară acută
Episoade recurente	Episoadele recurente pot indica aspirație, malformații congenitale sau anomalii anatomice dobândite, fibroză chistică, imunodeficiență, astm bronșic, corp străin aspirat nedagnosticat
Statutul vaccinal	Efectuarea seriilor primare de vaccinare împotriva <i>Haemophilus influenzae</i> tip b, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> și a gripei sezoniere reduce, însă nu elimină, riscul de dezvoltare a infecției cauzate de acești agenți patogeni
Tratament antibacterian precedent	Majorează riscul infecției cu microorganisme antibioticorezistente
Anamneză obstetricală agravată – prezența chlamidiazeei în timpul sarcinii (pentru sugarii <4 luni)	Poate indica probabilitatea infecției cu <i>Chlamydia trachomatis</i>
Contact cu tuberculoza	Poate indica probabilitatea infecției cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Contact cu persoane bolnave	Indică probabilitatea mai frecvent pentru infecțiile virale
Frecventarea instituției pentru copii	Contact cu virusuri și bacterii antibioticorezistente

Aspecte importante ale examinării fizice a pacientului cu pneumonie sunt rezumate în tabelul 20 și prezentate în detalii mai jos.

**Tabelul 20. Evaluarea clinică a pacientului cu pneumonie.**

<b>Datele examenului fizic</b>	<b>Semnificație posibilă</b>
Starea generală (nivelul de conștiență, cianoză)*	Majoritatea copiilor cu pneumonie confirmată radiologic vor avea aspect că suferă
<b>Semnele vitale</b>	
Statusul mental	Dereglarea stării de conștiență poate fi un semn al hipoxiei
Temperatura corpului	Febra poate fi unicul semn al pneumoniei, dacă atinge grad înalt la un copil de vârstă mică; totuși, prezența febrei este variabilă și nespecifică
Frecvența respiratorie	Tahipneea este mai puțin predictivă pentru diagnosticul pneumoniei confirmate radiologic, în comparație cu hipoxemia sau efortul respirator crescut Tahipneea corelează cu hipoxemia Absența tahipneei permite de a exclude pneumonia Definiția tahipneei după OMS: ≥ 60 respirații/min. la copilul de 0-2 luni ≥ 50 respirații/min. la copilul de 2-12 luni ≥ 40 respirații/min. la copilul de 1-5 ani ≥ 30 respirații/min. la copilul > 5 ani
<b>Gradul detresei respiratorii</b>	Prezența detresei respiratorii este un indicator mai specific pentru infecția căilor respiratorii inferioare, în comparație cu tusea sau febra
Tahipnee	Descrisă mai sus
Hipoxemie	Predictivă pentru pneumonie
<b>Efort respirator crescut:</b>	
retracții ale peretelui toracic inferior (tiraj)	Prezente mai frecvent la copiii cu pneumonie decât la cei fără; absența lor nu exclude pneumonia
bătăi de aripioare nazale	Prezente mai frecvent la copiii cu pneumonie decât la cei fără; absența lor nu exclude pneumonia
geamăt respirator	Semn de evoluție severă a bolii și iminență de insuficiență respiratorie
participarea la respirație a mușchilor respiratori auxiliari	Semn de evoluție severă a bolii
mișcările de piston ale capului	Semn de evoluție severă a bolii

Examenul plămânilor	
Tusea	Manifestare nespecifică în pneumonie
Freamătul vocal (pectoral)	Sugestiv pentru consolidarea parenchimului pulmonar
Matitate percutorie	Sugestivă pentru consolidarea parenchimului pulmonar sau efuziune pleurală
Ausculția	<p>Datele auscultative sugestive pentru pneumonie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– raluri crepitante (la sfârșitul inspirului) sau subcrepitante (la începutul inspirului sau în expir)</li> <li>– diminuarea murmurului vezicular</li> <li>– raluri bronho-alveolare, egofonie, bronhofonie</li> <li>– <i>wheezing</i>-ul prezent preponderent în pneumonii virale și atipice</li> </ul>

\* pentru sugarii mici: reacția la mediul înconjurător, vocalizarea, posibilitatea de a fi alăptat și consolată

La sugari și copiii de vârstă mică tabloul este considerabil mai variabil. La copiii primului an de viață inițial boala se poate manifesta printr-un prodrom cu semne de infecție a căilor respiratorii superioare, alăptare dificilă, debut brusc al febrei, neliniște și detresă respiratorie. Aceștia din urmă manifestă geamăt respirator, bătăi de aripioare nazale, retracții suprasternale, intercostale și/sau subcostale, tahipnee, tahicardie și, adesea, cianoză. Unii sugari cu pneumonie bacteriană pot avea tulburări gastrointestinale asociate caracterizate prin vărsături, anorexie, diaree și distensie abdominală secundară ileusului paralytic. Progresia rapidă a simptomelor este caracteristică în special pentru evoluția severă a pneumoniei bacteriene.

**Febra** este o manifestare caracteristică a pneumoniei la copii, deși nespecifică și variabilă. Spre exemplu, în primele luni de viață pneumonia poate evolua pe fundal afebril, în special în cazul infecției cu *Chlamydia trachomatis*. În alte cazuri febra înaltă poate fi unicul semn al pneumoniei oculte la copiii de vârstă mică.

**Tahipneea** este o manifestare frecventă a pneumoniei la copii, având totuși o valoare de prognostic mai mică pentru pneumoniile confirmate radiologic, în comparație cu hipoxia sau detresa respiratorie.

**Detresa respiratorie**, o manifestare specifică și importantă a pneumoniei, include următoarele semne: tahipneea, hipoxemia (saturația cu oxigen a sângelui periferic [ $SpO_2$ ] constant <90% la aerul din cameră), efort respirator crescut (retracțiile intercostale, subcostale și suprasternale; bătăile aripioarelor nazale; participarea mușchilor respiratori auxiliari), apnee și dereglarea stării de conștiență.

**NB!** Absența semnelor de detresă respiratorie nu exclude diagnosticul de pneumonie.

**Retracțiile costale** (tirajul) au semnificație clinică dacă sunt vizibile și prezente încontinuu. Dacă ele sunt prezente doar când copilul este agitat sau mănâncă și nu sunt prezente când copilul este liniștit, atunci acest simptom nu are semnificație de tiraj.

**NB!** La copilul mai mic de 2 luni tirajul costal moderat este prezent în mod normal datorită elasticității peretelui toracic; dacă se atestă retracția doar a țesuturilor moi intercostale sau supraclavicular, aceasta nu este echivalentul tirajului în pneumonie.

**Saturația cu oxigen a sângelui periferic** trebuie să fie măsurată la fiecare copil cu efort respirator crescut, în special dacă acesta este apatic sau agitat, luând în considerare faptul că hipoxemia este un semn important al evoluției severe a bolii și indicație pentru spitalizare.

**NB!** La copiii de vârstă mică hipoxemia poate să nu fie asociată cu cianoză, din acest considerent aprecierea  $SpO_2$  este măsurată obligator la toți copiii cu infecție a căilor respiratorii inferioare.

**Rezultatele examenului fizic** depind de stadiul evolutiv al pneumoniei. La etapele incipiente ale bolii, deasupra zonei pulmonare afectate se atestă murmurul vezicular diminuat, izolat crepitații și raluri bronho-alveolare. Odată cu progresarea consolidării pulmonare sau dezvoltarea complicațiilor extrapulmonare (revărsat pleural sau empiem), apare matitatea percutorie și abolirea murmurului vezicular. Deseori se observă o întârziere a ampliației respiratorii pe partea afectată. Ficatul poate părea mărit din cauza deplasării în jos a diafragmului, secundar hiperinflației pulmonare sau insuficienței cardiace congestive asociate.

Manifestările clinice considerate a fi caracteristice pentru pneumonia bacteriană, pneumonia bacteriană atipică sau pneumonia virală sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Totuși, este necesar de luat în considerare faptul că semnele clinice desori se suprapun, iar în jumătate din cazuri sunt prezente infecțiile mixte.

**Tablelul 21. Datele clinice și radiologice sugestive pentru agentul etiologic al pneumoniei la copii**

Etiologie	Manifestări clinice	Manifestări radiologice
Etiologie bacteriană (cel mai frecvent <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• copii de toate vârstele</li> <li>• debut acut</li> <li>• stare generală afectată</li> <li>• frisoane</li> <li>• detresă respiratorie de la moderată la severă</li> <li>• date auscultative de focar</li> <li>• durere toracică localizată</li> <li>• leucocitoză &gt;15000/mm<sup>3</sup></li> <li>• reactanții de fază acută majorați</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infiltrate alveolare</li> <li>• consolidări segmentale</li> <li>• consolidări lobare</li> <li>• opacități omogene, pot fi cu contur rotunjit</li> <li>• Complicații: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pleurezie/empiem pleural</li> <li>• abces pulmonar</li> <li>• pneumonie necrozantă</li> <li>• pneumatocelel</li> </ul> </li> </ul>
Etiologie bacteriană atipică ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• copii de toate vârstele (mai frecvent la copiii &gt;5 ani)</li> <li>• debut acut cu manifestări caracteristice (stare de rău general, mialgii, cefalee, erupții cutanate, conjunctivită, fotofobie, faringită)</li> <li>• tuse neproductivă cu evoluție lentă progresivă</li> <li>• wheezing</li> <li>• manifestări extrapulmonare sau complicații (de ex., sindromul Stevens-Johnson, anemie hemolitică, hepatită ș.a.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• consolidări lobare sau segmentale</li> <li>• opacități parahilare sau peribronhiale (hiluri „în aripi de fluture” cu prelungiri sub formă de cordoane opace, care diverg de la hil spre baze – „imagine în evantai”)</li> <li>• opacități reticulonodulare localizate</li> <li>• opacități omogene, de dimensiuni variate, de intensitate mică, difuz conturate, cu sediu bazal și în strânsă legătură cu hilul; fără tendință de confluare</li> </ul>
Etiologie virală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mai frecvent la copiii cu vârsta &lt; 5 ani</li> <li>• debut gradual</li> <li>• pneumonia este precedată de semnele infecției respiratorii superioare</li> <li>• starea generală este puțin afectată</li> <li>• datele auscultative difuze bilateral</li> <li>• wheezing</li> <li>• pot fi manifestări extrapulmonare (de ex., erupții cutanate caracteristice în rujeolă sau varicelă)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infiltrații interstițiale</li> </ul>
Pneumonia afebrilă a sugarului (cauzată cel mai frecvent de <i>Chlamydia trachomatis</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mai frecvent la copiii cu vârsta de la 2 săptămâni până la 4 luni</li> <li>• debut insidios</li> <li>• rinoree</li> <li>• tusea caracteristică, de tip „staccato” (accese repetitive de tuse cu inspir zgomotos după fiecare expir)</li> <li>• eozinofilie în sângele periferic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infiltrații interstițiale cu semne de hiperinflație</li> </ul>

Etiologie fungică	<ul style="list-style-type: none"> <li>• datele epidemiologice caracteristice (contact)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adenopatie mediastinală sau hilară</li> </ul>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• copii de toate vârstele</li> <li>• tuse cronică</li> <li>• manifestări caracteristice agentului patogen</li> <li>• datele epidemiologice caracteristice (contact)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adenopatie mediastinală sau hilară</li> </ul>

Evaluarea severității evoluției penumoniei este necesară pentru a determina necesitatea examinărilor de laborator și a celor imagistice, precum și pentru a iniția tratamentul corespunzător. Criteriile de severitate a pneumoniei includ starea

generală a copilului și nivelul de activitate, gradul de afectare a conștienței și abilitatea de a consuma lichide sau alimente (tabelul 22).

**Tabelul 22. Criteriile de severitate a pneumoniei comunitare la copii.**

Evoluție ușoară spre moderată	Evoluție severă
<ul style="list-style-type: none"> <li>• febra &lt; 38,5°C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• febra ≥ 38,5°C</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• detresă respiratorie ușoară sau absentă:</li> <li>• frecvență respiratorie crescută în comparație cu valorile de referință pentru vârsta copilului, însă fără să depășească valorile specifice pentru detresa moderată sau severă <ul style="list-style-type: none"> <li>• retracții toracice ușoare sau absente</li> <li>• lipsa geamăului respirator</li> <li>• lipsa bățiilor aripioarelor nazale</li> <li>• lipsa episoadelor de apnee</li> <li>• dispnee ușoară</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• detresă respiratorie moderată sau severă:</li> <li>• FR &gt; 70 respirații/minut la sugari</li> <li>• FR &gt; 50 respirații/minut la copiii mai mari</li> <li>• retracții intercostale, subcostale sau suprasternale moderate până la severe <ul style="list-style-type: none"> <li>• dereglări semnificative de respirație (la copiii cu vârsta &lt; 1 an)</li> <li>• (la copiii cu vârsta &gt; 1 an)</li> <li>• geamăt respirator</li> <li>• bățiile aripioarelor nazale</li> <li>• episoade de apnee</li> <li>• dispnee marcată</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• culoarea obișnuită a tegumentelor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cianoză</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• copilul activ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sunt prezente dereglări de conștiență</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• valori normale ale SpO<sub>2</sub> (≥ 92% la aerul din cameră)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoxemie (SpO<sub>2</sub> constant &lt; 90% la aerul din cameră)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• are poftă de mâncare; lipsa vomei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• refuzul alimentației (sugari) sau semne de deshidratare (copii mai mari)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• valori normale ale frecvenței cardiace</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tahicardie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• timpul de reumplere capilară &lt; 2 secunde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• timpul de reumplere capilară ≥ 2 secunde</li> </ul>

Notă: FR – frecvența respiratorie

### Diagnostic

**Radiografia toracică** permite descrierea modificărilor care pot indica etiologia probabilă a pneumoniei (bacteriană sau virală), dar și prezența complicațiilor. Totuși, radiografia

toracică de rutină nu este necesară pentru a confirma diagnosticul de pneumonie comunitară la copiii cu evoluție ușoară, necomplicată a infecției de căi respiratorii inferioare și care pot să fie tratați în condiții de ambulator.

Indicațiile pentru efectuarea radiografiei toracice la copiii cu semne clinice de pneumonie sunt:

- evoluția severă a bolii (pentru a confirma diagnosticul și a evalua complicațiile);
- a confirma sau exclude diagnosticul în cazurile în care manifestările sunt neconcludente;
- la pacientul spitalizat (pentru a documenta prezența, dimensiunile și caracterul infiltratelor parenchimului pulmonar și pentru a evalua complicațiile posibile);
- istoric de episoade recurente de pneumonie;
- excluderea altor cauze de detresă respiratorie (de ex. aspirație de corp străin, insuficiență cardiacă), în special la pacienții cu comorbidități;
- evaluarea complicațiilor, în special la copiii cu evoluție prelungită a pneumoniei și lipsa răspunsului la tratamentul antibacterian;
- excluderea pneumoniei la copiii de vârstă mică (3 luni – 3 ani) cu febră  $> 39^{\circ}\text{C}$  și leucocitoză ( $\geq 20000$  leucocite/ $\text{mm}^3$ ) și la copiii mai mari ( $< 10$  ani) cu febră  $> 38^{\circ}\text{C}$ , tuse și leucocitoză ( $\geq 15000$  leucocite/ $\text{mm}^3$ ).

Decizia de a efectua radiografia toracică trebuie să fie ghidată de câteva considerente importante:

- datele radiologice nu sunt determinante pentru stabilirea etiologiei pneumoniei și trebuie să fie analizate doar în strânsă legătură cu manifestările clinice;
- debutul clinic poate coincide cu debutul radiologic sau poate precede imaginea radiografică;
- nu există criterii radiologice standardizate;
- interpretarea clișeului radiologic poate fi influențată de informația clinică oferită imagistului;
- radiografiile toracice obținute la pacienții care nu necesită spitalizare nu influențează rezultatele tratamentului.

În cazul în care radiografia toracică este indicată, proiecția depinde de vârsta copilului. La copiii cu vârsta mai mare de 4 ani se recomandă în primul rând efectuarea radiografiei în poziția verticală a bolnavului, în incidența de față, postero-anterioară, pentru a minimiza umbra cardiacă. La copiii mai mici, poziția corpului nu influențează dimensiunea umbrei cardiotoracice și este de preferință incidența anteroposterioară în poziție orizontală, fiind mai ușoară imobilizarea pacientului și probabilitatea unui inspir mai adânc.

Radiografiile toracice în incidențele de profil drept sau stâng, numite și laterale, se recomandă în caz de evoluție complicată a bolii. Pentru identificarea efuziunii pleurale poate fi necesară radiografia obținută în incidența laterală în decubit, cu partea afectată în jos.

Modificările radiologice caracteristice, asociate mai frecvent cu etiologia infecțioasă a pneumoniei (tabelul 21), includ următoarele:

- opacitățile segmentare sunt specifice pentru pneumoniile bacteriene, însă sunt lipsite de sensibilitate; totuși, modificările radiologice în opacitățile segmentare sunt dificil de diferențiat de atelectazii, care apar la  $\frac{1}{4}$  copii cu bronșiolită;
- convențional, deși controversat din punctul de vedere al cercetărilor, opacitățile alveolare sau lobare (figurile 1a și 1b, Anexa 38) sunt considerate a fi de origine bacteriană, iar infiltrările interstițiale sunt determinate de infecțiile bacteriene atipice sau cele virale;
- consolidarea țesutului pulmonar la copiii de vârstă mică uneori are formă sferică („pneumonie rotundă”), sub forma unei opacități cu diametrul  $> 3$  cm, solitară și localizată posterior; etiologia cea mai frecventă a pneumoniei „rotunde” este *S. pneumoniae*; alți agenți patogeni incriminați sunt alte grupe de streptococi, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* și *M. pneumoniae*;
- pneumatocelele, cavițiile (figura 2b, Anexa 38), efuziunile pleurale semnificative și procesele necrozante (figura 2a, Anexa 38) sunt caracteristice pentru infecțiile bacteriene;
- *M. pneumoniae* și virusurile determină modificările radiologice caracteristice pentru bronhopneumonie; totuși, la  $\frac{1}{3}$  pacienți cu pneumonie de etiologie *M. pneumoniae* pot fi prezente opacități segmentare, iar infecția cu *S. pneumoniae* poate uneori determina bronhopneumonie;
- pneumonia afebrilă a sugarului, cauzată cel mai frecvent de *Chlamydia trachomatis*, se manifestă cu infiltrații interstițiale cu semne de hiperinflație;
- adenopatia mediastinală sau hilară sugerează etiologie micobacteriană sau fungică.

**Tomografia computerizată** de înaltă rezoluție și **ecografia toracică** sunt metodele imagistice adiționale, utilizate cu succes pentru evaluarea complicațiilor și examinarea dinamică a evoluției bolii (figurile 3a și 3b, Anexa 38).

**Examinările de laborator** utilizate la bolnavii cu pneumonie comunitară depind de evoluția clinică, vârsta copilului, severitate, complicații și necesitatea spitalizării. Copiii de vârstă mică, în special cei cu febră și sindrom toxic, necesită testele de laborator pentru a exclude sepsisul și alte infecții bacteriene grave.

Hemoleucograma nu este necesară de rutină la copiii cu infecție ușoară a căilor respiratorii inferioare, care nu au indicații pentru spitalizare. Modificările identificate în hemoleucogramă pot fi sugestive pentru etiologia probabilă a pneumoniei, însă nu permit diferențierea exactă a infecției bacteriene, atipice sau virale:

- leucocitoza  $< 15000/\text{mm}^3$  este sugestivă pentru etiologie nebacteriană, cu excepția pacienților în stare gravă care pot avea neutropenie și la care pot predomina, la fel, formele imature de leucocite;

- leucocitoza  $> 15000/\text{mm}^3$  (până la  $40000/\text{mm}^3$ ) cu predominarea polimorfonuclearelor este sugestivă pentru infecție bacteriană; totuși, copiii care dezvoltă pneumonie cauzată de *M. pneumoniae*, virusul gripal sau adenovirus, pot avea același nivel al leucocitozei;

- în pneumoniile virale leucocitoza nu depășește nivelul de  $20000/\text{mm}^3$ , fiind observată predominarea limfocitelor;
- eozinofilia periferică poate fi prezentă la copiii cu pneumonie cauzată de *C. trachomatis*.

Reactanții de fază acută (viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă și procalcitonina serică) nu este necesar să fie investigați la copiii cu pneumonie comunitară, vaccinați deplin și care nu necesită spitalizare. Aceste teste nu pot fi utilizate pentru a diferenția cu exactitate infecția bacteriană de cea virală în etiologia pneumoniei, dar sunt utile pentru monitorizarea evoluției bolii, a răspunsului la tratament și a oportunității de discontinuare a tratamentului.

Electrolizii serici ajută în determinarea gradului de deshidratare a copilului care are consum redus de lichide și diagnosticarea hiponatremiei, care deseori este asociată pneumoniei comunitare.

Metodele microbiologice de diagnostic sunt indicate copiilor cu evoluție severă a bolii; în caz de complicații potențiale; bolnavilor care necesită spitalizare; dacă este suspectat agent etiologic neobișnuit și care necesită tratament diferit de cel empiric standard (de ex. infecția cu tulpini de *S. aureus* meticilino-rezistent, *Mycobacterium tuberculosis*); bolnavilor care nu răspund la tratamentul inițial; în caz de situație epidemică în comunitate.

Metodele utilizate în diagnosticul pneumoniei comunitare includ examenul bacteriologic sau testele rapide de diagnostic (metoda imunenzimatică, imunofluorescență sau metoda moleculară PCR). La copiii spitalizați cu pneumonie comunitară se obține:

- hemocultura (în special în formele complicate de boală);

- examenul bacteriologic și colorația după Gram a sputei (dacă este posibilă colectarea sputei) până la inițierea antibioticoterapiei;
- examenul bacteriologic și colorația după Gram a lichidului pleural;
- metode rapide de diagnostic al lichidelor biologice (PCR).

**NB!** Examenul bacteriologic al frotiului din nazofaringe nu are valoare diagnostică în pneumonie, deoarece agentul etiologic poate face parte din microbiota care colonizează în mod normal căile respiratorii superioare.

Infecțiile virale sau bacteriene atipice pot fi diagnosticate prin tehnica PCR. Pot fi utilizate și metodele serologice cu identificarea anticorpilor, însă sunt necesare seruri perechi pentru a demonstra creșterea titrului de anticorpi, specifică pentru infecția acută. Testarea antigenului *S. pneumoniae* în urină nu se recomandă din cauza rezultatelor fals-pozitive, determinate de colonizarea frecventă cu acest microorganism.

Metodele invazive de diagnostic includ bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar, biopsia pulmonară ecoghidată sau prin toracoscopie/toracotomie.

#### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al pneumoniei la un copil cu semne caracteristice (febră, tahipnee, tuse și opacități pe filmul radiografic) se efectuează cu alte entități nozologice în cazul lipsei eficienței la tratament sau în cazul unei evoluții neobișnuite a bolii.

Un șir de **cauze neinfecțioase** pot avea manifestări asemănătoare cu pneumonie comunitară la copii (tabelul 23). Datele anamnestice, manifestările clinice asociate și, în funcție de situație, examinările de laborator sau imagistice pot ajuta în diferențierea acestor situații clinice de pneumonie comunitară.

**Tabelul 23. Situațiile clinice neinfecțioase pentru diagnosticul diferențial cu pneumonie comunitară la copii.**

Cauze anatomice	Expunerea la substanțe chimice și medicamente
Hipertrofia de timus	Nitrofurantoină
Umbrelle glandelor mamare	Bleomicină
Chist bronhogen	Substanțe citotoxice
Inel vascular	Opioide
Sechestrare pulmonară	Radiația ionizantă
Emfizem lobar congenital	Inhalarea de fum
Atelectazie (în caz de aspirație de corp străin sau dop de mucus)	„Vapingul” (utilizarea țigărilor electronice pentru a inhala substanțe sub formă de aerosoli)

<b>Aspirația conținutului gastric</b>	Pneumonia lipoidică
Reflux gastroesofagian	<b>Afecțiuni reumatice</b>
Fistula traheoesofagiană	Lupus eritematos sistemic
Scizura palatină (palatoschizis)	Granulomatoza Wegener cu poliangeită
Boli neuromusculare	Artrita juvenilă idiopatică
<b>Maladii pulmonare cronice</b>	<b>Alte cauze</b>
Astm bronșic	Pneumonita de hipersensibilitate
Bronșectazii	Neoplasm
Displazie bronhopulmonară	Edem pulmonar în insuficiență cardiacă
Fibroza chistică	Infarct pulmonar
Fibroza pulmonară	Sindromul detresei respiratorii acute
Deficitul de alfa 1-antitripsina	Boala grefă-contra-gază
Hemosideroza pulmonară	Accidentul de submersie
Proteinoza alveolară	
Pneumopatia interstițială descuamativă	
Sarcoidoza	
Histiocitoza X	

Aspirația de corp străin trebuie luată în considerare în primul rând la copiii de vârstă mică, la care evenimentul poate să se întâmple pe neobservate.

Alte cauze de tahipnee, cu sau fără febră și tuse, la copiii de vârstă mică includ bronșiolita, insuficiența cardiacă, sepsisul, acidoza metabolică ș.a.

Sindromul Lemierre (tromboflebita supurativă a venelor jugulare) este o entitate nozologică importantă în diagnosticul diferențial cu pneumonia, în special la adolescenți și adulții tineri la care simptomatologia debutează cu faringită. Pentru acest sindrom este caracteristică infectarea vaselor sinusului carotidian (de obicei de speciile de fusobacterii) cu bacteriemie ulterioară și răspândirea metastatică a infecției în plămâni și mediastin.

Afecțiunile pulmonare în urma utilizării țigărilor electronice (vapingului) la adolescenți și adulții tineri pot fi severe, având manifestări comune cu pneumonia; de ex. dispnee, febră, durere toracică).

Exacerbarea astmului bronșic la un copil cu infecție respiratorie virală acută poate avea manifestări asemănătoare pneumoniei comunitare acute (detrresa respiratorie, hipoxemia). În aceste situații este necesar un istoric detaliat și administrare judicioasă a tratamentului, pentru a preveni antibioterapia nerațională.

### Complicații

Complicațiile pneumoniei comunitare se atestă cel mai frecvent în cazurile de etiologie bacteriană, în comparație cu pneumoniile bacteriene atipice sau virale.

#### **Pleurezia, revărsatul pleural și empiemul**

Pleurezia reprezintă inflamarea pleurală, care poate fi asociată cu revărsatul pleural (acumulare de lichid în spațiul pleural). Cele mai frecvente cauze de revărsat pleural sunt pneumonia bacteriană, insuficiența cardiacă, maladiile reumatice, malignitățile intratoracice metastatice, tuberculoza, pneumopatia de aspirație, uremia, pancreatita, abcesul subdiafragmatic ș.a.

Procesul inflamator pleural există de 3 tipuri:

1. pleurezia uscată (pleurita)
2. pleurezia serofibrinoasă sau serosangvinolentă
3. pleurezia purulentă (empiem).

**Pleurita** poate fi cauzată de infecție pulmonară acută bacteriană sau virală, sau poate să se dezvolte pe parcursul unei infecții acute a căilor respiratorii superioare. Deseori poate debuta ca o complicație a tuberculozei sau lupusului eritematos sistemic. Procesul inflamator de obicei este limitat la nivelul pleurei viscerale, cu formarea unei cantități mici de lichid seros de culoare gălbuie și aderențe între foițele pleurale. La pacienții cu tuberculoză, pleurita poate fi cauzată de reacția severă de hipersensibilitate de tip întârziat declanșată de *Mycobacterium tuberculosis*; aderențele se dezvoltă rapid, iar pleura deseori este îngroșată. În unele cazuri depunerile de



fibrină și aderențele sunt atât de semnificative, încât pot limita excursia plămânului în timpul respirației.

Manifestarea clinică principală este durerea pleuritică, care este agravată de inspirul adânc, tuse și încordare. Durerea pleuritică este resimțită la nivelul peretelui toracic, cu iradiere în umăr și spate. Copilul poate lua o poziție antalgică (culcat pe partea afectată) în încercarea de a minimaliza excursiile toracice în timpul respirației. La debut, auscultativ poate fi identificată frecătura pleurală inspiratorie și expiratorie. Dacă exudatul este dens, percutor se atestă matitate netă („lemnoasă“) declivă și abolirea sau diminuarea murmurului vezicular auscultativ. Pleurezia poate fi și asimptomatică. Pleurezia cronică poate fi asociată atelectaziilor, abcesului pulmonar, maladiilor reumatice și tuberculozei.

Manifestările radiologice ale pleuritei includ intensificarea difuză a suprafeței pleurale sau o opacificare densă, net demarcată (figura 4, Anexa 38). Aceasta din urmă nu poate fi diferențiată de acumulările mici de exudat pleural. Deși imaginile radiologice pot avea aspect normal, vor fi identificate modificări caracteristice ecografic sau la scanarea CT.

Diagnosticul diferențial al pleuritei se face cu alte maladii cum ar fi pleurodinia epidemică (sau mialgia epidemică cauzată de virusul Coxsackie B sau alte virusuri), fractură de coastă, leziuni radiculare spinale, tumori, zona zoster, afecțiuni ale colecistului sau trichiniază. Examinările diagnostice adiționale care ajută în stabilirea diagnosticului includ USG toracică, TC, puncția pleurală cu examenul microbiologic al exudatului pleural.

Tratamentul este cel al maladiei de bază. În caz de pleurită secundară pneumoniei **nu sunt indicate** imobilizarea toracică cu emplastru adeziv sau tratamentul cu antitusive. Dacă pneumonia nu este prezentă sau are evoluție favorabilă, bandajarea toracică pentru a reduce durerea în timpul respirației poate avea efect benefic. Cu efect analgezic pot fi utilizate antiinflamatoarele nesteroidiene.

**Pleurezia serofibrinoasă sau serosangvinolentă** se caracterizează prin acumulare de exudat fibrinos pe suprafața pleurală și efuziunea lichidului seros în cavitatea pleurală. Această complicație acompaniază infecțiile pulmonare sau afecțiunile inflamatorii ale abdomenului sau mediastinului, maladiile reumatice (lupus eritematos sistemic, periarterita nodoasă, artrita reumatoidă), afecțiuni tumorale primare sau

metastatice ale plămânilor, pleurei sau mediastinului. Deseori, acestea din urmă sunt asociate cu pleurezia hemoragică.

La un individ sănătos, lichidul pleural provine din capilarele pleurei parietale și este drenat prin spațiile limfatice submezoteliale din pleura parietală. Turnover-ul lichidului pleural este determinat de legea lui Starling, conform căreia acesta depinde de balanța dintre presiunile hidrostatică și coloidosmotică în spațiul pleural, precum și de permeabilitatea capilarelor și a membranei pleurale. În mod normal, în cavitatea pleurală sunt prezente în jur de 10 ml de lichid. Cantitatea acestuia crește atunci când există un exces de formare a sa sau când scade capacitatea de absorbție a limfocitelor.

Manifestările clinice în debutul pleureziei serofibrinoase sunt, de obicei, cele ale pleureziei uscate. Odată cu acumularea lichidului, durerea pleuritică poate să dispară. Pacientul poate rămâne asimptomatic atunci când volumul de lichid este mic sau pot fi prezente doar semnele maladiei de bază. Acumulările semnificative de lichid pleural determină apariția tusei, dispneei, tirajului, oropneei sau a cianozei. La examenul clinic obiectiv poate fi identificată triada sindromului pleuritic: (1) abolirea trăsmiterii vibrațiilor vocale; (2) matitate netă la percuție („lemnoasă“) declivă; (3) abolirea sau diminuarea murmurului vezicular. Dacă este prezent focarul pneumonic extins, pot fi auzite crepitații și raluri. La sugari datele fizice sunt mai puțin specifice, mai frecvent fiind audibilă bronhofonia, și nu abolirea sunetelor respiratorii.

Radiografia toracică în incidență postero-anterioară vizualizează opacitate omogenă, cu limita superioară concavă, ascendentă la peretele toracic, care se subțiază toracic și nu are bronhogramă aerică. Revărsatul pleural nesemnificativ poate cauza obliterarea doar a sinusurilor costodiafragmatice sau cardiodiafragmatice, sau lărgirea spațiului interlobar. Examinarea trebuie efectuată în poziție verticală și decubit lateral al pacientului, pentru a identifica schimbarea localizării revărsatului pleural odată cu modificarea poziției corpului. Ecografia toracică este utilă pentru aprecierea volumului și localizării revărsatului pleural, precum și ghidarea toracocentezei, dacă acesta este închistat.

Examinarea lichidului pleural este esențială pentru a diferenția exudatul de transudat (tabelul 24), și a determina tipul exudatului.

**Tabelul 24. Caracteristicile lichidului pleural.**

Caracter specific	Transudat	Exudat
Aspect	Lichid seros	Lichid opalescent
Celularitate (numărul de leucocite)	<10 000/mm <sup>3</sup>	>50 000/mm <sup>3</sup>

pH	>7,2	<7,2
Cantitatea totală de proteine	<30 g/l	>30 g/l
Raportul proteine pleurale/proteine serice	<0,5	>0,5
LDH pleural	<200 UI/l	>200 UI/l
Raportul LDH pleural/ LDH seric	<0,6	>0,6
Glucosa	≥60 mg/dl (≥3,33 mmol/l)	<60 mg/dl (<3,33 mmol/l)

În funcție de manifestările clinice, lichidul pleural poate fi supus determinărilor citologice, culturilor microbiologice pentru identificarea agentului infecțios (bacterian, fungic sau micobacterian), testelor rapide la antigeni, colorației Gram, evaluării chimice a conținutului, inclusiv a proteinelor totale, lactic-dehidrogenazei (LDH), glucozei, amilazei, greutății specifice și a pH-ului. Se efectuează și hemoleucograma desfășurată, și examenul biochimic al serului sanguin, deseori fiind prezentă hipoalbuminemia. Nivelul scăzut de glucoză în lichidul pleural este caracteristic pentru cancer, maladii reumatice și tuberculoză. Totodată, în tuberculoză se atestă limfocitoză și pH <7,2.

Toracocenteza se recomandă în cazurile cu acumulare semnificativă de revărsat pleural și manifestări clasice de pneumonie lobară clasică. Această metodă permite diferențierea pleureziei serofibrinoase de empiem, hidrotorace, hemotorace și chilotorace: în empiem lichidul are caracter purulent; în hidrotorace lichidul este caracterizat de o greutate specifică <1,015 și o cantitate mică de mezoteliocite (leucocitoza nu este caracteristică); chilotoracele și hemotoracele sunt caracterizate de aspect specific al lichidului, însă diagnosticul poate fi stabilit doar la examenul microscopic. Examenul citologic permite identificarea și a celulelor canceroase.

Rezolvarea clinică a pleureziei serofibrinoase este rapidă, în special în cazul tratamentului cu succes al pneumoniei bacteriene. Persistența pleureziei este caracteristică pentru pacienții cu tuberculoză, maladii reumatice sau neoplasm. Complicația cea mai frecventă este formarea aderențelor pleurale sau îngroșări ale pleurei, dar, de obicei, fără consecințe pentru funcția pulmonară.

Tratamentul de prima linie este al maladii de bază. Dacă revărsatul pleural este mai mic de 10 mm pe filmul radiografic, drenajul nu este necesar. În caz de acumulări semnificative de revărsat pleural, toracocenteza are scop atât curativ, cât și diagnostic.

**NB!** Drenarea rapidă a cantității de revărsat pleural mai mare de 1 litru poate fi complicată cu un sindrom de detresă

respiratorie postinsertie a tubului de dren, ca urmare a edemului pulmonar de reexpansiune.

La copiii mai mari, la care este suspectat revărsatul pleural parapneumonic, poate fi necesară toracostomia dacă pH-ul lichidului pleural este < 7,2 sau nivelul glucozei pleurale este < 50 mg/dl (<2,775 mmol/l). Atunci când lichidul este vâscos, închistat sau evident purulent, sunt indicate terapia fibrinolitica pe tubul de drenaj și chirurgia toracică video-asistată (VATS).

**Empiemul pleural** reprezintă acumularea de lichid purulent în spațiul pleural. Cel mai frecvent, este o complicație a pneumoniei bacteriene cauzate de *Streptococcus pneumoniae*, deși *Staphylococcus aureus* este un agent cauzal frecvent în țările în curs de dezvoltare și în empiemul posttraumatic. Incidența empiemului determinat de *Haemophilus influenzae* a marcat o scădere relativă după implementarea vaccinării împotriva *H. influenzae* tip b. Mai rar, empiemul se dezvoltă în cazul infecțiilor cu streptococi grup A, bacterii Gram-negative, tuberculoză, infecții fungice, cancer, medistinită sau extinderea abceselor intraabdominale.

Empiemul pleural se întâlnește mai frecvent la copiii primului an de viață și la preșcolari. Cu toate că frecvența cazurilor de pneumonii bacteriene a scăzut odată cu implementarea vaccinării universale, incidența revărsatelor pleurale parapneumonice a crescut. Aceasta posibil se datorează infecțiilor cu tulpini mai virulente de pneumococ, care nu sunt acoperite de vaccinul șapte-valent, și sunt identificate la 5-10% dintre copiii cu pneumonie bacteriană și până la 86% dintre copiii cu pneumonie necrotizantă.

Exista trei stadii ale bolii: exudativă, fibropurulentă și de organizare. În faza exudativă se acumulează lichidul purulent. Este urmată de stadiul fibrinopurulent, în care se creează punji cu conținut purulent, iar în faza de organizare sclerozarea spațiului pleural poate conduce la încarcerarea plămânului. Dacă lichidul purulent nu este drenat, se pot forma fistule bronhopleurale și piopneumotorace.

Simptomele inițiale ale empiemului pleural sunt cele ale pneumoniei bacteriene. Copiii care primesc tratament

antibacterian pot dezvolta cu un interval de câteva zile semne ale acestei complicații. Simptomele tipice cuprind tusea, febra, durerea toracică, transpirațiile și scurtarea respirațiilor. Datele examenului clinic sunt identice cu cele din pleurezia serofibrinoasă.

Instrumentele diagnostice cuprind hemoleucograma, radiografia toracică, scanarea CT și ecografia toracică. Radiologic, toate revărsatele pleurale au aspect asemănător, însă absența schimbării poziției lichidului odată cu schimbarea poziției corpului poate indica empiem închisat. Diagnosticul de pleurezie purulentă este confirmat prin toracocenteză, aspirarea de puroi franc sau fluid tulbure din spațiul pleural. Fluidul pleural este o dovadă tipică a prezenței bacteriilor la colorarea Gram, pH < 7,2 și leucocitoză. Examenul microbiologic al lichidului pleural și al sângelui sunt obligatorii pentru a identifica agentul cauzal, hemocultura având chiar o rată mai înaltă de pozitivitate și informativitate diagnostică.

Complicațiile empiemului pleural depind de agentul cauzal. Infecția stafilococică se caracterizează prin dezvoltarea frecventă a fistulelor bronhopleurale și a piopneumotoraxului. Complicațiile pot fi locale (pericardita purulentă, abcesul pulmonar, peritonita, osteomielite costală) sau septice (meningita, artrita și osteomielite la distanță). Septicemia acompaniază deseori infecțiile cu pneumococ și *H. influenza*. „Încarcerarea” pulmonară restricționează respirațiile și poate fi asociată cu febră persistentă și scolioză temporară.

Tratamentul empiemului pleural are ca scop sterilizarea lichidului pleural și restabilirea funcției pulmonare normale prin antibioterapie sistemică, toracocenteză și drenarea spațiului pleural inițial cu agenți fibrinolitici. În caz de eșec, este indicată toracosopia sau intervenția chirurgicală deschisă cu decorticare. Selectarea antibioticului depinde de gradul de sensibilitate a microorganismului incriminat, răspunsul clinic fiind lent, iar durata antibioterapiei poate atinge 4 săptămâni. Instilarea antibioticelor în cavitatea pleurală nu are efect benefic dovedit. Sunt de evitat aspirațiile repetate de revărsat pleural. Este benefică instilarea prin tuburile de drenaj a agenților fibrinolitici: streptokinaza (15000 unități/kg în 50

ml sol. NaCl 0,9%), urokinaza (40000 unități în 40 ml sol. NaCl 0,9%) ș.a.

O complicație frecvent asociată este formarea de pneumatocele – colecții focale de aer la nivelul interstițiului pulmonar în urma inflamației și a necrozei peretelui căilor aeriene și formării de fistule cu deschidere în pleură. Acestea din urmă nu trebuie tratate chirurgical sau prin aspirație, cu excepția cazurilor când ele compromit respirația sau se suprainfectează. De obicei ele se resorb spontan.

Prognosticul pe termen lung pentru empiemul pleural este unul favorabil, iar testele de funcție pulmonară arată în marea majoritate a cazurilor absența sechelelor restrictive reziduale.

### **Pneumonia necrotizantă**

Pneumonia necrotizantă, necroza și lichefierea țesutului pulmonar sunt complicații serioase ale pneumoniei comunitare. Etiologia acestora este reprezentată de bacterii deosebit de virulente, printre care cea mai frecvent întâlnită este *S. pneumoniae* serotip 3 și serogrup 19. Alți agenți patogeni incriminați sunt *S. aureus*, streptococii grup A, *M. pneumoniae*, *Legionella* și *Aspergillus*. Manifestările clinice în pneumonia necrotizantă sunt similare cu cele din pneumonia necomplicată, însă cu un grad mai înalt de severitate. Astfel, pneumonia necrotizantă trebuie să fie suspectată la un copil cu febră prelungită sau sindrom septic. Diagnosticul poate fi confirmat radiologic (cavitate hipertransparentă) sau prin scanare CT cu substanță de contrast, care este o metodă mult mai informativă în acest caz. Pneumonia necrotizantă deseori este acompaniată de revărsat pleural sau empiem, iar alte complicații cum sunt fistula bronhopleurală, pneumatocele sau abcesul pulmonar fiind mult mai rare. Drenajul cavității pleurale este o măsură terapeutică frecventă, pe când pneumonectomia extrem de rară.

### **Tratament**

Tratamentul pacientului cu pneumonie comunitară la care este suspectată etiologia bacteriană se bazează pe cauza probabilă, vârsta copilului și severitatea manifestărilor clinice. Recomandările privind tratamentul pneumoniei comunitare la copii sunt sumarizate în tabelul 25.

**Tablelul 25. Tratamentul pneumoniei comunitare la copii.**

Diagnostic clinic	Tratament	Comentarii
<b>Pneumonia comunitară: bronhopneumonie</b>		
<p>– evoluție ușoară până la moderată</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>etiologia este preponderent virală, în special la copiii de vârstă preșcolară</li> </ul>	<p>Antibioterapia nu este necesară, cu excepția cazurilor în care sunt date epidemiologice, clinice sau de laborator concluzive pentru etiologia bacteriană sau prin <i>Mycoplasma</i></p>	<p>Antibioticele cu spectru larg sporesc riscul infecțiilor ulterioare cu agenți patogeni antibioretizente</p>
<p>– evoluție moderată până la severă</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>etiologia posibilă: pneumococ; streptococi grup A; <i>S. aureus</i>, inclusiv tulpinile rezistente la metilicilină; <i>Haemophilus influenzae</i> tip b la copiii nevaccinați; <i>Mycoplasma pneumoniae</i>; tulpinile nontipabile de <i>Haemophilus influenzae</i> la copiii cu aspirație și comorbidități</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament empiric</li> <li>În regiunile cu acoperire vaccinală înaltă cu vaccinul pneumococic PCV13 sau nivel redus de rezistență față de peniciline: <b>ampicilină</b> 150-200 mg/kg/zi în 4 prize administrate la 6 ore</li> <li>În regiunile cu acoperire vaccinală joasă cu vaccinul pneumococic PCV13 sau nivel înalt de rezistență față de peniciline: <b>ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore</li> <li>În caz de suspiciune a infecției cu <i>S. aureus</i> rezistent la metilicilină: <b>vancomicină</b> 40-60 mg/kg/zi SAU <b>ceftarolină</b> (la copiii cu vârsta 2-6 luni 30 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore, fiecare doză fiind administrată pe parcursul a 2 ore; la copiii &gt; 6 luni 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; doza singulară maximală 600 mg)</li> <li>În caz de suspiciune a infecției cu <i>Mycoplasma</i> (pneumonie bacteriană atipică) în special la copiii de vârstă școlară DE COMBINAT CU <b>azitromicină</b> 10 mg/kg I.V. sau P.O. în ziua 1 urmată de 5 mg/kg zilnic timp de 4 zile (max. 500 mg în ziua 1 și 250 mg în următoarele zile)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă verificarea concentrației serice de vancomicină și a funcției renale, în special atunci când este necesară administrarea de doze înalte în pneumonia cauzată de <i>S. aureus</i> rezistent la metilicilină</li> <li>Antibioterapia alternativă azitromicinei în pneumonia atipică include <b>eritromicină</b> (I.V. sau P.O.), <b>claritromicină</b> (P.O.), <b>doxiciclină</b> la copiii &gt; 7 ani (I.V. sau P.O.) sau <b>levofloxacină</b></li> </ul> <p><b>NB!</b> Tratamentul empiric combinat cu un antibiotic beta-lactamic și un macrolid nu oferă beneficii în comparație cu antibioticul beta-lactamic în monoterapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul empiric oral la pacienții cu forme ușoare de pneumonie, tratați în condiții de ambulator: <b>amoxicilină</b> 90 mg/kg/zi, divizată în 2-3 prize (max. 4 g/zi)</li> </ul>

<b>Pneumonia comunitară lobară</b>		
<p><b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• copiii vaccinați pot fi afectați de serotipurile pneumococice care nu sunt conținute în vaccin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament empiric</li> <li>• În regiunile cu acoperire vaccinală înaltă cu vaccinul pneumococic PCV13 sau nivel redus de rezistență față de peniciline: <b>ampicilină</b> 150-200 mg/kg/zi în 4 prize administrate la 6 ore</li> <li>• În regiunile cu acoperire vaccinală joasă cu vaccinul pneumococic PCV13 sau nivel înalt de rezistență față de peniciline: <b>ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; în caz de evoluție severă DE COMBINAT CU <b>clindamicină</b> 40 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore sau <b>vancomicină</b> 40-60 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore în caz de suspiciune a infecției cu <i>S. aureus</i></li> <li>• În caz de suspiciune a infecției cu <i>Mycoplasma</i> (pneumonie bacteriană atipică), în special la copiii de vârstă școlară, DE COMBINAT CU <b>azitromicină</b> 10 mg/kg I.V. sau P.O. în ziua 1 urmată de 5 mg/kg zilnic timp de 4 zile (max. 500 mg în ziua 1 și 250 mg în următoarele zile)</li> <li>• Tratamentul empiric oral la pacienții cu forme ușoare de pneumonie, tratați în condiții de ambulator: <b>amoxicilină</b> 90 mg/kg/zi, divizată în 2-3 prize (max. 4 g/zi); în caz de suspiciune a infecției cu <i>Mycoplasma</i> – descris mai sus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfer la terapia orală odată cu ameliorarea clinică (scăderea febrei, oxigenoterapia nu este necesară)</li> <li>• Ceftriaxon și cefotaxim manifestă eficacitate dovedită inclusiv pentru pneumococii rezistenți față de peniciline, astfel nu este necesar de combinat cu vancomicină</li> <li>• Pentru terapia orală a infecției cu pneumococ și <i>Haemophilus</i> sunt eficiente și <b>amoxicilina combinată cu acid clavulanic, cefdinir, cefixim, cefpodoxim</b> sau <b>cefuroxim</b></li> <li>• <b>Levofloxacină</b> este o alternativă terapeutică în special pentru cei cu alergii severe la antibioticele beta-lactamice, însă din cauza efectelor toxice asupra țesutului cartilajinos nu trebuie să fie de prima intenție</li> </ul>
<p>– Pneumococ sensibil la peniciline</p>	<p><b>Penicilina G</b> 250 000-400 000 UI/kg/zi I.V. în 4-6 prize administrate la 4-6 ore timp de 10 zile SAU <b>ampicilină</b> 150-200 mg/kg/zi I.V. în 4 prize administrate la 6 ore</p>	<p>Odată cu ameliorarea clinică, se recomandă transferul la terapia cu <b>amoxicilină</b> 50-75 mg/kg/zi P.O. în 3 prize SAU <b>penicilina V</b> 50-75 mg/kg/zi divizată în 4 prize</p>
<p>– Pneumococ rezistent la peniciline</p>	<p><b>Ceftriaxon</b> 75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore timp de 10-14 zile</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru eradicarea tulpinilor de pneumococ rezistente la peniciline nu este necesar de combinat tratamentul cu vancomicină</li> <li>• Odată cu ameliorarea clinică, se recomandă transferul la terapia orală cu <b>amoxicilină</b> în doze mari (100-150 mg/kg/zi P.O. în 3 prize), <b>clindamicină</b> (30 mg/kg/zi P.O. în 3 prize), <b>linezolid</b> (30 mg/kg/zi P.O. în 3 prize), sau <b>levofloxacină</b> P.O.</li> </ul>

<p><b><i>Staphylococcus aureus</i></b> (inclusiv tulpinile rezistente la meticilină)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecția cu <i>S. aureus</i> sensibil la meticilină: <b>oxacilină/nafcilină</b> 150 mg/kg/zi I.V. în 4 prize administrate la 6 ore sau <b>cefazolină</b> 100 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore</li> <li>• Infecția cu <i>S. aureus</i> rezistent la meticilină: <b>vancomicină</b> 60 mg/kg/zi SAU <b>ceftarolină</b> (la copiii cu vârsta 2-6 luni 30 mg/kg/zi I.V. în 3 prize, administrate la 8 ore, fiecare doză fiind administrată pe parcursul a 2 ore; la copiii &gt;6 luni 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; doza singulară maximală 600 mg); la necesitate, terapia poate fi combinată cu <b>rifampicină, clindamicină</b> sau <b>gentamicină</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomandă verificarea concentrației serice de vancomicină și a funcției renale, în special atunci când este necesară administrarea de doze înalte</li> <li>• O altă opțiune terapeutică este <b>linezolidă</b> 30 mg/kg/zi I.V. sau P.O. în 3 prize administrate la 8 ore (cu verificarea săptămânală a numărului de trombocite și leucocite în sângele periferic)</li> </ul>
<b>Pneumonia cu revărsat pleural/empiem</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• etiologie similară cu pneumonia comunitară necomplicată (bronhopneumonie sau pneumonie lobară)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament empiric: <b>ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore ÎN COMBINAȚIE CU</li> <li>• <b>vancomicină</b> 40-60 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore SAU <b>ceftarolina</b> în monoterapie (la copiii cu vârsta 2-6 luni 30 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore, fiecare doză fiind administrată pe parcursul a 2 ore; la copiii &gt;6 luni 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; doza singulară maximală 600 mg)</li> </ul>	<p>Se recomandă ca terapia inițială să se bazeze pe colorația Gram a lichidului pleural; de obicei ameliorarea clinică este lentă cu febră persistentă, dar în scădere treptată timp de 2-3 săptămâni</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cauzată de streptococi grup A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Penicilina G</b> 250 000 UI/kg/zi I.V. în 4-6 prize, administrate la 4-6 ore timp de 10 zile</li> </ul>	<p>Odată cu ameliorarea clinică, se recomandă transferul la terapia cu <b>amoxicilină</b> 75 mg/kg/zi P.O. în 3 prize SAU <b>penicilina V</b> 50-75 mg/kg/zi în 3-4 prize</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cauzată de <i>S. aureus</i> (inclusiv tulpini rezistente la meticilină)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecția cu <i>S. aureus</i> sensibil la meticilină: <b>oxacilină/nafcilină</b> sau <b>cefazolină</b></li> <li>• Infecția cu <i>S. aureus</i> rezistent la meticilină: <b>vancomicină</b> 60 mg/kg/zi SAU <b>ceftarolină</b> (la copiii cu vârsta 2-6 luni 30 mg/kg/zi I.V. în 3 prize, administrate la 8 ore, fiecare doză fiind administrată pe parcursul a 2 ore; la copiii &gt;6 luni 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; doza singulară maximală 600 mg); la necesitate, terapia poate fi combinată cu alte antibiotice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul optimal al infecției extrem de severe cu <i>S. aureus</i> rezistent la meticilină nu este definit; poate fi utilizată terapia combinată cu <b>gentamicină</b> și/sau <b>rifampicină</b></li> <li>• Tratamentul în perioada de coalescență pentru <i>S. aureus</i> sensibil la meticilină este cu <b>cefalexină</b> P.O.; pentru <i>S. aureus</i> rezistent la meticilină – cu <b>clindamicină</b> sau <b>linezolid</b> P.O.</li> <li>• Durata medie a tratamentului antibacterian este 21 de zile sau mai mult</li> <li>• În cazurile de intoleranță a dozelor mari de vancomicină, pot fi utilizate <b>ceftarolina, clindamicina</b> și <b>linezolid</b></li> </ul>

<b>Abces pulmonar</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• primar (pneumonie necrotizantă severă cauzată de pneumococ, <i>Staphylococcus aureus</i>, inclusiv rezistent la meticilină, streptococi grup A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament empiric cu <b>ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore ÎN COMBINAȚIE CU <b>clindamicină</b> 40 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore sau <b>vancomicină</b> 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore timp de 14-21 zile sau mai îndelungat SAU (pentru <i>S. aureus</i> rezistent la meticilină): <b>ceftarolină</b> (la copiii cu vârsta 2-6 luni 30 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore, fiecare doză fiind administrată pe parcursul a 2 ore; la copiii &gt;6 luni 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; doza singulară maximală 600 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul endoscopic și chirurgical rareori este necesar preponderent pentru infecția stafilococică</li> <li>• Antibioterapia ținută se va baza pe rezultatele examenului microbiologic și antibiogramă</li> <li>• Pentru infecția cu <i>S. aureus</i> sensibil la meticilină: <b>oxacilină/nafcilină</b> sau <b>cefazolină</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secundar, ca complicație a <b>pneumoniei prin aspirație</b>, cauzată de infecție microbiană mixtă cu aerobi și anaerobi din cavitatea bucală</li> </ul>	<p><b>Clindamicină</b> 40 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore ÎN COMBINAȚIE CU <b>Ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>Cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore</p> <p>SAU <b>Meropenem</b> 60 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore timp de 10 zile sau mai îndelungat</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativ: <b>imipenem</b> I.V. sau <b>piperacilină/tazobactam</b> I.V.</li> <li>• Odată cu ameliorarea clinică, se recomandă transferul la terapia orală cu <b>clindamicină</b> sau <b>amoxicilină/acid clavulanic</b></li> </ul>
<b>Pneumonie de altă etiologie</b>		
<p><b>Pneumonia bacteriană atipică cauzată de <i>Mycoplasma pneumoniae</i></b></p>	<p><b>Azitromicină</b> 10 mg/kg I.V. sau P.O. în ziua 1 urmată de 5 mg/kg zilnic timp de 4 zile (max. 500 mg în ziua 1 și 250 mg în următoarele zile) sau <b>eritromicină</b> 40 mg/kg/zi P.O. în 4 prize</p> <p><b>NB!</b> Rezistența la macrolide este în creștere la nivel global</p>	<p><b>Doxiciclina</b> (la pacienții cu vârsta &gt;7 ani) și <b>fluorochinolonele</b> sunt active împotriva tulpinilor atât sensibile, cât și rezistente la macrolide</p>
<p><b>Pneumonia bacteriană atipică cauzată de <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Chlamydophila psittaci</i> sau <i>Chlamydia trachomatis</i></b></p>	<p><b>Azitromicină</b> 10 mg/kg I.V. sau P.O. în ziua 1 urmată de 5 mg/kg zilnic timp de 4 zile (max. 500 mg în ziua 1 și 250 mg în următoarele zile) sau <b>eritromicină</b> 40 mg/kg/zi P.O. în 4 prize timp de 14 zile</p>	<p><b>Doxiciclina</b> (la pacienții cu vârsta &gt;7 ani) și <b>fluorochinolonele</b> (levofloxacină) de obicei sunt active</p>
<p><b>Pneumonie cauzată de infecția cu citomegalovirus (copii cu imunodeficiență)</b></p>	<p><b>Ganciclovir</b> 10 mg/kg/zi I.V. în 2 prize administrate la 12 ore timp de 14 zile; la necesitate se poate de continuat în doza 5 mg/kg/zi o dată în 24 ore până la finalizarea curei generale de 4-6 săptămâni</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții cărora le-a fost transplantă măduvă osoasă și au dezvoltat pneumonie cu CMV, care nu au răspuns la tratamentul cu ganciclovir, pot beneficia de tratamentul intravenos cu imunoglobuline (hiperimunoglobuline CMV) în asociere cu ganciclovir</li> <li>• Tratamentul oral cu <b>valganciclovir</b> poate fi utilizat în perioada de convalescență</li> <li>• Pentru infecțiile cu virus rezistent la ganciclovir se va administra <b>foscarnet</b></li> </ul>

<p><b>Pneumonie cauzată de <i>Enterobacter sp.</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cefepim</b> 100 mg/kg/zi în 2 prize administrate la 12 ore sau <b>meropenem</b> 60 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore SAU <b>ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi o dată în 24 ore sau <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore ÎN COMBINAȚIE CU <b>gentamicină</b> 6,0-7,5 mg/kg/zi I.M. sau I.V. în 3 prize administrate la 8 ore</li> </ul>	<p>Combinarea aminoglicozidelor cu cefalosporine de gen. a III-a reduce formarea tulpinilor antibioretente, însă aminoglicozidele ating o concentrație inadecvată în căile respiratorii; aceasta nu se observă pentru antibioticele beta-lactamice (cefepim, meropenem sau imipenem)</p>
<p><b>Pneumonie cauzată de <i>Francisella tularensis</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gentamicină</b> 6,0-7,5 mg/kg/zi I.M. sau I.V. în 3 prize administrate la 8 ore timp de 10 zile sau mai îndelungat în formele severe de boală; în formele mai ușoare – <b>doxicilină</b> P.O. 14-21 zile</li> </ul>	<p>Alternativ, pentru terapia orală în formele ușoare, pot fi administrate <b>ciprofloxacina</b> sau <b>levofloxacina</b></p>
<p><b>Pneumonie cauzată de <i>Klebsiella pneumoniae</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ceftriaxon</b> 50-75 mg/kg/zi I.V. sau I.M. o dată în 24 ore SAU <b>cefotaxim</b> 150 mg/kg/zi I.V. sau I.M. în 3 prize administrate la 8 ore; în caz de tulpini rezistente la ceftriaxon de utilizat <b>meropenem</b> 60 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore (sau alt carbapenem)</li> </ul>	<p>Alternativ, pentru tulpinile de <i>K. pneumoniae</i> înalt rezistente la antibiotice beta-lactamice, pot fi utilizate <b>piperacilina/ tazobactam</b>, <b>fluorochinolonele</b> sau <b>colistina</b></p>
<p><b>Pneumonie cauzată de <i>Legionella pneumophila</i></b> (boală a legionarilor)</p>	<p><b>Azitromicină</b> 10 mg/kg I.V. sau P.O. o dată în 24 ore timp de 5 zile</p>	<p>Alternativ: <b>claritromicină</b>, <b>eritromicină</b>, <b>ciprofloxacina</b>, <b>levofloxacina</b>, <b>doxicilină</b></p>
<p><b>Pneumonie fungică</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• agenții patogeni variază regional (de ex. <i>Coccidioides</i>, <i>Histoplasma</i>)</li> <li>• <i>Aspergillus</i>, mucormicozele și alte infecții fungice se întâlnesc la copiii imunocompromiși</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz de suspectare a infecției endemice cu fungi sau a mucormicozei la pacientul imunocompromis, se recomandă tratamentul empiric cu <b>amfotericină B</b></li> <li>• În caz de suspectare a aspergilozei invazive, se recomandă <b>voriconazol</b> (doza de încărcare 18 mg/kg/zi în 2 prize administrate la 12 ore în ziua 1, apoi de continuat cu 16 mg/kg/zi în 2 prize administrate la 12 ore)</li> </ul>	<p>La pacienții imunocompetenți sunt mai bine tolerați <b>agenții antifungici triazolici</b> (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol) în comparație cu amfotericina B, având totodată aceeași eficacitate</p>



Pneumonie la pacientul imunocompromis cu neutropenie		
<ul style="list-style-type: none"> <li>etiologie posibilă: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, bacili gram-negativi, <i>S. aureus</i>, fungi, <i>Pneumocystis</i>, virusuri (adenovirus, CMV, EBV, gripa, VSR ș.a.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Cefepim</b> 150 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore și <b>tobramicină</b> 6,0-7,5 mg/kg/zi I.M., I.V. în 3 prize administrate la 8 ore SAU <b>meropenem</b> 60 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore ± <b>tobramicină</b>; ȘI <ul style="list-style-type: none"> <li>în caz de suspectare clinică a infecției cu <i>S. aureus</i> (inclusiv rezistent la meticilină) ÎN COMBINAȚIE CU <b>vancomicină</b> 40-60 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore SAU <b>ceftarolina</b> (la copiii cu vârsta 2-6 luni 30 mg/kg/zi I.V. în 3 prize administrate la 8 ore, fiecare doză fiind administrată pe parcursul a 2 ore; la copiii &gt; 6 luni 45 mg/kg/zi în 3 prize administrate la 8 ore; doza singulară maximală 600 mg)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pentru determinarea necesității tratamentului antifungic, antiviral sau antibacterian sunt necesare de obicei biopsia sau lavajul bronhoalveolar</li> <li>Tratamentul antimicotic este inițiat dacă nu se atestă ameliorare ca răspuns la tratamentul antibacterian timp de 48-72 ore (<b>amfotericina B</b>, <b>vorconazol</b> sau <b>capsfungin/micafungin</b>)</li> <li>Medicament antibacterian alternativ din grupul aminoglicozidelor este <b>amikacina</b> 15-22,5 mg/kg/zi Pentru tratamentul infecției cu <i>Pseudomonas</i> la pacienții neutropenici este necesară combinația a două antibiotice</li> </ul>
<p>Notă: I.V. – intravenos; I.M. – intramuscular; P.O. – administrare orală</p>		

**Tratamentul ambulator** va fi administrat empiric pacienților diagnosticați cu pneumonie comunitară, care nu necesită spitalizare. Decizia terapeutică se va baza pe vârsta pacientului, situația epidemiologică, manifestările clinice, datele de laborator și radiologice în cazul efectuării examinării imagistice. Cercetările arată că răspunsul clinic la majoritatea antibioticelor utilizate pe scară largă este asemănător, indiferent de etiologie. După primele 48–72 ore de tratament empiric ajută la determinarea necesității modificărilor deciziei terapeutice sau a examinărilor adiționale.

**Copiii cu vârsta < 5 ani**, la care etiologia virală a pneumoniei este sigură sau foarte probabilă, **nu trebuie să primească antibiotice**, iar medicamentele antivirale se utilizează doar în pneumonia cauzată de virusul gripal. În cazul pneumoniei bacteriene, antibioticul de elecție este **amoxicilina** în doza de 90 mg/kg/zi, divizată în 2-3 prize (doza maximă nictemerală este 4 g/zi).

Amoxicilina este antibioticul de elecție în baza următoarelor argumente:

- are eficacitate dovedită împotriva majorității agenților etiologici ai pneumoniei comunitare la copiii de 0-5 ani
- este bine tolerată
- are un raport bun cost-eficiență
- este mai activă, în comparație cu cefalosporinele orale, în culturile bacteriene izolate de la pacienți

- doza recomandată este determinată de apariția tulpinilor de pneumococi rezistente la peniciline.

**NB!** Administrarea amoxicilinei este preferabilă în 3 prize la interval egale de timp, pentru a asigura o rată mai înaltă de eradicare a infecției. Administrarea în două prize se recomandă în cazurile când nu poate fi respectat regimul din 3 administrări.

Alternativele terapeutice includ amoxicilina/acid clavulanic și cefuroxima.

La copiii cu hipersensibilitate de tip imediat la peniciline (reacție IgE-mediată care se dezvoltă în primele 30-60 minute de la contactul cu alergenul și se manifestă prin anafilaxie, angioedem, bronchospasm, urticarie sau hipotensiune arterială) pot fi utilizate clindamicina sau macrolidele.

**NB!** Copilului de vârstă mică, suspectat cu pneumonie comunitară bacteriană și care nu poate bea lichide la momentul adresării, îi poate fi administrată inițial o doză de ceftriaxon 50-75 mg/kg intramuscular sau intravenos, înainte de începerea antibioterapiei orale. Totodată, administrarea intramusculară a ceftriaxonei copiilor cu forme necomplicate de pneumonie comunitară, care beau lichide și tolerează medicația orală, nu este justificată și nu este mai eficientă decât antibioterapia orală.

La copiii cu vârsta sub 5 ani etiologia bacteriană atipică este mai rară, dar totuși se poate întâlni. Aceasta trebuie de luat în considerare în cazul pacientului cu pneumonie

comunitară necomplicată, dar fără ameliorare clinică peste 48-72 de ore de tratament empiric recomandat pentru pneumonia pneumococică (de ex. cu amoxicilină). La acești pacienți se recomandă adăugarea macrolidului la antibioticul beta-lactamic sau continuarea doar pe macrolid.

**Copiii cu vârsta > 5 ani**, care mai frecvent dezvoltă pneumonie de etiologie bacteriană atipică (cauzată de *M. pneumoniae* sau *C. pneumoniae*), pot fi tratați ambulator cu macrolide. De preferință este azitromicina, iar de rezervă claritromicina sau doxiciclina (la copiii mai mari de 8 ani). La adolescenți, în unele situații, pot fi administrate fluorochinolonele (levofloxacină, moxifloxacină).

Pneumococul este agentul cauzal cel mai frecvent al pneumoniei bacteriene „tipice” la copiii de toate vârstele. Totuși, la copiii anterior sănătoși, cu vârsta mai mare de 5 ani, pneumonia comunitară ușoară, care nu necesită spitalizare, este cauzată cu o înaltă probabilitate de agenții bacterieni atipici – *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae*. La copiii de această vârstă, cu manifestările clinice și paraclinice caracteristice pentru infecția pneumococică, amoxicilina este preparatul de elecție, dar la cei diagnosticați cu pneumonie, dar care pot fi tratați ambulator, tratamentul poate fi inițiat cu un macrolid.

**NB!** Deși macrolidele dau dovadă de eficacitate bună împotriva bacteriilor atipice și, mai puțin, împotriva *S. pneumoniae*, totuși antibioretistența ambelor categorii de agenți infecțioși este semnificativă și în continuă creștere.

Alternative pentru infecția pneumococică rezistentă la macrolide sunt fluorochinolonele la copiii de vârstă mai mare. Acest grup de antibiotice manifestă o eficacitate semnificativă împotriva spectrului de bacterii Gram-negative, dar și a unor agenți etiologici ai pneumoniei comunitare, inclusiv *S. pneumoniae* sensibil și rezistent la beta-lactamice, *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae*. Cu toate acestea, în ultimii ani au fost identificate tulpini de pneumococ rezistente la levofloxacină.

Tratamentul antiviral cu oseltamivir trebuie să fie inițiat cât mai urgent copiilor cu manifestări de gripă, în special celor care sunt cu risc înalt de dezvoltare a complicațiilor în urma pneumoniei virale cauzate de acest virus. Aceștia sunt copiii de vârstă mică, în special în primele 6 luni de viață, și pacienții cu diverse afecțiuni cronice:

- astm bronșic;
- afecțiuni neurologice (centrale și periferice, inclusiv paralizie cerebrală infantilă, epilepsie, întârziere în dezvoltare de diferit grad, distrofie musculară, leziuni spinale și cerebrale);
- maladii bronhopulmonare cronice (fibroza chistică ș.a.);
- afecțiuni cardiace (malformații congenitale de cord, insuficiență cardiacă congestivă ș.a.);
- boli ale sângelui;

- maladii endocrine (de ex. diabet zaharat);
- afecțiuni renale sau hepatice;
- erori înnăscute de metabolism
- imunodeficiențe secundare (HIV/SIDA, cancer, terapia imunosupresivă cu citostatice, corticosteroizi);
- copiii care primesc tratament cronic cu aspirină;
- obezitate.

**NB!** Tratamentul antiviral cu oseltamivir trebuie inițiat fără a fi necesară confirmarea de laborator.

**Durata tratamentului antibacterian ambulator** în pneumonia comunitară depinde de vârsta pacientului, agentul cauzal probabil și severitatea evoluției bolii. Durata medie recomandată a tratamentului pneumoniei comunitare necomplicate, suspecte sau confirmate de a fi cauzată de agenții cei mai frecvenți (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) la copiii cu vârsta  $\geq 4$  luni este egală cu 7-10 zile. Pentru tratamentul cu macrolide (azitromicină) durata recomandată este egală cu 5 zile.

**Monitorizarea răspunsului la tratament**, inclusiv a celor care nu au administrat antibiotice, trebuie să fie efectuată în primele 24-48 de ore. Ineficiența tratamentului poate fi cauzată de un diagnostic alternativ sau coincident (de ex. aspirație de corp străin), dezvoltarea complicațiilor sau antibioretistența agentului patogen. Pacienții la care se observă agravarea simptomelor necesită evaluare adițională și spitalizare.

Lipsa de răspuns la tratament poate să semnifice necesitatea modificării tratamentului inițial:

- **pacienții tratați inițial cu beta-lactamice** – ineficiența tratamentului cu amoxicilină sau un cefalosporin poate indica prezența infecției rezistente la peniciline (*S. pneumoniae* sau *S. aureus*); în primul caz sunt recomandate clindamicina sau linezolidă, iar în al doilea este necesar tratamentul intensiv complex, fiind înalt riscul complicațiilor septice și mortalitatea înaltă;
- **pacienții tratați inițial cu macrolide** – în acest caz este necesar de confirmat diagnosticul etiologic cu agenți bacterieni atipici (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) cu ajutorul metodelor de înaltă sensibilitate (de ex. PCR) sau de modificat tratamentul, pentru a lărgi spectrul de acțiune antibacteriană, ceea ce poate fi atins prin combinarea macrolidului cu amoxicilină, cefalosporine (de ex. cefdinir, cefprozoxime) sau clindamicină; pacienții alergici la peniciline pot beneficia de tratamentul cu fluorochinolone.

Îngrijirea de suport a copiilor cu pneumonie comunitară tratați la domiciliu include consilierea părinților privind conduita febrei și durerii, menținerea hidratării adecvate și identificarea timpurie a semnelor de agravare a bolii (febra persistentă, tirajul costal, efortul respirator crescut cu participarea mușchilor auxiliari în respirație, geamătul respirator,

refuzul alimentației). Copiii cu pneumonie pot avea durere toracică, care determină o respirație superficială și inabilitatea de a tuși. Medicamentele antipiretice pot conforta copilul, iar cele cu efect analgezic pot reduce durerea toracică și ameliora clearance-ul căilor respiratorii.

**NB!** Medicamentele antitusive trebuie evitate, deoarece nu au eficacitate dovedită în pneumonia comunitară la copii.

Hidratarea corectă se va efectua în porții mici, dar cu o frecvență crescută.

Fizioterapie toracică nu se recomandă copiilor cu pneumonie comunitară necomplicată, deoarece nu are eficacitate dovedită științific.

**Evoluția clinică** a simptomelor pneumoniei comunitare care nu a necesitat spitalizare la copiii care au beneficiat de tratamentul adecvat, de obicei, este favorabilă. Tusea se ameliorează timp de câteva săptămâni la copiii anterior sănătoși, rareori având o durată de 3-4 luni. În același timp, ei pot manifesta dispnee la efort fizic timp de 2-3 luni.

Radiografii de control nu sunt necesare la copiii asimptomatici cu pneumonie comunitară necomplicată. Examenul radiologic efectuat în mod repetat, peste 2-3 săptămâni după finalizarea antibioterapiei, se recomandă pacienților cu pneumonii recurente, simptome persistente, atelectazii severe, opacități localizate neobișnuit și pneumonie „rotundă” (infiltrat pulmonar cu aspect sferic), pentru a exclude sechestrarea pulmonară congenitală, tumoarea Wilms metastatică, necroza cavitară, pseudochistul pleural și carcinomul pulmonar primar.

**Tratamentul staționar** va fi asigurat pacienților cu pneumonie comunitară, în bază următoarelor indicații:

- vârsta mai mică de 3 luni
- prezența unuia din semnele generale de pericol (incapacitatea de a bea sau suge piept, letargie sau inconștiență, convulsii, voma după fiecare alimentație sau administrare de lichide)
- detresa respiratorie (tahipnee, dispnee, tiraj toracic, geamăt respirator, bătăile aripilor nazale, apnee intermitentă)
  - status mental alterat
  - saturația cu oxigen a sângelui periferic ( $\text{SpO}_2$ ) constant < 90% la aerul de cameră
- maladii asociate (malnutriție, imunodeficiențe, boli pulmonare cronice, maladii cardiace, afecțiuni neurologice)
  - imposibilitatea de a asigura tratamentul și îngrijirile necesare la domiciliu
- complicații ale pneumoniei (pleurezie/empiem, proces necrotizant, abces pulmonar)
- suspectarea unui agent infecțios deosebit de virulent (*Staphylococcus aureus* sau streptococii de grup A)

- lipsa răspunsului clinic pozitiv la tratamentul administrat ambulator (agravare sau lipsa răspunsului clinic timp de 48-72 de ore).

Tratamentul în secția de terapie intensivă este indicat în următoarele cazuri:

- pacientul necesită suport ventilator (nu menține  $\text{SpO}_2$  < 92% primind oxigenoterapie continuă)
- pacientul manifestă semne de insuficiență respiratorie acută (letargie, detresă respiratorie severă și/sau extenuare cu sau fără hipercarbție)
- apnee recurentă sau respirații lente, neregulate
- pacientul manifestă tahicardie, presiune sangvină inadecvată sau necesită menținerea farmacologică a tensiunii arteriale sau a circulației sangvine periferice.

Îngrijiri intensive trebuie să fie asigurate pacienților care manifestă două sau mai multe semne din următoarele:

- frecvența respiratorie este >70 respirații/minut la sugari și > 50 respirații/minut la copiii mai mari
- apnee
- detresă respiratorie marcată (tiraj costal, dispnee, bătăile aripioarelor nazale, geamăt respirator)
- raportul între presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial ( $\text{PaO}_2$ ) și fracția inspiratorie de oxigen ( $\text{FiO}_2$ ) este < 250
- opacități multilobare
- status mental alterat
- hipotensiune arterială
- revărsat pleural
- comorbidități (imunodeficiență etc.)
- acidoză metabolică inexplicabilă.

Îngrijirile de suport ale pacientului spitalizat includ măsurile de reducere a febrei, analgezia, suportul respirator și hidratarea. Antipireticele confortează copilul, iar analgezia pot reduce disconfortul toracic, ușurează respirația și ameliorează clearance-ul căilor respiratorii. Medicamentele antitusive trebuie evitate, deoarece nu au eficacitate. Poziția semișezândă ameliorează efortul respirator.

Oxigenoterapia se realizează cu respectarea următoarelor recomandări:

- se va administra oxigen sub formă de butelie sau concentrator de oxigen tuturor copiilor cu  $\text{SpO}_2$  < 90%
- vor fi folosite canulele nazale ca metodă preferată de oxigenoterapie; dacă acestea nu sunt disponibile, poate fi folosit cateterul nazal sau nazofaringian
- oxigenoterapia va fi ghidată de pulsoximetrie; dacă pulsoximetrul nu este disponibil, se continuă administrarea oxigenului până la dispariția semnelor de hipoxie, manifestată prin inabilitatea de a alimenta copilul, sau tahipnee

- oxigenoterapia la copiii cu formă severă a bolii care manifestă detresă respiratorie marcată, cianoză centrală sau semne de șoc (extremități reci, timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 sec., puls slab și accelerat), status mental alterat sau semne de deshidratare severă, se va face inițial cu o rată standard a fluxului de gaz 1-2 l/min. la sugari și 2-4 l/min. la copii mai mari, pentru a atinge  $SpO_2 \geq 94\%$

- oxigenoterapia cu flux standard nu necesită umidificare; în forme severe ale bolii, în cazul oxigenoterapiei > 4 l/min. prin canule nazale cu o durată mai mare de 1-2 ore, este necesară umidificarea și încălzirea gazelor inhalate

- oxigenoterapia se întrerupe dacă pacientul nu manifestă detresă respiratorie marcată, cianoză centrală, semne de șoc, status mental alterat sau semne de deshidratare severă și menține  $SpO_2 \geq 90\%$  la aerul de cameră, fără administrare de oxigen.

La copiii cu evoluție severă a bolii este necesar de monitorizat și presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial cu ajutorul analizatorului de gaze, adițional pulsoximetriei. Hipercarbă este un semn important al insuficienței respiratorii, în special la copilul de vârstă mică care, deși este obosit, dar încă menține procesul de oxigenare.

Vor fi înlăturate prin aspirație delicată orice secreții vâscoase de la intrarea în pasajul nazal sau gât, pe care copilul nu le poate înlătura de sine stătător. Se va asigura administrarea volumului de lichide necesar vârstei copilului, evitând hidratarea excesivă.

**NB!** Nu se recomandă administrarea lichidelor în perfuzie rapidă copiilor care au prezente doar două semne ale șocului din cele trei obligatorii (extremitățile reci și timpul de reumplere centrală a capilarelor > 3 sec. sau puls slab și accelerat).

Se va încuraja alăptarea și administrarea lichidelor pe cale orală. În cazul în care copilul nu poate consuma lichide pe cale orală, va fi inserată o sondă nazo-gastrică, prin care lichidele vor fi administrate frecvent, dar în porții mici.

**NB!** Pentru alimentația nazo-gastrică se vor folosi sonde de dimensiuni mici pentru limitarea obstrucției fluxului de aer prin cavitățile nazale; dacă oxigenul este administrat prin cateter nazal în același timp cu lichidele administrate nazo-gastric, ambele tuburi trebuie să fie trecute prin aceeași nară, folosind cele mai mici sonde și introducând prin nara cea mai mică.

Copiii cu pneumonie au un risc înalt de dezvoltare a sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic. Din acest considerent trebuie să fie asigurată monitorizarea electroliților serici, echilibrului hidro-electrolitic și densitatea (greutatea specifică) a urinei. Pacientul care dezvoltă acest

sindrom trebuie să fie reechilibrat hidroelectrolitic intravenos cu soluție izotonică.

Terapia antibacteriană la pacientul spitalizat cu pneumonie comunitară este empirică, fiind selectată în baza spectrului de sensibilitate a agentului patogen probabil, tolerabilitate, siguranță, costuri ș.a. Totuși, deciziile asupra conduitei terapeutice sunt complicate de similitudinea manifestărilor clinice ale pneumoniei bacteriene și nebacteriene.

Tratamentul etiologic empiric se bazează și pe anumite trăsături clinice și epidemiologice care vin în ajutor în determinarea probabilității cauzale agentului infecțios, însă deseori aceste criterii sunt comune pentru mai mulți patogeni, fiind de importanță majoră rezultatele examenului microbiologic.

Numeroase cazuri de spitalizare reprezintă **pneumonia virală** la copiii primilor 3-5 ani de viață, în special cauzată de virusul sincițial respirator. Aceasta este confirmată prin absența opacităților lobare sau lobulare și a revărsatului pleural. Aceste cazuri nu necesită antibioterapie, cu excepția cazurilor cu infecție mixtă viral-bacteriană sau dacă sunt suspectate complicațiile bacteriene secundare.

În funcție de mecanismul de acțiune, medicamentele antivirale utilizate pentru tratamentul gripei se clasifică astfel:

- Inhibitori ai neuroamidazei (oseltamivir, zanamivir, peramivir)
- Inhibitori ai proteinei M2 – derivați de adamantan (amantadina, rimantadina)
- Inhibitori ai fazei inițiale a procesului de transcripție (baloxavir marboxil).

Adamantanele manifestau eficacitate împotriva gripei A până la finele anilor '90, însă la momentul actual toate tulpinile circulante de virus gripal A sunt rezistente. Gripa B manifestă în mod natural rezistență la amantadine (rezistență intrinsecă sau înăscută). Baloxavirul în prezent nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani.

Astfel, medicamentul antiviral recomandat la nivel global pentru tratamentul gripei este **oseltamivir**, având dovezi clinice și de laborator de înaltă eficacitate. Diagnosticul de gripă trebuie considerat la pacienții cu semne clinice de pneumonie severă cu/fără complicații extrapulmonare în timpul sezonului de circulație a virusului în populație.

Regimul de dozare a **oseltamivirului** depinde de vârstă sau greutate corporală:

- **Copiii cu vârsta 0-12 luni, născuți prematur** – au un *clearance* încetinit al preparatului oseltamivir datorită funcției renale imature, de aceea regimul de dozare se bazează pe calculul vârstei postmenstruale (VPM), definită ca perioada de timp scursă de la prima zi a ultimului ciclu menstrual și până la naștere (vârsta de gestație) plus perioada de timp scursă de la naștere (vârsta cronologică):

– VPM < 28 săptămâni – se recomandă consultul specialistului în boli infecțioase pediatrice

– VPM 28-37 săptămâni și șase zile – 1 mg/kg/doză *per os* de 2 ori în zi

– VPM 38-40 săptămâni – 1,5 mg/kg/doză *per os* de 2 ori în zi

– VPM > 40 săptămâni până la vârsta cronologică de 8 luni – 3,0 mg/kg/doză *per os* de 2 ori în zi

• **Copiii cu vârsta 0-12 luni, născuți la termen:**

– 0-8 luni – 3 mg/kg/doză de 2 ori în zi

– 9-11 luni – 3,5 mg/kg/doză de 2 ori în zi

**NB!** Dacă nu se cunoaște greutatea copilului, se poate de dozat după vârstă:

– 0-3 luni – 12 mg de 2 ori în zi 5 zile

– 4-5 luni – 17 mg de 2 ori în zi 5 zile

– 6-11 luni – 24 mg de 2 ori în zi 5 zile

• **Copiii cu vârsta 1-12 ani** – doza recomandată este de 4 mg/kg/zi, divizată în două prize, timp de 5 zile

• **Copiii cu vârsta ≥13 ani** – doza recomandată este de 150 mg/zi *per os* divizată în 2 prize timp de 5 zile.

În funcție de greutatea corporală (GC) poate fi utilizat următorul regim de dozare:

– **GC ≤ 15 kg** – 60 mg/zi *per os* divizat în 2 prize timp de 5 zile

– **GC 15-23 kg** – 90 mg/zi *per os* divizat în 2 prize timp de 5 zile

– **GC 23-40 kg** – 120 mg/zi *per os* divizat în 2 prize timp de 5 zile

– **GC > 40 kg** – 150 mg/zi *per os* divizat în 2 prize timp de 5 zile.

Pneumoniile virale de altă etiologie pot beneficia de tratamentul antiviral în funcție de agentul patogen: aciclovir poate fi utilizat în tratamentul pneumoniei cauzate de infecția cu virusul *herpes simplex*; ganciclovir – în tratamentul pneumoniei cauzate de citomegalovirus; ribavirina se utilizează în tratamentul infecției cu virusul sincițial respirator sau parainfluenza. Poate fi utilizată și terapia cu imunoglobuline: palivizumab pentru virusul sincițial respirator și alte imunoglobuline intravenoase în funcție de agentul patogen.

**Pneumoniile bacteriene necomplicate**, dar care necesită tratament în condiții de staționar, sunt cel mai frecvent cauzate de *Streptococcus pneumoniae*. Alți agenți bacterieni la copiii cu pneumonie care necesită spitalizare sunt *S. aureus*, inclusiv *S. aureus* rezistent la meticilină, *Streptococcus pyogenes* (streptococi de grup A), *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) (la copiii nevaccinați), tulpini de *H. influenzae* nontipabile și *Moraxella catarrhalis*. În tabelul 10 sunt prezentate câteva scheme de tratament în staționar, recomandate pentru

terapia antibacteriană empirică la copiii cu pneumonie bacteriană necomplicată.

În regiunile cu nivel redus de antibiotezistență a *S. pneumoniae*, ampicilina și penicilina G, având un spectru larg de acțiune antibacteriană, asigură o acoperire bună împotriva infecțiilor, dar la copiii vaccinați deplin. La copiii primului an de viață, care nu au finalizat seriile de vaccinare, și care au dezvoltat pneumonie severă se recomandă cefalosporine de generația a III-a (cefotaxim, ceftriaxon), deoarece ele au acțiune antibacteriană mai bună împotriva bacteriilor producătoare de beta-lactamază (de ex. *H. influenzae* și *M. catarrhalis*) și *S. pneumoniae* rezistent la peniciline, în comparație cu ampicilina.

Pentru tratamentul formelor complicate de pneumonie, cauzate de *S. aureus* rezistent la meticilină, se recomandă terapia combinată cu clindamicină sau vancomicină. O alternativă terapeutică este ceftarolina, cefalosporină de generația a V-a, care este utilizată în prezent, însă cu date puține despre eficacitatea la copii.

Copiii cu vârsta peste 4-5 ani cu **pneumonie bacteriană atipică** și semne de coinfecție cu un agent bacterian tipic (leucocitoză >15 000/mm<sup>3</sup>, proteina C-reactivă 35-60 mg/l, lipsa răspunsului clinic la tratamentul cu macrolid ca monoterapie) li se recomandă antibioterapia parenterală combinată, care include un macrolid și ampicilină sau o cefalosporină de generația a III-a. La copiii mai mari și adolescenți cu pneumonie atipică cu/fără infecție pneumococică asociată, pot fi indicate fluorochinolonele (de ex. levofloxacin, moxifloxacin). Aceași recomandare este și pentru copiii cu alergii de tip imediat la antibioticele beta-lactamice.

Durata tratamentului antibacterian parenteral în pneumonia comunitară acută necomplicată este în medie 7-10 zile, iar transferul la antibioterapia orală poate fi efectuat când pacientul este afebril timp de 24-48 de ore și nu tolerează lichidele. În cazurile complicate durata antibioterapiei depinde de răspunsul clinic, în medie fiind de 4 săptămâni sau încă două săptămâni după ce pacientul a devenit afebril și s-a ameliorat clinic. Unii specialiști recomandă continuarea antibioterapiei până la scăderea valorii vitezei de sedimentare a hematiilor < 20 mm/oră.

Monitorizarea răspunsului la tratament:

- caracterul febrei
- frecvența respiratorie
- frecvența cardiacă, tensiunea arterială
- saturația oxigenului în sângele periferic (SpO<sub>2</sub>)
- efortul respirator (intensitatea tirajului toracic, bățile aripioarelor nazale, geamătul respirator)
- statusul mental
- capacitatea de a ingera alimente și lichide.

Frecvența minitorizării pacientului spitalizat depinde de severitatea evoluției. Dacă pacientul este asistat respirator, saturația oxigenului în sângele periferic trebuie monitorizată cu regularitate. Este necesar de evaluat hipercarbă la copiii cu detresă respiratorie. Ameliorarea clinică după inițierea tratamentului oportun survine timp de 48-72 de ore, deși febra poate persista câteva zile în plus.

Lipsa răspunsului terapeutic poate indica un diagnostic alternativ coincident (de ex. aspirație de corp străin), ineficiența antibioterapiei selectate, dezvoltarea complicațiilor, o stare de imunodeficiență. Modificările parametrilor de laborator (de ex. numărul leucocitelor în sângele periferic, markerii inflamatori) oferă informație valoroasă privind evoluția bolii. Examenul radiologic repetat sau examinările imagistice adiționale permit aprecierea gradului de afectare a parenchimului pulmonar și evaluarea complicațiilor sau anomaliilor anatomice coexistente.

Metodele invazive de diagnostic – examenul bacteriologic al sputei induse, bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar, puncția-aspirație cu ac sau biopsia pulmonară pot fi solicitate în funcție de severitatea evoluției maladiei. Puncția-aspirație cu ac sau drenarea focarului au rol nu doar diagnostic, ci și curativ.

**Criteriile de externare din staționar** a pacientului cu pneumonie comunitară:

- semnele vitale stabile
- copilul tolerează medicația orală și lichidele, se alimentează bine
- SpO<sub>2</sub> > 90% la aerul de cameră
- efortul respirator ameliorat
- ameliorare clinică, inclusiv nivel de activitate și normalizarea temperaturii corpului, cel puțin 12-24 ore
- status mental normal
- pacientul poate continua tratamentul la domiciliu
- părintele/îngrijitorul este capabil să monitorizeze copilul, înțelege semnele de agravare, factorii de risc și când să revină la medic în caz de necesitate.

După externare copilul trebuie să fie examinat de medicul de familie sau pediatru, pentru a i se asigura continuarea tratamentului de rigoare. Tusea se ameliorează timp de câteva săptămâni la copiii anterior sănătoși, rareori având o durată de 3-4 luni. În același timp, ei pot manifesta dispnee la efort fizic timp de 2-3 luni.

Radiografii de control nu sunt necesare la copiii asimptomatici cu pneumonie comunitară necomplicată. Examenul radiologic efectuat în mod repetat, peste 2-3 săptămâni după externare din staționar, se recomandă pacienților cu pneumonii recurente, simptome persistente, atelectazii severe, opacități localizate neobișnuit.

### Profilaxie

Metoda cea mai eficientă de prevenire a pneumoniei comunitare este vaccinarea copiilor împotriva infecției Hib și a pneumococului în conformitate cu Programul Național de Imunizări. Astfel, copiii sunt vaccinați împotriva infecției cu *Haemophilus influenzae* tip b la 2, 4 și 6 luni, iar împotriva *Streptococcus pneumoniae* la 2, 4 și 12 luni. Totodată, vaccinarea împotriva gripei sezoniere a copiilor cu vârsta > 6 luni este un factor protectiv important în reducerea ratei de spitalizare a copiilor cu pneumonie. Pentru a proteja copiii cu vârsta sub 6 luni de gripă, trebuie să fie vaccinați părinții și îngrijitorii. Este necesar de menținut acoperirea vaccinală înaltă împotriva tusei convulsive (vaccinarea la 2, 4, 6 și 22-24 luni) și rujelei (vaccinarea ROR la 1, 6-7 și 15-16 ani). În proces de elaborare sunt vaccinurile împotriva virusului sincițial respirator, un factor de risc important în morbiditatea copiilor cu infecții ale căilor respiratorii inferioare.

## MALADII CRONICE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR INFERIOR. BRONȘITA CRONICĂ

Bronșita cronică este bine recunoscută la adulți, definită formal ca persistența tusei productive timp de 3 luni într-un an, pentru cel puțin 2 ani consecutiv. Maladia se poate dezvolta insidios, cu episoade de exacerbare alternând cu perioade de remisie.

Unele condiții predispun către progresia obstrucției fluxului de aer sau a maladiilor pulmonare cronice obstructive, fumatul fiind factorul principal (până la 80% dintre pacienți au antecedente de fumat). Alte condiții includ poluarea aerului, expuneri profesionale și infecții repetate.

La copii cu tuse productivă cronică trebuie excluse maladiile congenitale precum fibroza chistică, displazia bronhopulmonară, deficitul de alfa-1 antitripsină, bronșiectaziile sau altele.

Aplicabilitatea acestei definiții la copii, precum și existența bronșitei cronice ca entitate nozologică distinctă la copii sunt controversate. Similar adulților, copiii cu boli inflamatorii cronice sau cei expuși la acțiuni toxice pot avea un epiteliu pulmonar deteriorat. Astfel, tusea cronică sau recurentă la copii necesită explorări diagnostice suplimentare pentru identificarea defectului pulmonar sau sistemic care se manifestă prin tuse.

O entitate nozologică acceptabilă propusă care împărtășește caracteristicile patologiilor pulmonare supurative este bronșita bacteriană prelungită (persistentă sau prelungită).

### Fumul de tutun și poluarea aerului

Expunerea la iritații de mediu, cum ar fi fumul de tutun și poluarea aerului, poate incita sau agrava tusea. Există o asociere ferm stabilită între expunerea la tutun, atât activă, cât și pasivă, și afecțiunile pulmonare, inclusiv bronșita și wheezing-ul.

O serie de poluanți compromit dezvoltarea plămânilor și precipită maladiile pulmonare, inclusiv particulele suspendate în atmosferă, vapori de acid și dioxid de azot. Proximitatea cu traficul de autovehicule este o sursă importantă a acestor poluanți. Deoarece aceste substanțe coexistă în atmosferă, contribuția izolată a fiecăreia la simptomele pulmonare este greu de constatat.

## DEFICITUL DE $\alpha$ 1-ANTITRIPSINĂ ȘI EMFIZEMUL

### Definiția

Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină este o maladie genetică, cu transmitere autozomal-recesivă și cu expresie clinică variabilă, cauzată de un deficit plasmatic parțial sau total de  $\alpha$ 1-antitripsină.

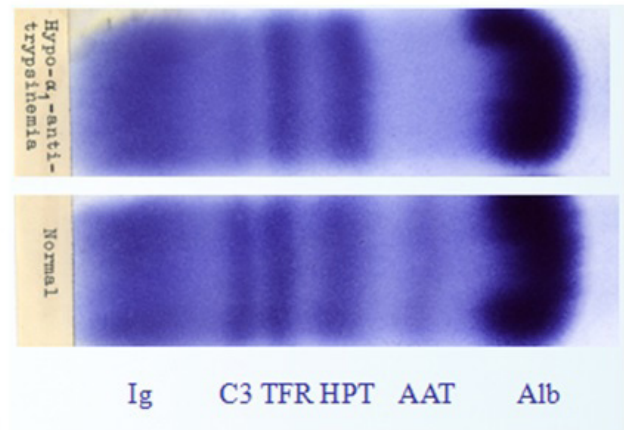
### Noțiuni generale

Deficitul de  $\alpha$ 1-antitripsină este o cauză importantă a emfizemului pulmonar panacinar sever cu debut timpuriu la adulți și o cauză semnificativă a afectării hepatice la copii.

Asocierea între afectarea pulmonară și deficitul unei proteine plasmatice a fost sesizată pentru prima dată într-un laborator din Suedia în anul 1963. Doi cercetători, Laurell și Eriksson, au sesizat absența benzii specifice alfa-1 globulinelor în cazul a 5 pacienți din 1500 investigați. Studiind ulterior aceste cazuri, autorii au constatat că 3 adulți tineri au dezvoltat emfizem pulmonar, în timp ce un caz avea istoric familial de emfizem. La scurt timp după descrierea primei descoperiri, Sharp și colaboratorii au descris asocierea dintre ciroza hepatică la copii și absența fracțiunii plasmatice de alfa-1 globulină, exprimând ipoteza unei etiologii genetice a acestei modificări prin prisma provenienței celor 10 copii din 6 familii.

### Frecvența bolii

La nivel mondial, există aproximativ 116 000 000 purtători ai mutației și 1 100 000 de persoane cu deficit sever de  $\alpha$ 1-antitripsină. Deficitul homozigot afectează 1 din 1.600-2.500 de nou-născuți vii, dar rămâne important subdiagnosticat, iar frecvența heterozigoților compoziți Pi/Z este apreciată de 1 caz la 800 nou-născuți vii. Frecvența mutației în stare de homozigot este mai înaltă la populația caucaziană, comparativ cu populația asiatică sau afro-americană.



**Fig. 12.** Absența benzii specifice  $\alpha$ 1-AT la electroforeză în cazul unui pacient cu deficit de  $\alpha$ 1-AT.

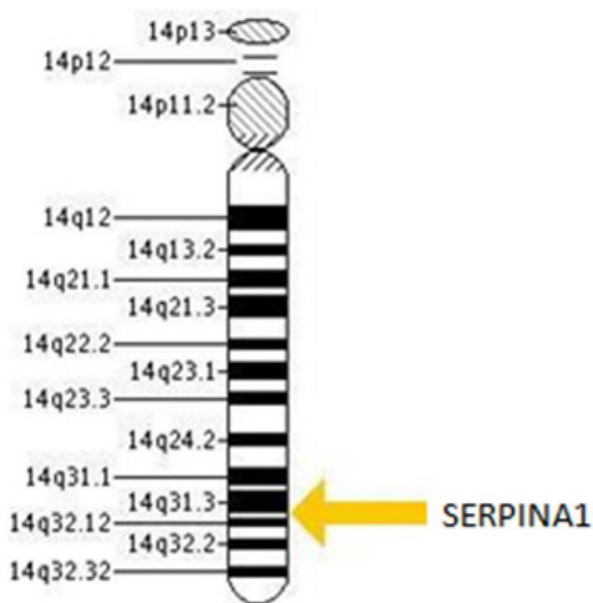
### Aspecte genetice

$\alpha$  1-antitripsina este o glicoproteină (enzimă), ale cărei tip și concentrație sunt codificate de o genă numită Pi (*protease inhibitor*) sau SERPINA1 localizată pe segmentul cromozomial 14q31-32.3.

Varianta genotipică normală este prezența a două gene PI\*M; această variantă este prezentă la aproximativ 93% din populație. S-au identificat până în prezent peste 120 de variante genetice ale genei PI, nu toate de aceeași importanță clinică, a căror transmitere este autozomal-dominantă cu penetranță incompletă. De departe cele mai frecvente sunt genotipurile PI\*Z și PI\*S.

Aceste alele au fost diferențiate în normală (M), deficită parțial (Z, S) și absentă (zero sau nul). Riscul de a dezvolta boala îl prezintă copiii cu fenotip nul-nul, Z-nul sau ZZ și acest risc este variabil între subiecții cu același fenotip. La momentul actual sunt identificate peste 100 mutații posibile ale genei care codifică  $\alpha$  1-antitripsină, unele responsabile de producerea unei  $\alpha$  1-antitripsine a cărei funcție și/sau cantitate sunt alterate.

Proteina mutantă nu este produsă (nul) sau este pliată greșit (PiZ și altele); se poate polimeriza în reticulul endoplasmic sau poate fi degradată, cu niveluri serice scăzute ulterior. Emfizemul la adulții tineri este asociat cu deficitul de  $\alpha$ 1-AT determinat de genotipul PiZZ, mutație în gena SERPINA1 (genotip care caracterizează un deficit sever de  $\alpha$ 1-AT, însoțit de manifestări atât pulmonare, cât și hepatice, identificat la circa 95% dintre cazurile recunoscute clinic), deși genotipul Pi (nul) (nul) și, într-o măsură mai mică, alte tipuri de Pi mutante, cum ar fi SZ, de asemenea, au fost asociate cu emfizemul.



**Fig. 13.** Gena responsabilă de dezvoltarea deficitului de  $\alpha$ 1-AT.

### Patogenia

#### Patogenia afectării hepatice

$\alpha$ 1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT) este o proteină secretată de hepatocite și eliberată în circulația sangvină cu o viteză de aproximativ 34 mg/kg/zi, o cantitate mai mică fiind produsă de celulele epiteliale pulmonare și monocite. Funcția majoră a  $\alpha$ 1-AT este inhibiția elastazei eliberate de către polimorfonuclearele neutrofile la nivelul plămânului, în special în episoadele inflamatorii sau infecțioase.  $\alpha$ 1-AT și alte antiproteaze serice ajută la inactivarea enzimelor proteolitice eliberate de bacteriile moarte sau leucocitele care migrează spre focarul de infecție din plămân. Deficiența acestor antiproteaze, în special în genotipul Pi/ZZ, duce la o acumulare de enzime proteolitice în plămâni, condiționând distrugerea țesutului pulmonar și dezvoltarea ulterioară a emfizemului. Proteina mutantă polimerizată de  $\alpha$ 1-AT din plămâni, de asemenea, poate prezenta efecte proinflamatorii, existând dovezi de stres oxidativ crescut. Concentrația proteazelor (elastaza) în leucocite, de asemenea, poate fi un factor important în determinarea severității leziunilor pulmonare, corelat cu nivelul de  $\alpha$ 1-AT.

Fumatul are efecte devastatoare asupra plămânului afectat de deficitul  $\alpha$ 1-AT prin creșterea factorilor proinflamatori și anularea efectelor fiziologice ale alfa-1 antitripsinei (oricum în cantitate redusă și insuficientă) prin oxidarea acesteia, modificarea proprietăților ei, crearea de polimeri ce duc consecutiv la o creștere suplimentară a potențialului proteolitic

prin chemoatracția neutrofilelor și descărcarea conținutului proteolitic.

#### Patogenia afectării hepatice

Genotipul Z este asociat cu niveluri plasmatiche foarte scăzute ale  $\alpha$ 1-AT, care clinic se exprimă printr-un risc crescut de asociere a emfizemului pulmonar cu patologia hepatică. Ciroza hepatică se dezvoltă la pacienții cu acest genotip, și nu în cazul tuturor, ca urmare a unei modificări conformaționale a  $\alpha$ 1-AT care determină acumularea acesteia la nivelul reticulului plasmatic hepatic, proteina nemaiputând fi excretată. Mai mult, la nivel intrahepatic, la 37°C, sectorul central al unei molecule de  $\alpha$ 1-AT interacționează cu structura laterală a alteia, participând astfel la acumularea intracelulară de polimeri de  $\alpha$ 1-AT. Această polimerizare declanșează două tipuri de efecte: cel acut, răspuns prompt al hepatocitului imediat după naștere, reprezentat de coleastăz și icter prelungit, cu hiperbilirubinemie și alterare a enzimelor hepatice, și cel cronic, reprezentat de o agresiune persistentă asupra hepatocitului, cu răspuns fibrotic (hepatită cronică), ce are drept consecință evoluția spre ciroza hepatică sau apariția carcinomului hepatocelular și colangiocelular, de obicei, după vârsta de 50 de ani.

Un genotip aparte este genotipul Pi/(null)(null), caracterizat prin absența totală a  $\alpha$ 1-AT. Purtătorii acestui genotip asociază risc crescut de emfizem pulmonar, dar nu asociază afectare hepatică, datorită lipsei sintezei și acumulării hepatice a  $\alpha$ 1-AT.

#### Manifestări clinice

Majoritatea copiilor cu genotipul PiZZ prezintă afectare pulmonară ușoară sau absentă în perioada de copilărie. Doar ocazional acești copii pot prezenta debut precoce al simptomelor respiratorii, inclusiv dispnee, wheezing și tuse cronică, iar la biopsie pulmonară să fie documentat emfizemul panacinar. Este probabil ca aceste leziuni pulmonare să apară secundar infecțiilor suportate, care au provocat modificări inflamatorii precoce și evoluție progresivă spre patologie pulmonară cronică. Fumatul, inclusiv fumatul pasiv, crește riscul de apariție timpurie a emfizemului la pacienții cu alele mutante Pi.

Examenul fizic în perioada de copilărie, de obicei, nu relevă unele modificări patologice, inclusiv creșterea și dezvoltarea sunt neafectate. În cazul dezvoltării semnelor de afectare pulmonară poate fi decelată o majorare a diametrului anteroposterior al cutiei toracice cu sunet hiperezonant la percuzie, crepitații identificate auscultativ și degete hipocratice în leziuni pulmonare avansate. Emfizemul sever poate deprima diafragma, determinând „coborârea” organelor abdominale, iar ficatul și splina vor deveni mai ușor palpabile.



### Diagnosticul explorativ

Testul imunologic analizează nivelurile scăzute de  $\alpha 1$ -AT; nivelurile serice normale sunt  $\sim 80$ - $220$  mg/dL. Electroforeza serică dezvăluie fenotipul, iar genotipul este determinat de reacția în lanț a polimerazei; întreaga secveniere a genelor este posibilă. La pacientul rar cu boală pulmonară din adolescență, radiografia toracică dezvăluie suprainflație cu diafragme depresive. CT toracică poate manifesta mai multă hiperexpansiune în zonele pulmonare inferioare, cu bronșiectază ocazională. Densitometria CT poate fi o metodă sensibilă pentru a urmări modificările bolilor pulmonare. Testarea funcției pulmonare este de obicei normală la copii, dar poate prezenta obstrucția fluxului de aer și creșterea volumului pulmonar, în special la adolescenții care fumează.

$\alpha 1$ -AT: concentrație serică normală 0,9-2,0 g/l.

În cazul copiilor care prezintă deficit de  $\alpha 1$ -AT: concentrație serică  $< 0,8$  g/l.

**Dozarea plasmatică a  $\alpha 1$ -AT** este cea mai accesibilă dintre variantele de diagnostic, concentrația serică normală constituind valorile  $\alpha 1$ -AT de 0,9-2,0 g/l, iar deficitul de  $\alpha 1$ -AT fiind diagnosticat pentru valorile serice mai reduse  $< 0,8$  g/l. Această metodă, deși accesibilă, este foarte nespecifică, întrucât  $\alpha 1$ -AT este o proteină de fază acută și valorile sale plasmatică vor fi dependente de statusul imunologic al pacientului. Totodată, există variante ale deficitului de  $\alpha 1$ -AT care se asociază cu valori plasmatică normale, dar cu activitate antiproteazică redusă și cu risc crescut de dezvoltare a emfizemului pulmonar (genotipul Pi/F). Din aceste motive, dozarea plasmatică nu trebuie folosită ca unica modalitate de confirmare a diagnosticului.

**Electroforeza serică** dezvăluie fenotipul, prin determinarea specifică a punctului izoelectric la migrarea proteinelor în gelul de electroforeză. Variantele de  $\alpha 1$ -AT au fost denumite după migrarea în câmpul electric. Astfel, varianta Pi\*M corespunde unei migrări moderate, termenul de S (Pi\*S) vine de la cuvântul englez „slow” (încet), iar varianta Pi\*Z prezintă cea mai lentă viteză de migrare.

În cazul alelelor nule nu există proteină care să migreze în gelul de electroforeză, ceea ce poate duce la posibile interpretări eronate ale testului. O altă eroare ce poate fi asociată fenotipării este existența unor proteine cu puncte izoelectrice similare sau foarte apropiate, cu confundarea acestora. Din acest motiv, standardul de aur pentru evidențierea variantelor rare este genotiparea.

**Genotiparea** identifică varianta proteică la nivel de aminoacid prin reacția de polimerizare în lanț, cu posibilitatea secvențierii genei. Un genotip de tipul Pi\*Z/nul va evidenția la electroforeză doar fenotipul PI\*Z, însă, pentru o încadrare corectă, este necesară genotiparea. De asemenea, tratamentul

de augmentare va influența migrarea în gel a proteinelor, iar genotiparea va confirma diagnosticul corect molecular.

**Studiile imagistice pulmonare** (radiografia cutiei toracice, tomografia computerizată), de regulă, în perioada copilăriei nu identifică anumite modificări patologice. În cazuri rare, mai frecvent la adolescenți, pot fi vizualizate sectoare de hiperinflație a parenchimului pulmonar sau bronșiectazii.

**Testarea funcției pulmonare (spirometria)** este de obicei normală la copii, dar pot fi decelate modificări obstructive și creșterea volumului pulmonar, în special la adolescenții fumători.

### Tratamentul

Terapia specifică pentru deficitul  $\alpha 1$ -AT este substituția intravenoasă (terapia de augmentare) cu  $\alpha 1$ -AT umană purificată. Un nivel de 8,0 mg/L este protector pentru reducerea riscului de dezvoltare a emfizemului. Acest nivel-țintă al  $\alpha 1$ -AT serice este de obicei obținut cu doze inițiale de 60 mg/kg administrate intravenos săptămânal și are ca rezultat apariția  $\alpha 1$ -AT în lichidul de lavaj alveolar. Tratamentul cu  $\alpha 1$ -AT umană purificată este aprobat pentru pacienții cu fenotipul ZZ și nul-nul, fiind indicat persoanelor cu patologie pulmonară obstructivă moderat-severă (FEV1 de 30-65%) sau celor cu leziuni pulmonare ușoare, dar cu o reducere rapidă a funcției pulmonare. Administrarea de  $\alpha 1$ -AT se face doar pentru ameliorarea evoluției bolii pulmonare și nu modifică progresia spre ciroză hepatică a pacienților care au acest risc, neinterferând cu sinteza proteinei deficitare, eliberarea sau producerea acesteia la nivelul hepatocitului.

Transplantul pulmonar este o soluție pentru etapele finale ale bolii pulmonare.

Terapia genică reprezintă strategia de viitor pentru tratamentul deficitului de  $\alpha 1$ -AT.

Terapia nespecifică a pacientului cu deficit de  $\alpha 1$ -AT reprezintă identificarea promptă a exacerbărilor și tratamentul agresiv al acestora, sevrajul fumatului, vaccinarea antipneumococică și antigripală anuală, terapia bronhodilatatoare și terapia combinată, oxigenoterapia în cazurile selecționate, reabilitarea pulmonară. Pacientul cu deficit de  $\alpha 1$ -AT trebuie abordat holistic, cu acordarea unei atenții speciale unor aspecte particulare precum sunt depresia, anxietatea, scăderea ponderală și malnutriția. Efortul fizic trebuie încurajat.

### Evoluție și prognostic

Evoluția pacientului cu deficit de  $\alpha 1$ -AT tinde să fie către o deteriorare continuă și accelerată a funcției pulmonare. Cauza obișnuită a morții la acești pacienți este insuficiența respiratorie, iar VEMS-ul s-a dovedit a fi principalul predictor al mortalității. Soluția pentru cazurile grave cu risc crescut de deces este reprezentată de transplantul pulmonar, care se supune regulilor generale ale transplantului pulmonar.

În ceea ce privește patologia hepatică, riscul de dezvoltare a cirozei crește cu vârsta la pacientul susceptibil, astfel încât până la o treime dintre pacienții vârstnici cu fenotip homozi-got Pi\*ZZ ajung să moară prin hipertensiune portală sau alte complicații ale insuficienței hepatice cronice.

## BRONȘIECTAZIA

### Definiție

Bronșiectazia este o anomalie structurală caracterizată prin dilatarea anormală și ireversibilă cu distorsionarea anatomică a arborelui bronșic, rezultând în patologie pulmonară progresivă. Această afecțiune nu este o entitate nozologică primară, ci prezintă etapa finală comună a unei varietăți de procese fiziopatologice care produc inflamație cronică la nivelul bronhiilor de diferit calibru și hipersecreție de mucus.

**Incidența** globală a bronșiectaziei pediatrice nu este cunoscută, deși extrapolarea datelor publicate sugerează că prevalența variază între 0,2-735 cazuri la 100000 de copii. Heterogenitatea definițiilor, accesul limitat la metodele contemporane de diagnostic și lipsa datelor epidemiologice din țările în curs de dezvoltare reduc din acuratețea datelor statistice cu referință la prevalența bronșiectaziilor la copii. Este demonstrat că țările cu venit mic și mediu au o incidență mai înaltă a bronșiectaziilor, în general de etiologie infecțioasă, cu manifestări severe și timpurii. În țările dezvoltate, cauza majoră a bronșiectaziilor la copii este fibroza chistică, iar datele epidemiologice pentru bronșiectaziile non-FC sunt mai puțin consolidate, deși cauzele mai frecvente ale acestora sunt imunodeficiențele primare, sindromul de aspirație recurentă, dischinezia ciliară primară și malformațiile căilor respiratorii.

### Etiologie

Patologiile care mai frecvent evoluează cu dezvoltarea bronșiectaziilor sunt:

1. Fibroza chistică
2. Bronșiectazii de etiologie non-fibroză chistică:
  - a) maladii infecțioase
    - rujeola
    - tusea convulsivă
    - tuberculoza
    - bronșita bacteriană prelungită
    - infecții respiratorii recurente
    - aspergiloza bronhopulmonară
    - varicela
    - adenoviroze
  - b) imunodeficiențe primare
    - agamaglobulinemie
    - imunodeficiență variabilă comună
    - deficit izolat de IgA

- imunodeficiență comună combinată
- deficit de proteine transportoare asociate cu prezenta-rea antigenului (deficit TAP)
- ataxie-telangiectazie
- sindrom de hiper-IgE
- sindrom de hipoplazie cartilaj-păr
- boala granulomatoasă cronică
- c) diskinezie ciliară primară, inclusiv sindromul Kartagener
- d) malformații congenitale
  - malformații chistice adenoide congenitale
  - chisturi bronhogene
  - traheo-bronhomegalie congenitală (sindrom Mounier-Kuhn)
  - bronhomalacie (sindrom William-Campbell)
  - emfizem lobar congenital
  - atrezie bronșică
  - sindromul unghiilor galbene (unghii galbene și limfedem)
- e) obstrucție bronșică
  - aspirație de corp străin
  - compresie prin tumori mediastinale
- f) sindrom de aspirație cronică
  - maladii neuro-musculare
  - fistulă traheo-esofagiană
  - reflux gastroesofagian
- g) maladii autoimune
  - boala inflamatorie intestinală (colita cronică ulcerativă, boala Crohn)
  - artrita reumatoidă
  - boala celiacă
- h) imunodeficiențe secundare
  - HIV/SIDA
  - terapie imunosupresoare (post-transplant sau chimioterapie)
- i) astmul bronșic
- j) bronșiectazii idiopatice (17-40%).

### Fiziopatologie și patogenie

Trei mecanisme de bază sunt implicate în patogenia bronșiectaziilor:

1. **obstrucția lumenului bronșic**, care poate fi condiționa-tă de mai mulți factori:
  - tumoare mediastinală,
  - aspirație de corp străin,
  - ”dop” de mucus produs în urma unui *clearance* mucoci-liar deficitar,
    - compresie externă a bronhiilor;
2. **infecțiile** cauzate de *Bordetella pertussis*, rujeolă, ru-beolă, togavirus, virusul respirator sincițial, adenovirus și

*Mycobacterium tuberculosis* produc inflamație cronică, leziuni progresive ale pereților bronșici și, în final, dilatarea lumenului bronșic. Recent, a fost demonstrat rolul tulpinilor nontipabile de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis* în procesele infecțioase la copiii cu bronșiectazii;

3. **inflamația cronică** contribuie în mod similar la mecanismul prin care obstrucția duce la dezvoltarea bronșiectaziilor. Atât răspunsul imun inadecvat, cât și cel exagerat pot determina dezvoltarea bronșiectaziilor. Activarea receptorilor de tip Toll duce la activarea factorului nuclear  $\kappa\text{B}$  și la eliberarea de citokine proinflamatorii IL-1 $\beta$ , IL-8 și FNT- $\alpha$ . IL-8 este un chemoattractant pentru neutrofile, care sunt principalele celule inflamatorii implicate în patogenia bronșiectaziilor,

prin producerea și eliberarea de elastaze și metaloproteinaze matrice. În căile respiratorii ale pacienților cu bronșiectazii sunt crescute nivelele IL-6, IL-8, a FNT- $\alpha$ , dar și ale eozinofilelor, acestea din urmă promovând recrutarea neutrofilelor, hiperplazia celulelor goblet și distrucția căilor respiratorii. Există o creștere a limfocitelor T citotoxice proinflamatorii din sângele periferic al copiilor cu bronșiectazii.

Mecanismul prin care bronșiectaziile apar în bolile congenitale este legat de dezvoltarea anormală a structurilor cartilaginoase.

Elementul comun în patogenia bronșiectaziilor constă în epurarea deficitară a secrețiilor bronșice și infecțiile recurente, cu formarea „cercului vicios”.

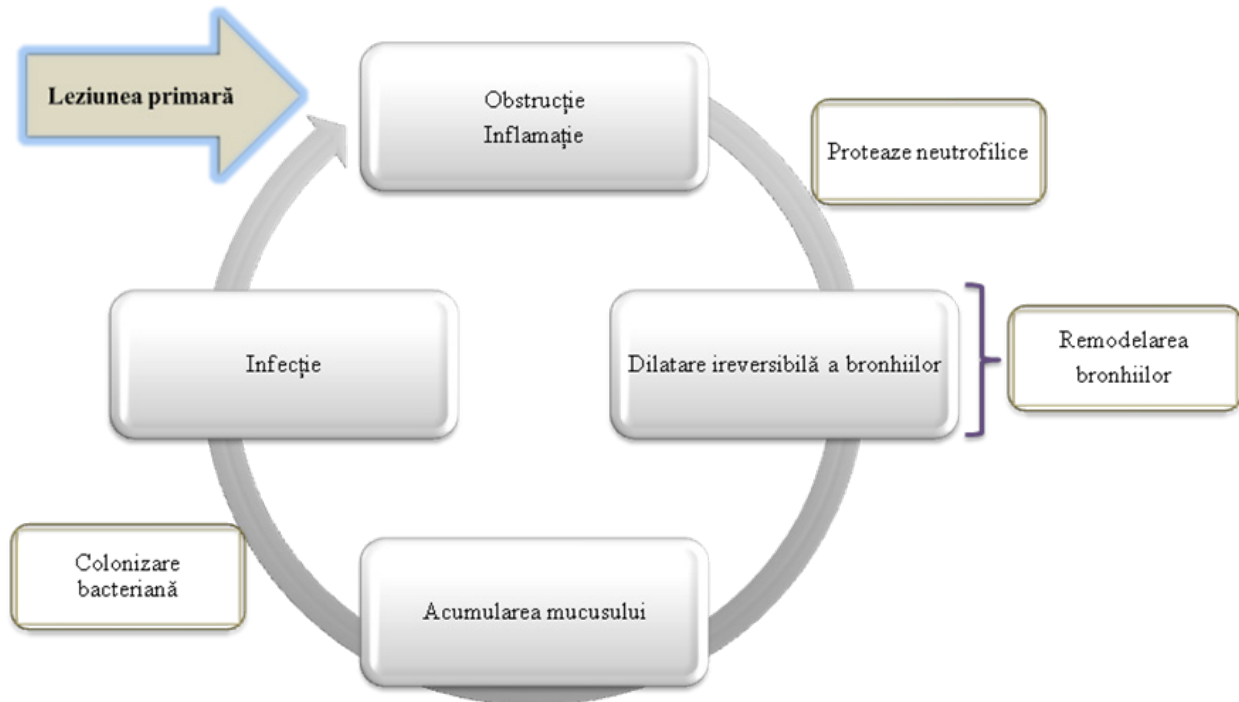
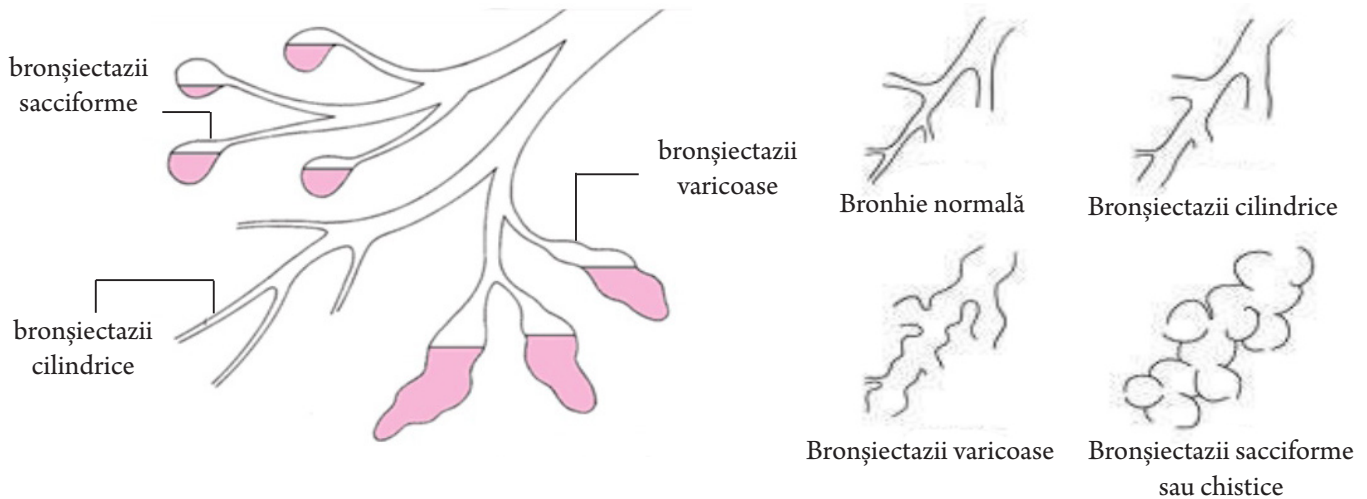


Fig. 14. "Cercul vicios" implicat în dezvoltarea bronșiectaziilor.

La etapele inițiale de formare a bronșiectaziilor are loc îngroșarea pereților bronșici și distrugerea elastinei, care tocmai determină dilatarea bronhiilor. La etapele ulterioare, sunt deteriorate structurile cartilaginoase din peretele bronșic și se asociază remodelarea vasculară arteriolă, rezultând în hipertensiune pulmonară.

Bronșiectaziile se pot manifesta în orice combinație a celor trei forme patologice (cilindrice, varicoase, chistice), cel mai bine definite la tomografia computerizată de înaltă rezoluție. Această clasificare descrie evoluția progresivă a modificărilor patologice, însă fără a oferi informații despre etiologia bronșiectaziilor. În bronșiectaziile cilindrice, contururile

bronșice sunt regulate, dar există o dilatare simetrică pe tot parcursul bronhiei, iar lumenul bronșic se termină brusc din cauza „dopului” de mucus. În bronșiectaziile varicoase, gradul de dilatare este mai mare, iar constricțiile locale determină o neregularitate a conturului asemănător cu cel a varicelor. În bronșiectaziile sacciforme (chistice) dilatarea bronșică progresează și are ca rezultat balonarea bronhiilor care se termină în saci plini cu mucus sau detrit. Acestea sunt cele mai severe forme de bronșiectazii.



**Fig. 15.** Fomele anatomice ale bronșiectaziilor.

Bronșiectaziile sunt incluse în bolile pulmonare supurative cronice. La momentul actual sunt propuse următoarele definiții: prebronșiectazie (infecție endobronșică cronică sau recurentă cu modificări nespecifice la HRCT; poate fi reversibilă); bronșiectazie identificată la HRCT (simptome clinice cu dovezi HRCT de dilatare a bronhiilor; poate persista, progresa sau reduce); bronșiectazie stabilită (ca și varianta anterioară, dar fără rezoluție în termen de 2 ani). Diagnosticul precoce și terapia agresivă sunt importante pentru a preveni progresia bronșiectaziilor.

#### Tabloul clinic

Bronșiectaziile la copii, de obicei, prezintă simptome respiratorii cronice.

Tusea productivă cronică este semnul constant prezent și deseori precede cu mult momentul diagnosticului. Probabilitatea confirmării bronșiectaziilor crește dacă tusea cronică este asociată cu expectorații purulente copioase, dispnee de efort, infecții recurente ale căilor respiratorii inferioare, hemoptizii și deformări ale peretelui toracic. *Wheezing*-ul recurent, dispnea și deficitul de creștere sunt simptome suplimentare care pot fi asociate cu bronșiectaziile la vârsta pediatrică. Hipocratismul digital este o constatare tardivă, când leziunile pulmonare sunt importante cu progresarea dispneei și hipoxemiei.

Evoluția bronșiectaziilor este progresivă cu perioade de remisie și exacerbare. Exacerbările infecțiilor respiratorii cronice din bronșiectazii trebuie identificate precoce, pentru a iniția cât mai rapid tratamentul antibacterian.

Exacerbările sunt definite ca prezența unui criteriu clinic major (tuse umedă nou apărută cu o durată mai mare de 72 de ore, accese mai frecvente de tuse productivă în ultimele 72 de ore) asociat cu un criteriu de laborator (proteina C-reactivă > 3 mg/L, IL-6 serică > 2 ng/L, amiloid seric A

> 5 mg/L, neutrofilie), 2 criterii majore sau 1 criteriu major plus 2 criterii minore (modificarea culorii sputei, apariția sau progresarea dispneei, dureri în piept, raluri/crepitații nou apărute, *wheezing*).

#### Diagnosticul

Posibilitatea bronșiectaziilor trebuie luată în considerare la copiii cu următoarele condiții clinice:

- tuse cronică umedă sau productivă, care durează mai mult de 8 săptămâni,
- astm bronșic nonresponsiv la tratament,
- rezolvare incompletă a pneumoniei după tratament sau episoade recurente de pneumonie,
- sunete stetoacustice (crepitații) persistente și inexplicabile,
- simptome respiratorii la copiii cu tulburări structurale sau funcționale ale esofagului și ale tractului respirator superior,
- episoade de hemoptizii.

*Diagnosticul radiologic* al bronșiectaziilor la copil trebuie făcut cu precauție, întrucât a fost observată o regresie radiologică a leziunilor după un tratament prompt și adecvat. Radiografia toracică are o valoare diagnostică slabă și poate fi justificată doar la începutul protocolului de diagnostic al bronșiectaziilor. Prin urmare, un istoric clinic sugestiv pentru bronșiectazii trebuie să inițieze un algoritm de investigații suplimentare.

*Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT)* este standardul de aur pentru diagnosticul bronșiectaziilor. Cele mai frecvente constatări la HRCT includ dilatarea bronhiilor, îngroșarea pereților bronșici, lipsa îngustării periferice a lumenului bronșic, orice bronhie cu diametrul intern mai mare decât diametrul arterei pulmonare însoțitoare (semnul „inelului cu pecete”) și bronhiile vizibile la o distanță mai

mică de doi centimetri de la suprafața pleurală. La copii, un raport bronho-arterial > 0,8 este considerat caracteristic pentru diagnosticul de bronșiectazii.

Cercetarea HRCT permite clasificarea structurală a bronșiectaziilor, fie cilindrice („linii de tramvai” sau semnul „inelului cu pecete”), fie varicoase (comparabile cu conturul varicelor de safena sau al unui șirag de mărgel), chistice (chisturi în „clustere”) sau forme mixte (figurile 5a și 5b, Anexa 38).

În ultimii ani, *rezonanța magnetică nucleară toracică* (RMN) a fost propusă ca tehnică lipsită de radiații pentru evaluarea și monitorizarea mai multor afecțiuni toracice, fiind raportată o corelație bună cu HRCT în identificarea bronșiectaziilor. Totodată RMN are un avantaj față de HRCT în identificarea timpurie a îngroșării pereților bronșici. Astfel, RMN-ul poate fi mai sensibil în detectarea modificărilor precoce ale pereților căilor respiratorii și retenției de mucus, care pot precede leziunile structurale pulmonare severe. Cu toate acestea, RMN-ul are o sensibilitate redusă în detectarea bronșiectaziilor periferice fără îngroșarea pereților bronșici sau a nodulilor mai mici de 5 mm.

*Bronhoscopia* se efectuează în scop diagnostico-terapeutic pentru aprecierea caracteristicilor endobronșitei, evaluarea sectoarelor bronșiectatice, identificarea și extragerea corpului străin, recoltarea probelor pentru bacteriologie și histopatologie, precum și pentru lavaj bronșic cu remedii antiseptice și antibacteriene.

*Spirometria* nu este metodă de diagnostic al modificărilor structurale pulmonare, dar este utilă în aprecierea funcției pulmonare, gradarea severității bolii la copiii mai mari de 5 ani și poate dezvălui un model obstructiv sau mixt (obstructiv/restrictiv). De regulă, valoarea redusă a FEV<sub>1</sub> este asociată cu o afectare mai severă.

Alte teste, cum ar fi *măsurarea volumului pulmonar static* și *testul de mers 6 minute* pot fi utilizate pentru a evalua modificările pulmonare funcționale.

*Indicele de clearance pulmonar* (ICP) este un parametru ce reflectă gradul de omogenitate al plămânului și este măsurat prin tehnica spălărilor multiple (*multiple breath washout*) cu amestec de gaze (N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>). ICP este o alternativă fezabilă și specifică pentru a detecta modificările pulmonare la copiii mai mici care nu cooperează pentru efectuarea spirometriei, deoarece se determină în timpul respirației de tip tidal.

Pentru identificarea etiologiei bronșiectaziilor sunt realizate investigațiile specifice care vor confirma sau exclude maldiile asociate cu dezvoltarea bronșiectaziilor: testul sudorii și genotiparea CFTR (fibroza chistică), profilul imunologic (imunodeficiențe primare/secundare), electroforeza proteinelor serice și dozarea serică a α1-antitripsinei (deficit de

α1-antitripsină), autoanticorpi (colagenoze cu afectare pulmonară), dozarea IgE totale și IgG contra *Aspergillus fumigatus* (aspergiloză bronhopulmonară), microscopia electronică a celulelor epiteliale ciliare respiratorii (dischineziile ciliare), proba Mantoux și microscopia sputei BAAR (tuberculoză), bronhoscopia (aspirație de corp străin în căile respiratorii) etc.

### Tratamentul

La momentul actual nu există un consens bazat pe dovezi cu privire la tratamentul bronșiectaziilor non-fibroză chistică. Majoritatea recomandărilor în managementul bronșiectaziilor se bazează în mare parte pe dovezi extrapolate din studiile clinice randomizate efectuate în domeniul fibrozei chistice.

Terapia inițială a pacienților cu bronșiectazii are ca scop scăderea obstrucției căilor respiratorii și controlul infecției.

Există câteva recomandări terapeutice generale pentru pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică:

- chinoterapia respiratorie (de exemplu, drenaj postural, ciclul activ de respirație, metode de presiune expiratorie pozitivă [PEP], *acapella*, dispozitive pentru oscilația cu frecvență înaltă a peretelui toracic) și gimnastica respiratorie sunt esențiale pentru eliberarea secrețiilor bronșice;
- vaccinul antigripal trebuie administrat anual, iar cel antipneumococic o dată la fiecare 5 ani;
- utilizarea steroizilor inhalatorii rămâne controversată și nu este recomandată de rutină;
- utilizarea promptă și eficientă a antibioticelor este esențială în exacerbările acute.

Exacerbările pulmonare se tratează agresiv și prompt cu remedii antibacteriene pentru o durată de 2-4 săptămâni în condiții ambulator în cazul exacerbărilor ușoare și moderate și în condiții de staționar pentru exacerbările severe. Selectarea antibioticului sau a asocierii de antibiotice este dictată de microorganismul identificat și sensibilitatea acestuia față de remediile antibacteriene la cercetarea bacteriologică a frotiului din faringe, secrețiilor bronșice (tuse indusă sau spontană) sau a lichidului obținut prin lavajul bronhoalveolar.

Cele mai frecvente microorganisme identificate la copiii cu bronșiectazii sunt *S. pneumoniae*, *H. influenzae* non-tip b, *M. catarrhalis* și *Mycoplasma pneumoniae*. Colonizarea căilor respiratorii cu *Ps. aeruginosa* este asociată cu o evoluție mai severă a bronșiectaziilor și cu un prognostic nefavorabil pentru funcția pulmonară. Virusurile (cel mai frecvent rinovirusul uman) sunt o cauză importantă a exacerbărilor pulmonare la copiii cu bronșiectazii.

În calitate de preparat antibacterian de primă intenție se va utiliza amoxicilina protejată cu acid clavulanic, care a demonstrat efect înalt în tratamentul majorității exacerbărilor pulmonare la copiii cu bronșiectazii.

Utilizarea macrolidelor pe termen lung sau a antibioticelor nebulizate (de exemplu, tobramicină, colistimetat de sodiu, aztreonam) poate fi benefică în reducerea frecvenței exacerbărilor și a necesității de spitalizare, dar, totodată, poate crește rezistența microorganismelor față de remediile antibacteriene.

Fluidificarea secrețiilor bronșice (inhalatii cu soluție salină hipertonică sau manitol) pare să amelioreze calitatea vieții la adulți cu bronșiectazii, dar dovezi similare pentru vârsta pediatrică sunt insuficiente.

Nu există dovezi în favoarea utilizării carbocisteinei, manitolului, antagoniștilor receptorilor leucotrienici, a medicamentelor antiinflamatorii și a metilxantinelor la copiii cu bronșiectazii.

Unii pacienți cu bronșiectazii prezintă o ameliorare a FEV1 după administrarea bronhodilatatoarelor cu durată de acțiune scurtă, dar utilizarea de rutină a acestora nu se regăsește în protocoalele de management al bronșiectaziilor la copii.

*Tratamentul chirurgical* este indicat pacienților cu bronșiectazii care nu sunt condiționate de o maladie sistemică și sunt localizate, în cazul când sunt refractare la tratamentul conservativ sau în riscul de extindere a procesului patologic cu implicarea țesutului pulmonar neafectat.

Transplantul pulmonar poate fi indicat la pacienții cu bronșiectazii extinse și cu declinul rapid al funcției respiratorii.

### Prognosticul

Prognosticul pentru pacienții cu bronșiectazii s-a ameliorat considerabil în ultimele decenii datorită recunoașterii sau prevenirii precoce a complicațiilor posibile, abordării multidisciplinare a pacientului, tratamentului prompt cu remedii antibacteriene a exacerbărilor pulmonare și rezultatelor chirurgicale îmbunătățite.

S-a constatat că pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică simptomatici deseori prezintă dereglări de somn asociate. Simptomele nocturne și hipoxemia în timpul somnului pot afecta calitatea somnului la copiii cu bronșiectazii, fapt care influențează creșterea, reușita școlară și dezvoltarea emoțională a acestora.

Managementul actual al bronșiectaziilor este axat pe tratamentul de suport zilnic la domiciliu, inclusiv al formelor ușoare-moderate de exacerbări, evitând spitalizările neargumentate, care pot determina colonizarea arborelui bronșic cu germeni polirezistenți, dar și o calitate redusă a vieții.

## FIBROZA CHISTICĂ

### Definiție

Fibroza chistică (mucoviscidoza) – maladie ereditară autozomal-recesivă cu evoluție cronică progresivă, determinată

de producerea unor secreții anormale, vâscoase ale glandelor cu secreție exogenă și caracterizată prin pneumopatie cronică obstructivă, sindrom de malabsorbție și malnutriție.

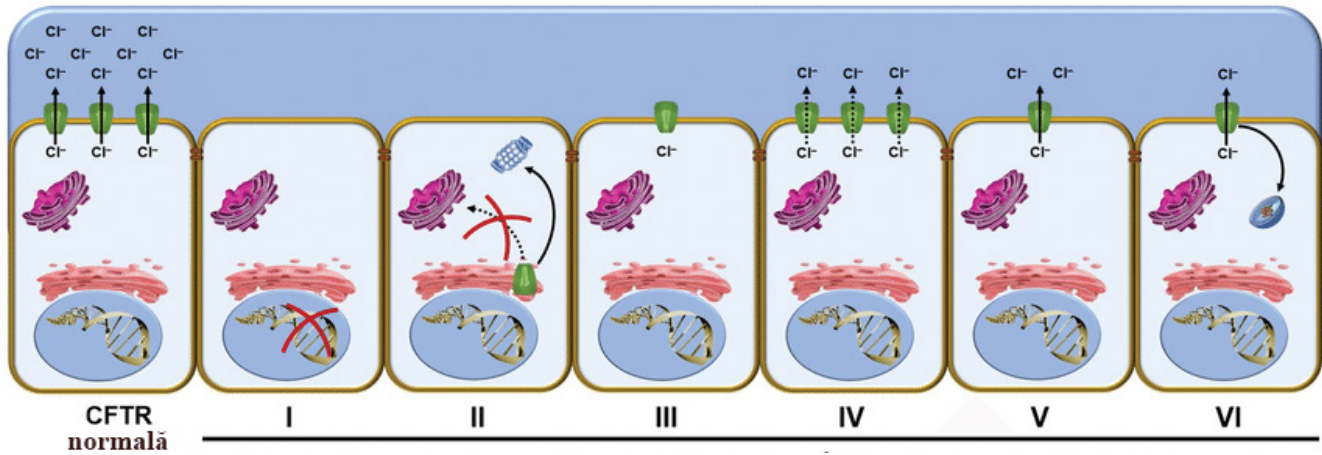
### Frecvența bolii

Fibroza chistică (FC) este mai frecvent diagnosticată la populația caucaziană din nordul Europei, America de Nord și Australia/Noua Zeelandă. Prevalența FC în aceste populații variază, dar constituie aproximativ 1 caz din 3 500 de nașteri vii. Pentru descendenții cu origini hispanice prevalența FC este de 1 caz din 9 200 nou-născuți vii, iar pentru afro-americiani 1 caz din 15 000 nou-născuți vii. Deși este mai puțin frecventă în rândul populației asiatice, FC există și în aceste populații (1 din 1/40 000-100 000 în India și 1 din 1/100 000-350 000 în Japonia).

### Aspecte genetice

Fibroza chistică este moștenită după modelul autozomal-recesiv. FC este cauzată de mutații la nivelul unei gene situate pe brațul lung al cromozomului 7 (7q31), care codifică o proteină cunoscută ca regulatorul transmembranar al fibrozei chistice (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). CFTR este o proteină mare formată din 1.480 de aminoacizi, care face parte din familia proteinelor cu activitate ATP-azică și funcționează ca un canal de clor la nivelul polului apical al membranei celulelor epiteliale ale căilor respiratorii, tractului gastro-intestinal (inclusiv pancreas și sistemul biliar), glandelor sudoripare și sistemului genitourinar. Totodată, proteina este implicată și în reglarea canalelor de sodiu, intervine în transportul ionilor de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> prin membranele celulelor epiteliale și poate acționa ca un canal pentru alte proteine, precum ar fi glutatoniul.

La momentul actual sunt descrise peste 2080 de mutații CFTR, multe dintre ele neavând o semnificație clinică. Cea mai frecventă mutație (circa 80%) care determină FC este mutația F508del (c.1521\_1523delCTT; p.Phe508del conform nomenclatorului actual standardizat), o deleție a 3 bp în exonul 10 (nomenclatorul actual: exon 11) care determină pierderea aminoacidului fenilalanina în poziția 508 din proteina CFTR. Există alte 23 de mutații relativ frecvente (frecvență > 0,5%) la nivel mondial și câteva mutații cu o frecvență neobișnuit de înaltă în populații specifice (ex. mutația W1282X în populația evreilor Ashkenazi). Celelalte mutații CFTR sunt identificate foarte rar sau chiar individual. Mutațiile contribuie la manifestările fenotipice prin natura și poziția lor în genă. Prin urmare, ele pot fi grupate în clase, în baza mecanismelor moleculare cunoscute de consecințe funcționale pentru proteina CFTR.



**Fig. 16.** Clasele de mutații ale genei CFTR

clasa I: proteina nu este sintetizată (ex. G542X, R553X, W1282X);

clasa II: CFTR nu este maturizată în aparatul Golgi (ex. G85E, F508del, N1303K);

clasa III: proteina nu este funcțională (ex. V520F, S549R, G551D);

clasa IV: CFTR prezintă conductanță anormală (ex. R117H, R334W, S1235R);

clasa V: CFTR prezintă un defect parțial de sinteză (ex. A455E, 2657+5G>A);

clasa VI: CFTR este degradată accelerat (Q1412X).

Relația dintre genotipul CFTR și fenotipul clinic este extrem de complexă, existând o asociere puternică cu efectul asupra funcției exocrine a pancreasului. Mutațiile din clasele I-III sunt mai frecvente și, în general, sunt considerate mutații „severe”, prin faptul că determină absența completă sau aproape completă a funcției CFTR, fiind asociate cu insuficiența pancreatică exocrină. Mutațiile din clasele IV-VI sunt mai rare și fiind asociate cu unele proteine funcționale reziduale, perservă funcția pancreatică a pacienților, motiv pentru care sunt considerate „ușoare”.

Complicațiile respiratorii și declinul funcției pulmonare sunt, de asemenea, corelate cu severitatea clasei de mutație, dar cu o variație mai mare datorită influenței polimorfismelor genelor modificatoare non-CFTR și a influențelor mediului asupra manifestărilor respiratorii.

### Fiziopatologie

Așa cum a fost menționat anterior, mutațiile CFTR pot perturba funcția proteinei CFTR printr-o diversitate de mecanisme, variind de la lipsa completă a sintezei proteinei până la expresia normală a proteinei în membrana apicală, dar cu o conductanță redusă a ionilor de clor.

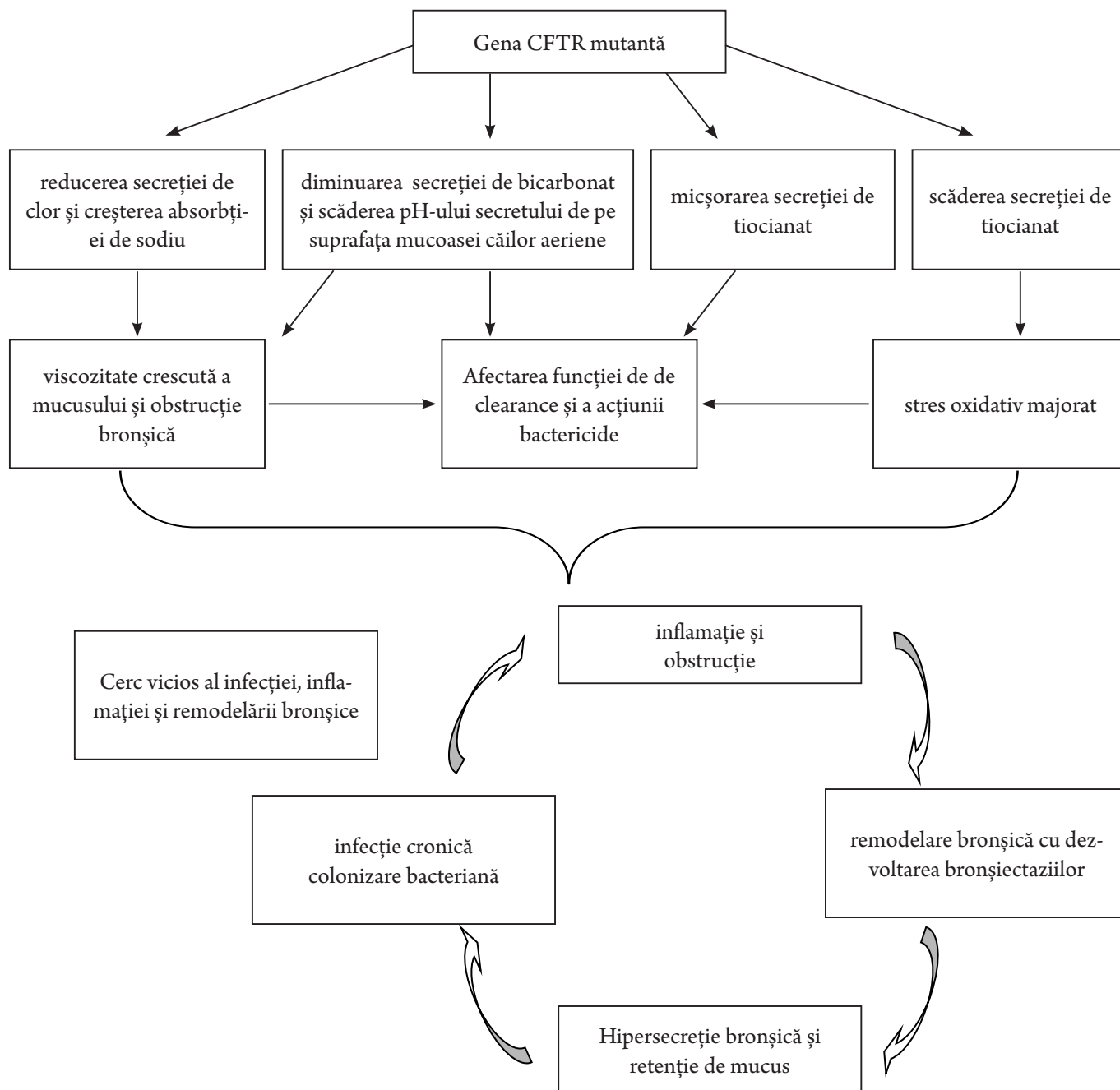
Funcția redusă sau absentă a proteinei CFTR determină un transport anormal al ionilor de clor, sodiu și apei prin membrana apicală a celulei epiteliale, fapt care se traduce în o producție de secret cu vâscozitate crescută de către celulele exocrine. Acestea din urmă au o distribuție largă în organism, și anume în căile respiratorii, ducturile pancreatice, tractul

gastrointestinal, tractul urogenital și în glandele sudoripare, explicând astfel și afectarea multiorganică în forma clasică a FC. A fost identificată corelația dintre formele atipice de FC și mutațiile CFTR, inclusiv infertilitatea masculină primară, pancreatita idiopatică izolată, rinosinuzita cronică, polipoza nazală și bronșiectaziile idiopatice, cu debutul semnelor clinice în perioada de adolescență sau la vârsta de adult tânăr.

Accumularea mucusului vâcos și lipicios cauzează obstrucția și inflamația în glande și ducturi, ca urmare provocând grave leziuni tisulare. Anomaliile respiratorii în FC se manifestă prin:

- deshidratarea secretului de pe suprafața mucoasei căilor aeriene, datorată pierderii efluxului ionilor de clor și activității asociate a canalului de sodiu;
- creșterea viscoelasticității mucusului, alterând clearance-ul mucociliar, prin pierderea bicarbonatului secretat și/sau a pH-ului acid al secretului de pe suprafața mucoasei căilor aeriene;
- afectarea imunității înnăscute de epurare a bacteriilor, determinată de pH-ul acid din secretul de pe suprafața mucoasei căilor aeriene;
- reducerea efectului bactericid al lactoperoxidazei datorată pierderii tiocianatului;
- epuizarea mecanismelor antioxidante din căile respiratorii cauzată de reducerea secreției extracelulare de glutatyon, ceea ce duce la dezvoltarea și menținerea inflamației, hipersecreției de mucus vâcos.

Ațiunea acestor factori generează ciclul vicios de susținere a proceselor inflamatorii și infecțioase, care sunt progresive.



**Fig. 17.** Mecanismele de dezvoltare a patologiei pulmonare cronice condiționate de mutațiile CFTR.

Evenimente fiziopatologice similare de deshidratare a secrețiilor glandelor exocrine au loc în canalele pancreatice, biliare și în vasele deferente cu obstrucție consecutivă a acestora. Deoarece funcția celulelor canalului glandei sudoripare este absorbția, și nu secreția ionilor de clor, sarea nu

este preluată din transpirația izotonică primară, deoarece este transportată pe suprafața pielii.

Infecția cronică în FC este limitată doar la căile respiratorii, fenomen explicat prin eșecul de a elimina și distruge bacteriile inhalate cu persistența germenilor care generează



un răspuns inflamator local. Evenimentele inflamatorii apar primar în căile respiratorii mici și bronșiolita și bronșita sunt manifestările inițiale ale afectării pulmonare, dar în timp se dezvoltă bronșiectaziile. În cazul leziunilor pulmonare avansate, infecția se poate extinde până la parenchimul pulmonar peribronhial.

O trăsătură caracteristică a patologiei pulmonare la pacienții cu FC este prevalența ridicată a infecției căilor respiratorii cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și complexul *Burkholderia cepacia*, microorganisme care rareori infectează plămâni altor persoane. S-a postulat că celulele epiteliale ale căilor aeriene în FC sau secretul de la suprafața acestora pot oferi un mediu favorabil pentru multiplicarea acestor organisme. Epiteliul căilor respiratorii în FC are imunitate înăscută compromisă față de aceste microorganisme, prin modificări genetice și dobândite. Un alt aspect este capacitatea coloniilor de *Ps. aeruginosa* de a produce un biofilm care asigură un mediu hipoxic și astfel se protejează împotriva remediilor antimicrobiene.

### Anatomie patologică

Cea mai precoce leziune patologică la nivelul plămânului este bronșiolita (obstruare cu mucus vâscos și răspuns inflamator local). Odată cu progresarea maladei, acumularea de mucus și inflamația se extind la căile respiratorii mai mari cu dezvoltarea bronșitei. Hiperplazia celulelor Goblet și hipertrofia glandelor submucoase devin proeminente, cel mai probabil ca răspuns la infecția cronică din căile respiratorii. Stagiul îndelungat al bolii duce la remodelarea ireversibilă a arborelui bronșic și dezvoltarea bronșiectaziilor, lobii superiori fiind cel mai frecvent implicați primar, cu extinderea ulterioară a procesului.

Bronșiectaziile chistice și bulele emfizematoase sunt frecvente cu patologia pulmonară avansată cu posibilitatea de a se complica prin pneumotorax. Afectarea țesutului pulmonar interstițial nu este caracteristică, deși în progresarea bolii fibroza pulmonară devine evidentă.

Arterele bronșice sunt dilatate și tortuoase, contribuind la un risc crescut pentru hemoptizii, iar arterele pulmonare mici în cele din urmă se hipertrofiază, cu evoluție spre hipertensiunea pulmonară secundară.

Sinusurile paranasale sunt umplute uniform cu secreții care conțin celule inflamatorii, iar mucoasa acestora prezintă elemente secretorii hiperplastice și hipertrofiate. Frecvența vegetațiilor adenoidice este înaltă la populația cu FC.

Pancreasul, de obicei, este mic în volum, chistic și adesea dificil de găsit la examenul postmortem. La sugarii cu FC, acinii și canalele pancreatice sunt deseori distinse și lumenul cu conținut eozinofil. La 85-90% dintre pacienții cu FC, leziunea progresează până la distrucția completă a acinului și

substituția cu țesut fibros și adipos. Insulele Langerhans conțin celule  $\beta$  cu aspect normal, deși în a doua decadă a vieții pot debuta perturbări arhitecturale condiționate de extinderea proceselor de fibrozare.

Tractul intestinal prezintă modificări minimale: glandele esofagiene și duodenale sunt deseori distinse cu secreții mucoase, în lumenul cecului sau în apendice se pot forma fecaloame, condiționând obstrucția intestinală.

Ciroza biliară focală secundară obstrucționării canalelor biliare intrahepatice nu este caracteristică în vârsta timpurie, deși este responsabilă pentru cazurile de icter neonatal prelungit. Această leziune devine mult mai răspândită și extinsă cu vârsta și este identificată la 70% din cazuri la examenul postmortem. Aproximativ 30-70% dintre pacienții cu FC au steatoză hepatică, iar congestia hepatică secundară cordului pulmonar este o descoperire frecventă la examenul necropsic. Vezica biliară poate fi hipoplasică și umplută cu material mucoid și adesea se complică cu litiază biliară.

Glandele colului uterin sunt distinse și cu conținut sporit de mucus, cantități copioase, care se colectează în canalul cervical. La peste 95% dintre bărbați, corpul și coada epididimului, vasele deferente, și veziculele seminale sunt obliterate sau atretice, fapt care explică infertilitatea masculină.

### Tabloul clinic

#### Sistemul respirator

Debutul simptomelor de afectare bronhopulmonară la majoritatea pacienților cu FC este precoce și se manifestă prin episoade repetate de bronșiolite, bronșite și pneumonii asociate cu sindrom obstructiv sever, cu complicații pulmonare și extrapulmonare.

Primul simptom, de obicei, este tusea, care poate debuta în cadrul unei infecții virale a tractului respirator și poate persista îndelungat, dacă nu este tratată cu antibiotice. Pe măsură ce boala pulmonară progresează, se instalează tusea cronică, care devine un semn dominant la pacienții cu manifestări respiratorii și are un caracter persistent. Evolutiv, tusea devine productivă cu expectorații vâscoase, mucopurulente, abundente, iar în formele avansate apar episoade de hemoptizii. Acumularea mucusului vâscos în plămâni creează condiții favorabile pentru multiplicarea microorganismelor și dezvoltarea proceselor infecțioase bronho-pulmonare cronice. Selectarea germenilor rezistenți (*S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *B. cepacia*), care accelerează procesele distructive ale parenchimului pulmonar, contribuie la extinderea leziunilor și complicațiilor pulmonare (bronșiectazii, atelectazii, pneumotorax, bule de emfizem, destrucții, abcese pulmonare, hemoptizii, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar).

În bronșiectazii, cu timpul, stagnează cantități importante de mucus, care este un mediu nutritiv favorabil pentru

proliferarea germenilor agresivi, aceștia contribuind și mai mult la dilatarea lumenului bronhiilor.

Pentru pacienții cu FC este caracteristică colonizarea căilor respiratorii cu *Aspergillus fumigatus*, infecția cronică fiind raportată la 30% dintre copii cu FC și circa 70% dintre adulți, deși mult mai rar alte specii de *Aspergillus spp.*, precum sunt *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* și *Aspergillus niger* au fost identificate în secrețiile bronșice ale acestui grup de pacienți. Ghidurile actuale, însă, nu recomandă tratamentul cu remedii antifungice pentru a suprima infecția pulmonară cronică cu *Aspergillus fumigatus* (diagnosticată prin culturi pozitive persistente în secrețiile bronșice) la pacienții cu FC și statut pulmonar stabil. Doar circa 1-15% din pacienții cu FC vor dezvolta aspergiloză bronhopulmonară alergică, mai frecvent fiind diagnosticată la copiii cu FC mai mari de 6 ani.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este o reacție complexă de hipersensibilitate care apare ca răspuns la colonizarea căilor respiratorii cu *Aspergillus fumigatus* și necesită tratament specific.

Criterii diagnostice ale ABPA elaborate de grupul de lucru al Societății Europene de FC:

- deteriorare clinică acută sau subacută (tuse, respirație șuierătoare, intoleranță la efort fizic, astm indus de efort, reducerea funcției pulmonare, majorarea cantității de spută), care nu poate fi atribuită altor cauze;
- concentrația serică totală de IgE > 500 UI/ml;
- test cutanat (prick skin test) pozitiv față de antigenul *Aspergillus* (>3 mm) sau IgE specific pozitiv pentru *A. fumigatus*;
- precipitarea anticorpilor anti-*A. fumigatus* sau anticorpilor serici IgG *A. fumigatus in vitro*;
- anomalii noi sau recente la radiografia toracică (infiltrate sau „dopuri” de mucus) sau CT al cutiei toracice (bronșiectazii), care nu s-au rezolvat la tratamentul cu antibiotice și chinetoterapie standard.

Examenul fizic al sistemului respirator la pacientul cu FC poate decela deformarea cutiei toracice cu un diametru anteroposterior crescut, hiperrezonanță generalizată, crepitații difuze sau localizate. Totodată, examenul stetoacustic pulmonar poate identifica raluri sibilante (*wheezing*) ca o manifestare a inflamației și edemului mucoasei căilor respiratorii, pentru care nu este caracteristică reversibilitatea bronșică. Cianoza este un semn tardiv al bolii. Hipoxia cronică persistentă severă determină formarea la copiii cu FC a hipocratismului digital, care constă în dilatarea și bombarea cu aspect lucios a falangelor distale ale mâinilor și picioarelor. Acest semn este prezent în FC la toți pacienții cu patologie pulmonară avansată (bronșiectazii, fibroză pulmonară), fiind determinat de insuficiența respiratorie cronică.

Complicațiile pulmonare mai frecvent se dezvoltă în perioada adolescenței și sunt atelectaziile, hemoptiziile, pneumotoraxul și cordul pulmonar.

Cordul pulmonar reprezintă dilatarea părții drepte a inimii, cauzată de hipertensiunea pulmonară secundară. La pacienții cu FC cu patologie pulmonară avansată cordul pulmonar este o complicație frecventă, care determină evoluția nefavorabilă a bolii.

Deși sinusurile paranazale sunt practic opacificate la examenul radiografic, sinuzita acută este rară. Manifestările rinosinuzitei cronice, obstrucția nazală și rinoreea sunt frecvente, fiind cauzate de inflamația și edemul mucoasei sinusurilor. Prevalența polipozei nazale la pacienții cu FC pare să depindă de vârstă, crescând în perioada adolescenței și variind între 6% și 48% de cazuri.

#### Sistemul digestiv

Ileusul meconial este o manifestare precoce a bolii (10-15% din cazuri), manifestat în perioada neonatală prin întârzierea eliminării meconiului (24-48 ore), sindrom abdominal acut, sindrom ocluziv grav, care, neidentificat timpuriu, va necesita tratament chirurgical.

Meconiul vâscos și aderent la pereții intestinali, caracteristic pentru FC, provoacă acumularea de mase mucofecale în ileonul distal cu distensie abdominală, vărsături cu conținut bilios, complicându-se cu perforație și peritonită meconială.

Sindromul de obstrucție intestinală distală, echivalent al ileusului meconial, se dezvoltă la copiii mai mari, acesta fiind prezentat prin dureri abdominale, crampe abdominale localizate în fosa dreaptă, palparea „maselor abdominale”, deseori fiind confundat cu diagnosticul de apendicită acută. Radiografiile abdominale prezintă anse intestinale dilatate cu nivele hidroaerice. Această obstrucție intestinală poate fi tratată conservativ prin evacuarea conținutului intestinal.

Peste 85% dintre copiii cu FC prezintă insuficiență pancreatică exocrină, care este factorul etiologic al sindroamelor de maldigestie și malabsorbție a proteinelor și lipidelor. Insuficiența pancreatică exocrină se exprimă clinic prin scaune frecvente, voluminoase, grăsoase (steatoree), cu miros fetid și eșecul creșterii în greutate în pofida unui aport alimentar suficient sau chiar crescut. Adăosul adecvat în greutate poate fi un obiectiv dificil de obținut la copiii cu FC, dar o creștere și dezvoltare normale sunt posibile în cazul tratamentului corect, inițiat cât mai precoce. Distensia abdomenului, dereglările de nutriție ale copilului cu reducerea masei musculare, edeme hipoproteinemice, deficit de vitamine liposolubile (vitamine A, E, D, K) și minerale care determină dezvoltarea rahitismului, osteoporozei, anemiei fierodeficitare și maturizarea întârziată sunt semne fizice clasice, care în prezent sunt rareori identificate datorită tratamentului de substituție cu

enzime pancreatice. Suplimentarea zilnică a vitaminelor liposolubile a făcut ca deficitul de vitamine A, E și K să fie rar, însă deficitul de vitamină D este o constatare relativ frecventă și, cu toate că rahitismul este rar, osteoporoza la pacienții mai mari și cu afectare pulmonară avansată este manifestare clasică. Deși mutațiile CFTR din clasele IV-VI sunt asociate cu prezervarea funcției pancreatice exocrine, pacienții cu aceste alele sunt predispuși la episoade de pancreatită acută, în special în perioada de adolescență.

Prolapsul rectal, istoric relativ frecvent, în prezent este mult mai rar ca rezultat al diagnosticului timpuriu și terapiei de substituție cu enzime pancreatice.

Sistemul hepatobiliar este afectat la circa 30% dintre pacienții cu FC, aceștia demonstrând semne clinice sau explorative (de laborator, imagistice) de sindrom colestatic, deși doar 5-7% din ei dezvoltă ciroză biliară simptomatică. Manifestările clinice pot include icter (inclusiv icterul neonatal prelungit), ascită, hipertensiune portală, hematemză din varicele esofagiene și dovezi de hipersplenism. Disfuncția hepatică apare independent de genotipul pacientului, dar este asociată cu ileusul meconial și insuficiența pancreatică exocrină.

#### *Diabetul zaharat asociat fibrozei chistice*

Insuficiența pancreatică endocrină la pacienții cu FC tinde să se dezvolte după al doilea deceniu de viață și este mai frecventă la pacienții cu antecedente familiale de diabet zaharat tip II. Diabetul zaharat asociat fibrozei chistice este insulinodependent, dar mecanismul de dezvoltare a acestuia este diferit față de cel din diabetul zaharat tip I. Substituția țesutului pancreatic cu țesut fibros și alterarea structurală a arhitectonicii pancreasului are ca rezultat distrucția insulelor Langerhans și dezvoltarea diabetului zaharat insulinodependent.

Hiperglicemia postprandială asociată sau nu cu pierdere ponderală, de regulă, este primul semn al acestei complicații. Hiperglicemia a jeun (pe nemâncate) și creșterea valorilor hemoglobinei A1c sunt manifestările ulterioare, care permit confirmarea diagnosticului. Cetoacidoza diabetică nu este caracteristică acestui tip de diabet, dar complicațiile vasculare sunt identificate la o distanță de circa 10 ani de la debutul hiperglicemiei.

#### *Tractul genitourinar*

Practic, toți bărbații cu FC sunt azoospermici (98%) datorită obstrucționării vaselor deferente, deși funcția sexuală nu este afectată. Rata fertilității feminine este diminuată, în special la femeile cu FC subnutrite sau o patologie pulmonară avansată. Sarcina, în general, este tolerată bine de femeile cu FC cu funcția pulmonară bună, dar poate accelera declinul acesteia și poate condiționa apariția intoleranței la glucoză.

Incontinența urinară asociată cu accesele severe de tuse apare la 18-47% dintre copiii și adolescenții cu FC.

#### *Glandele sudoripare*

Anomaliile sudoripare determină hiperconcentrația salină a transpirațiilor (gust sărat al sudorii, impregnarea pielii cu cristale de sare). Pierderea excesivă de sare prin transpirație predispune copiii mici la episoadele de epuizare a sării, mai ales în cazul temperaturii crescute a mediului, în episoadele de gastroenterită sau în sindromul febril. Acești copii pot prezenta alcaloză metabolică hipocloremică și hiponatriemică, stare cunoscută și ca sindrom pseudobarber.

#### **Diagnostic explorativ**

##### **Teste diagnostice**

*Testul sudorii*, realizat prin metoda de referință după Gibson și Cooke, este standardul de aur în confirmarea diagnosticului de FC. Testul permite aprecierea concentrației ionilor de clor în transpirat:

- valori pozitive:  $\geq 60$  mmol/l permit stabilirea diagnosticului de FC;
- valorile echivoce: 30-59 mmol/l sunt apreciate ca suspecte și necesită repetarea acestuia sau examinări suplimentare;
- valorile negative:  $\leq 29$  mmol/l exclud posibilitatea diagnosticului de FC.

*Testul genetic* este destinat analizei ADN-ului privind prezența uneia din posibilele mutații, ce cauzează dezvoltarea FC. Numărul de mutații cercetate este dependent de posibilitățile laboratorului. Testarea a circa 90 dintre cele mai frecvente mutații CFTR permite identificarea a peste 90% dintre persoane cu 2 alele CFTR. La momentul actual laboratoarele de referință au posibilitatea de a secvenția gena CFTR, studiind toate mutațiile genice posibile.

Studierea genotipului prin diagnosticul genetic molecular cu cercetarea mutațiilor genei CFTR este mai puțin importantă pentru confirmarea diagnosticului de FC; rolul major al acestuia constă în oferirea informației genetice pentru consultul genetic și diagnosticul prenatal în familiile cu copil bolnav.

Multe țări au implementat *screening-ul neonatal* pentru identificarea precoce, anterior de apariția unor semne clinice, a nou-născuților cu FC. Testul presupune evaluarea tripsinei serice imunoreactive în primele zile de viață, iar majorarea valorilor impune efectuarea testului sudorii. Sugarii cu testul *screening* pozitiv pot efectua testul sudorii doar pentru o vârstă gestațională corectată de 36 de săptămâni și cu o greutate mai mare de 2 kg.

*Testul de evaluare a diferenței de potențial nazal* măsoară activitatea canalului CFTR la nivelul mucoasei nazale. Valorile normale la acest test, precum și valorile caracteristice

pacienților cu FC sunt standardizate, fiind disponibile pentru toate componentele testului: măsuratori bazale, valori la blocarea secreției de sodiu și la stimularea secreției de cloruri. Deși testul are o precizie înaltă, fiind necesar în cazul valorilor echivoce ale testului sudorii, nu are utilizare practică largă din motivul costului ridicat, dar și necesitatea unui personal instruit.

*Ultrasonografia fetală* poate prezenta modificări pancreatice specifice și obstrucția ileală cu meconium sugestive pentru FC la făt către începutul celui de-al doilea trimestru de sarcină, dar această constatare nu este predictivă pentru apariția ileusului meconial la naștere.

*Funcția pancreatică.* Informație de cea mai mare valoare pentru aprecierea insuficienței exocrine pancreatice oferă evaluarea elastazei-1 în materiile fecale, care la 85% din pacienții cu FC este foarte redusă și permite programarea corectă a tratamentului de substituție cu enzime pancreatice. Examenul coprologic și colectarea probelor de scaun timp de 72 de ore pentru determinarea grăsimilor în prezent au pierdut din valoarea diagnostică a funcției pancreatice exocrine.

Diagnosticul precoce al *diabetului zaharat asociat FC* este realizat prin evaluarea anuală a testului de toleranță orală la glucoză (TTOG) pentru pacienții care au depășit vârsta de 10 ani. TTOG poate fi indicat la copii mici în cazul suspiciunii clinice de diabet zaharat asociat FC.

*Screening-ul diabetului zaharat asociat FC* prin aprecierea nivelului glicemiei a jeun și a nivelului de hemoglobină glicozilată nu este suficient de sensibil.

*Radiografia pulmonară* pune în evidență hiperinflația pulmonară, care apare precoce și adesea este însoțită de îngroșarea peribronșică nespecifică. Îngroșarea pereților bronșici și „dopurile” de mucus și deformarea desenului bronșic în „fagure de miere” sugerează prezența bronșiectaziilor, care, de obicei, apar primar în lobul superior al plămânului drept. La etape mai avansate sau în episoadele de exacerbare pulmonară pot fi decelate densități nodulare, sectoare de atelectazie, limfadenopatie hilară și infiltrate confluențe. În leziunile pulmonare marcate se remarcă o hiperinflație impresionantă cu deprimarea diafragmului, deformarea în carenă a sternului și cardiomegalie din contul dilatării inimii drepte. În etapele finale ale bolii bronșiectaziile sunt extinse și remarcabile cu dezvoltarea chisturilor cu nivele de mucus. Este recomandată efectuarea anuală a radiografiei pulmonare la pacienții cu FC.

*Tomografia computerizată (TC)* a cutiei toracice poate detecta hiperinflația heterogenă și îngroșarea pereților bronșici, bronhiile obstruate cu mucus și bronșiectazii precoce. Anomaliile la TC sunt frecvent identificate la o vârstă fragedă, chiar și la copiii asimptomatici cu funcție pulmonară normală.

*Radiografia sinusurilor paranazale* denotă opacifierea completă a sinusurilor și, deseori, lipsa dezvoltării sinusului frontal. TC a sinusurilor paranazale poate oferi o rezoluție mai bună a modificărilor sinusului, dacă aceste informații sunt necesare clinic.

*Testarea funcției pulmonare* la sugari și copiii mici cu FC care nu sunt complianți la spirometrie poate fi realizată prin aprecierea *indicalui de clearance pulmonar*, care reflectă gradul de omogenitate a ventilației plămânului și este măsurat prin tehnica spălărilor multiple (*multiple breath washout*) cu amestec de gaze (N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>). În prezent testul este utilizat în principal pentru cercetare, dar având în vedere ușurința și aplicabilitatea sa, poate fi adoptat ca instrument de monitorizare standard a funcției pulmonare în viitor.

Spirometria este metoda de elecție pentru aprecierea funcției pulmonare la copiii mai mari de 4-6 ani. Volumul expirator forțat în 1 secundă (FEV<sub>1</sub>) este măsurarea care corelează cel mai bine cu prognosticul declinului funcției pulmonare și prezintă o scădere progresivă treptată în medie cu 2-3% pe an pe durata copilăriei. Totodată, există tendința de ameliorare constantă a FEV<sub>1</sub> la pacienții cu FC în ultimele câteva decenii, datorită monitorizării sistematice și abordării holistice. Astfel, circa 75% din copiii cu FC au o funcție pulmonară normală sau aproape normală către vârsta de 18 ani. Progresarea leziunilor pulmonare poate determina reducerea volumului rezidual, a capacității reziduale funcționale și, drept rezultat, scăderea valorii forței vitale forțate (FVC). Modificările restrictive, caracterizate prin scăderea capacității pulmonare totale și a capacității vitale, corelează cu gradul de extindere a fibrozei pulmonare și sunt o constatare tardivă. Efectuarea sistematică a spirometriei, la fiecare 3 luni, în cadrul vizitelor la centrele specializate, este importantă pentru a evalua gradul de progresie a leziunilor pulmonare și pentru intervenția timpurie în identificarea exacerbării respiratorii.

#### *Studii microbiologice*

Cele mai frecvente organisme identificate la copii mici cu FC sunt *H. influenza* și *S. aureus*. *Ps. aeruginosa* poate fi achiziționat timpuriu, dar incidența acestuia crește după vârsta de 5 ani. Odată ce *Ps. aeruginosa* dezvoltă un fenotip mucoid (coloniile se acoperă la suprafață cu biofilm), este extrem de dificil de eradicat din căile respiratorii.

O gamă largă de alte microorganisme sunt frecvent decelate în culturile din secrețiile bronșice ale pacienților cu FC, în special în afectarea pulmonară avansată; ele includ o varietate de tulpini Gram-negative, inclusiv complexul *Burkholderia cepacia*, care poate fi asociat cu un declin fulminant al funcției pulmonare (sindromul cepacia); *Stenotrophomonas maltophilia* și *Achromobacter xylosoxidans*; fungi, în special *Aspergillus fumigatus*, implicat în dezvoltarea aspergilozei

bronhopulmonare alergice; și specii de micobacterii nontuberculoase, în special complexul *Mycobacterium avium* și *Mycobacterium abscessus*.

### Tratamentul

#### Îngrijiri generale

Pacientul cu FC trebuie monitorizat în centru specializat de către o echipă de medici multidisciplinară cu cunoștințe în domeniul FC (pneumolog, gastrolog, endocrinolog, asistentă medicală, chinetoterapeut, bacteriolog, psiholog, asistent social și dietetician), care să contribuie la elaborarea unui program amplu de îngrijiri și tratamente zilnice. Eforturile inițiale după stabilirea diagnosticului trebuie să fie orientate spre inițierea tratamentului pentru a preveni leziunile

pulmonare la sugarii mici sau încetini progresarea acestora în cazul copiilor mai mari, întreținerea sau remediarea statutului nutrițional și educarea pacientului și a părinților acestuia, inclusiv în aspectul prevenirii colonizării căilor respiratorii cu germeni patologici. Evaluările sistematice trebuie programate la fiecare 1-3 luni, în funcție de vârsta copilului la momentul diagnosticului, deoarece multe aspecte ale FC necesită o monitorizare minuțioasă. La fiecare vizită la centru specializat trebuie obținut istoricul maladiei în perioada precedentă, o examinare clinică generală, prelevarea secrețiilor bronșice pentru examenul bacteriologic și testarea funcției pulmonare la copii mai mari de 4-6 ani.

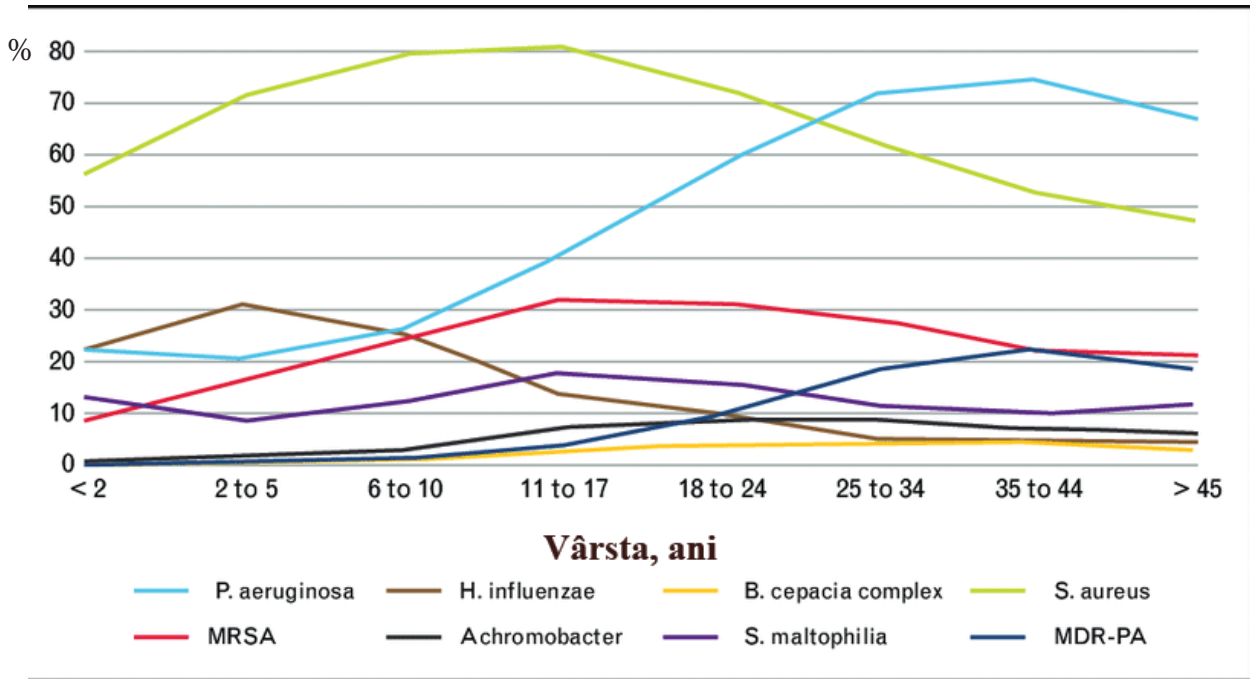


Fig. 18. Frecvența identificării germeilor patologici în secrețiile bronșice în corelație cu vârsta pacienților cu FC.

Standardizarea practicilor și monitorizarea centralizată în condiții de ambulator a pacienților cu FC a condus la creșterea speranței la viață și la rezultate bune pe termen lung.

#### Terapia afectării pulmonare

Obiectivul tratamentului leziunilor pulmonare este de a elimina secrețiile vâscoase din căile respiratorii și de a controla infecția respiratorie.

#### Tratamentul inhalator

Dezoxiribonucleaza (rhDNaza) umană recombinată I sau alfa-dornaza (2,5 mg) scindează enzimatic ADN-ul extracelular eliberat de neutrofile, se administrează prin nebulizare în doză unică zilnică și ameliorează funcția pulmonară, scade numărul de exacerbări pulmonare.

Soluția salină hipertonică (7%), nebulizată de 2 ori pe zi, acționează ca un agent hiperosmolar, atrage apa în căile respiratorii și rehidratează mucusul și stratul de lichid periciliar, ceea ce duce la ameliorarea clearance-ului mucociliar.

#### Chinetoterapia respiratorie

Chinetoterapia respiratorie este vitală pentru pacienții cu FC, deoarece acumularea secrețiilor în căile respiratorii mici precede cu mult debutul simptomelor de afectare pulmonară. Chinetoterapia activă și pasivă (*clapping*, tapotament toracic, tuse provocată, tuse asistată, drenaj postural, gimnastică respiratorie, tehnici PEP, ciclul respirator activ) este indicată într-un program zilnic individual de 2-4 ori pe zi, în funcție de gravitatea leziunilor pulmonare și de obicei

este mai frecventă în perioada exacerbărilor acute. Metodele de oscilație cu frecvență înaltă a peretelui toracic (de tip vestă) pot fi utilizate de la cele mai mici vârste, datorită comodității lor; la fel, este disponibilă o varietate de dispozitive oscilatorii cu presiune expiratorie pozitivă (Acapella, masca PEP, flutter).

#### *Tratamentul antibacterian*

Remediile antibacteriene sunt elementul principal al terapiei menite să controleze evoluția infecției pulmonare și să întârzie progresarea leziunilor pulmonare.

Tratamentul antibacterian este realizat ținut în dependență de sensibilitatea germenilor ce colonizează arborele bronșic al copilului cu FC, frecvența exacerbărilor pulmonare, valorile obținute la testarea funcției pulmonare și variază de la cure intermitente cu un antibiotic sau asociere de preparate antibacteriene la tratament aproape continuu cu antibiotice. Dozele remediilor antibacteriene sunt adesea de 2-3 ori mai înalte comparativ cu cele recomandate copiilor fără FC, iar durata curei de tratament în episoadele de exacerbări este de cel puțin 14 zile. Indicarea tratamentului antibacterian per os sau intravenos va fi ghidată de severitatea exacerbării pulmonare. Astfel, tratamentul pentru exacerbările ușoare și moderate poate fi realizat în condiții ambulatorii cu remedii per os, iar exacerbările severe sau lipsa răspunsului terapeutic la preparatul antibacterian per os impun necesitatea tratamentului intravenos în condiții de staționar.

Tratamentul de elecție al exacerbării provocate de infecția cu *S. aureus* este amoxicilina protejată cu acid clavulanic, de preferință administrat per os.

Exacerbările ușoare și moderate în cazul infecțiilor cronice cu *Ps. aeruginosa* pot fi tratate în condiții de ambulator, unica opțiune fiind ciprofloxacina, care poate fi administrată și la copiii cu FC mai mici de 12 ani.

Antibioticoterapia intravenoasă pentru infecția cronică cu *Ps. aeruginosa* se realizează cu 2 preparate antimicrobiene conform sensibilității germenilor identificați la examenul bacteriologic al sputei pentru a preveni dezvoltarea antibioretistenței, dar de preferință se asociază un aminoglicozid (gentamicina, ampicacina, tobramicina) cu cefalosporine de generația III-IV (ceftazidim, cefoperazon).

**NB!** Nu sunt indicate curele intravenoase sistematice cu o durată de 14 zile, o dată la 3-4 luni pentru pacienții asimptomatici cu infecție cronică cu *Ps. aeruginosa*, întrucât spitalizările frecvente și neargumentate cresc riscul colonizării căilor respiratorii cu germeni nozocomiali polirezistenți.

Antibioticele administrate inhalator (tobramicina, colistimetat de sodiu, aztreonam, ampicacina liposomală, levofloxacina liposomală) sunt indicate pentru tratamentul zilnic, de lungă durată al colonizării cu *Ps. aeruginosa* la pacienții cu FC.

Utilizarea macrolidelor în cazul pacienților cu infecție cronică cu *Ps. aeruginosa* în regim alternativ (3 ori/săptămână) pe termen lung poate fi benefică în reducerea frecvenței exacerbărilor și a numărului de spitalizări, dar, totodată, poate crește rezistența microorganismelor față de remediile antibacteriene și spori riscul achiziției micobacteriei nontuberculoase.

Antibiotiterapia are importanță vitală pentru pacienții cu FC, dar are efecte limitate în lipsa chinetoterapiei respiratorii zilnice.

*Tratamentul bronhodilatator* este indicat în cazul testului pozitiv cu  $\beta_2$ -agonist cu acțiune de scurtă durată (salbutamol, fenoterol). Reversibilitatea bronșică poate să apară la copii cu CF asociat cu astm bronșic sau cu aspergiloză bronhopulmonară alegică.

*Tratamentul antiinflamator* (corticosteroidi, antiinflamatoare nonsteroidiene) are indicații foarte restrânse în FC.

Corticosteroidii sistemici sunt indicați pentru tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice în combinație cu un preparat antifungic (itraconazol, voriconazol) sau în astmul sever asociat, care sunt relativ rar identificate la copiii cu CF.

**NB!** Tratamentul corticosteroid sistemic prelungit al bolii pulmonare CF are un efect foarte modest în reducerea declinului funcției pulmonare, dar determină efecte secundare majore, fapt pentru care nu este recomandat.

Utilizarea corticosteroidilor inhalatori este contradictorie, întrucât dovezile cu privire la eficacitate sunt slabe, cu excepția cazului în care pacientul cu FC are asociat astmul bronșic.

Ibuprofenul, administrat cronic în doze mari ajustate pentru a atinge o concentrație serică maximă, este asociat cu încetinirea progresiei maladiei, în special la pacienții mai tineri cu leziuni pulmonare ușoare. Cu toate acestea, efectele secundare ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene au determinat excluderea acestora din recomandările contemporane.

#### *Terapia nutrițională*

Circa 90% dintre pacienții cu CF prezintă insuficiență pancreatică exocrină moderată sau severă, fapt care determină o digestie și absorbție inadecvate a grăsimilor și proteinelor în intestinul subțire. Acești pacienți necesită ajustarea aportului energetic, terapia de substituție cu enzime pancreatice și suplimentarea vitaminelor liposolubile.

Majoritatea copiilor cu CF au necesități calorice sporite cu circa 50% comparativ cu copiii sănătoși. Creșterea adecvată în greutate în primii ani de viață are o importanță vitală datorită existenței unei corelații directe cu funcția pulmonară la

vârsta mai mare, dar și din motivul că dereglările nutriționale precoce se asociază cu o creștere deficitară ulterioară.

Infecția pulmonară netratată corespunzător crește metabolismul și scade pofta de mâncare și trebuie luată în considerare atunci când eforturile de ameliorare a creșterii în greutate nu au succes.

#### *Terapia de substituție cu enzime pancreatice*

Sindromul de malabsorbție este un contribuitor important la carențele nutriționale, de aceea este importantă asigurarea că dozele și modul de administrare a enzimelor pancreatice sunt adecvate.

Este recomandată utilizarea în terapia de substituție cu enzime pancreatice a preparatelor sub formă de minimicrosfere gastro-rezistente în doze de până la 2 500 Un/kg pentru o alimentație sau 2000-3000 Un lipază pentru 1 g de grăsimi ingerate.

Unii copii pot necesita terapie cu inhibitori ai pompei de protoni pentru a corecta pH-ul acid în duoden, care se datorează lipsei de secreții exocrine pancreatice; neutralizarea pH-ului duodenal permite activarea minimicrosferelor de enzime.

În cazul eșecului stabilizării sau câștigului în greutate, în pofida unui management corect, este recomandată alimentația nocturnă prin intermediul tubului nazogastric sau prin gastrostomă.

*Suplimentele de vitamine liposolubile (A, D, E, K) și minerale* trebuie administrate zilnic, deoarece insuficiența pancreatică determină și malabsorbția acestora.

Suplimentarea cu sare este, de asemenea, necesară în special în cazul temperaturii ridicate a mediului, în sindromul febril și cel de deshidratare sau în efortul fizic.

#### *Terapia cu modulatori CFTR*

Terapia cu modulatori CFTR este concepută pentru a corecta proteina defectuoasă produsă de gena mutantă CFTR. Deoarece mutațiile din diferite clase provoacă defecte ale proteinei prin mecanisme proprii, medicamentele care au fost dezvoltate până la moment sunt eficiente doar pentru mutații specifice.

În prezent există patru modulatori CFTR pentru persoanele cu anumite mutații CFTR:

- ivacaftor
- lumacaftor / ivacaftor
- tezacaftor / ivacaftor
- elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor.

Ivacaftor este primul tratament care și-a dovedit eficacitatea în studii clinice și a determinat creșterea activității proteinei CFTR, determinând ameliorarea FEV1, IMC și a calității vieții pacienților cu FC. Acesta a fost aprobat în ianuarie 2012. Medicamentul se adresează mutației G551D care

apare în 5% dintre cazurile de FC. Ivacaftor crește fluxul de ioni prin canalul de clor activat de la suprafața celulară și este considerat un potențator CFTR.

Lumacaftor, elexacaftor și tezacaftor sunt molecule care „corectează” proteina CFTR, astfel încât aceasta să ajungă la locul corespunzător de pe suprafața membranei celulare.

Lumacaftor / ivacaftor este o terapie combinată, care este aprobată pentru persoanele cu două copii ale mutației F508del.

Tezacaftor, un alt corector, acționează în mod similar lumacaftorului, diferența dintre corectori fiind următoarea: combinația tezacaftor / ivacaftor are mai puține efecte secundare.

Cel mai nou modulator CFTR, combinație triplă elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor are un efect mai înalt comparativ cu alte modulatori, fiind aprobat pentru persoanele care au cel puțin o copie a mutației F508del.

Mai mulți modulatori CFTR sunt la etape de dezvoltare și testare pentru a corecta defectul proteic specific altor mutații CFTR.

#### **Prognosticul**

Prognosticul FC este rezervat, fiind o maladie cu evoluție cronică progresivă și potențial letală. Actualmente predomină evoluția stabilă în circumstanțe favorabile: diagnostic precoce, monitorizare sistematică, terapia de substituție cu enzime pancreatice eficiente, utilizarea remediilor antibacteriene în controlul infecțiilor pulmonare, chinetoterapia respiratorie. Datele din literatură indică o supraviețuire cumulativă medie de peste 40 de ani.

Copiii cu FC nu trebuie restricționați în activitățile lor. Astfel, pacienții cu FC ajung să absolve instituții de învățământ mediu și superior, majoritatea adulților cu FC dunt angajați în câmpul de muncă și un număr tot mai mare se căsătoresc.

Tranziția monitorizării de la centrele de îngrijire pediatrică la cele pentru adulți este un obiectiv important și necesită o abordare complexă, de comun a specialiștilor pediatri și din medicina internă.

Odată cu creșterea duratei de viață a pacienților cu FC au apărut circumstanțe noi ce trebuie abordate, și anume aspectele psihosociale, inclusiv probleme de dependență-independență, relații de la egalitate, sexualitate, reproducere, abuz de substanțe, planificare educațională și vocațională, costurile îngrijirilor medicale până la alte sarcini financiare și anxietate privind sănătatea și prognosticul. Problemele de anxietate și depresie sunt predominante, ca în orice altă boală cronică, având un impact important asupra calității vieții și a autoderminării bolii.

Beneficiind de sprijinul medical și psihosocial adecvat, realizarea unei vieți adulte independente și productive este un obiectiv realist pentru multe persoane cu FC.

## DISCHINEZIA CILIARĂ PRIMARĂ (SINDROMUL CILILOR IMOTILI, SINDROMUL KARTAGENER)

**Definiție.** Dischinezia ciliară primară (PCD) este o afecțiune ereditară cu transmitere preponderent autozomal-recesivă, determinată de defecte specifice în ultrastructura cililor, asociate cu deficiența de motilitate ciliară și *clearance* mucociliar.

### Noțiuni generale

Până în prezent, tulburările de motilitate ciliară au fost slab studiate la copii, iar majoritatea strategiilor terapeutice utilizate sunt derivate din protocoalele managementului fibrozei chistice. Diagnosticul precoce este important pentru păstrarea funcției pulmonare, a calității vieții și a speranței

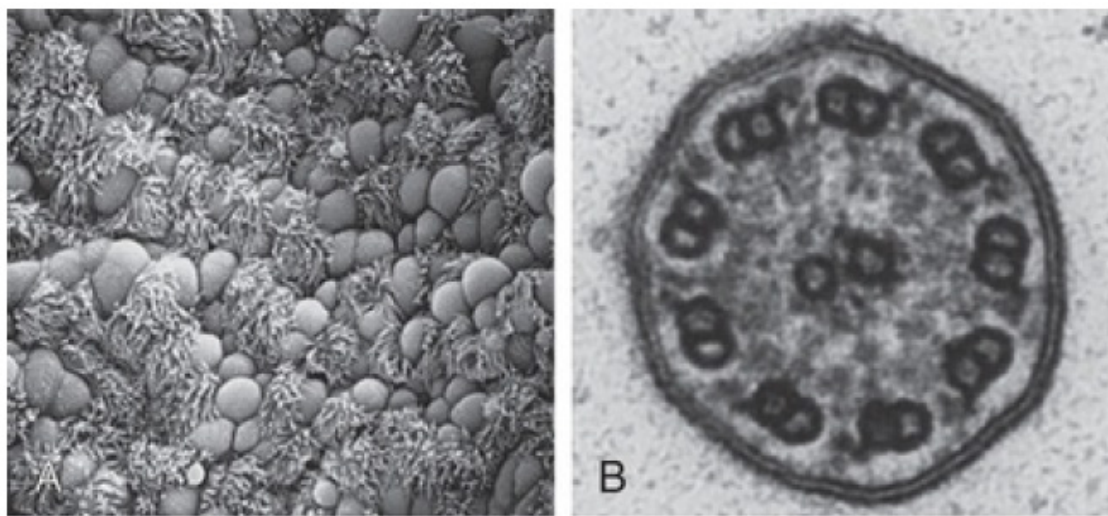
de viață în această maladie și, prin urmare, este nevoie de o conștientizare diagnostică înaltă și tratament bazat pe dovezi.

Disfuncția ciliară este, de asemenea, implicată într-un spectru mai larg de boli, cum ar fi bolile polichistice ale ficatului și rinichilor, atrezie biliară și anomalii ale sistemului nervos central, inclusiv retinopatie și hidrocefalie.

**Frecvența** estimată a PCD este de 1 caz la 12 000-20 000 de nou-născuți vii, dar prevalența sa la copii cu infecții respiratorii repetate a fost estimată la circa 5%.

### Ultrastructura și funcția cililor

Corpul uman are trei tipuri de cili: cili motili, cili primari (senzoriali) și cili nodali. Epiteliul respirator în nazofaringe, urechea medie, sinusurile paranazale și căile respiratorii mai mari sunt căptușite de un epitelium columnar pseudostratificat ciliar, esențial pentru *clearance*-ul mucociliar. O celulă epitelială ciliară matură are aproximativ 200 de cili motili uniformi, organele asemănătoare firului de păr care mișcă lichide, mucusul și particulele inhalate. Cilii motorii sunt orientați anatomic și funcțional în aceeași direcție, mișcându-se sincron.



**Fig. 19.** Microscopie electronică a (A) epitelului căilor respiratorii, care prezintă celule ciliate și neciliate și (B) un cil motor normal.

Fiecare cil are o structură complexă, specializată, compusă din sute de proteine. Cilii conțin doi microtubuli amplasați central, iar periferic se află nouă grupe de microtubuli pereche (dupleți) conectați la membrana plasmatică prin spițe radiare, ceea ce duce la aranjamentul caracteristic „9+2” văzut pe secțiunile transversale ale cililor la microscopia electronică. Acest aranjament al microtubulilor „9+2” este numit axoneme. De la fiecare dublet periferic pornesc unidirecțional brațele de dineină, conectându-l cu dubletele învecinate. Menținerea formei cililor este asigurată de punțile de nexină, o proteină elastică, ce conectează dubletele periferice

alăturate. Baza cililor este ancorată în celulă printr-un corpuscul central, iar de la suprafața celulelor apicale cilii se extind în lumenul căilor respiratorii. Cilii sunt delimitați de o membrană simplă de natură lipido-proteică.

Mișcarea ondulatorie coordonată a cililor are funcții importante în propulsarea unidirecțională, spre exterior, a fluidului, iar orice perturbare în mișcarea corectă și orchestrată a cililor poate duce la dezvoltarea maladiilor.

Cilii primari (senzoriali) nu au microtubul central și brațele de dineină, creând astfel un aranjament „9+0”, fapt care determină imotilitatea acestora. Inițial aceste structuri erau



considerate nefuncționale, dar cilii primari sunt organele de semnalizare a stimulilor din mediul extracelular. Sunt mecanoreceptori, chimio-senzori și osmosenzori și pot detecta modificările luminii, temperaturii și gravitației. Defectele

(ciliopatii) determină un șir de afecțiuni pediatrice, cum ar rinichii polichistici, sindromul Bardet-Biedl, sindromul Meckel-Gruber, sindromul Joubert, sindromul Alström, sindromul Ellis-van Creveld și distrofia toracică Jeune.

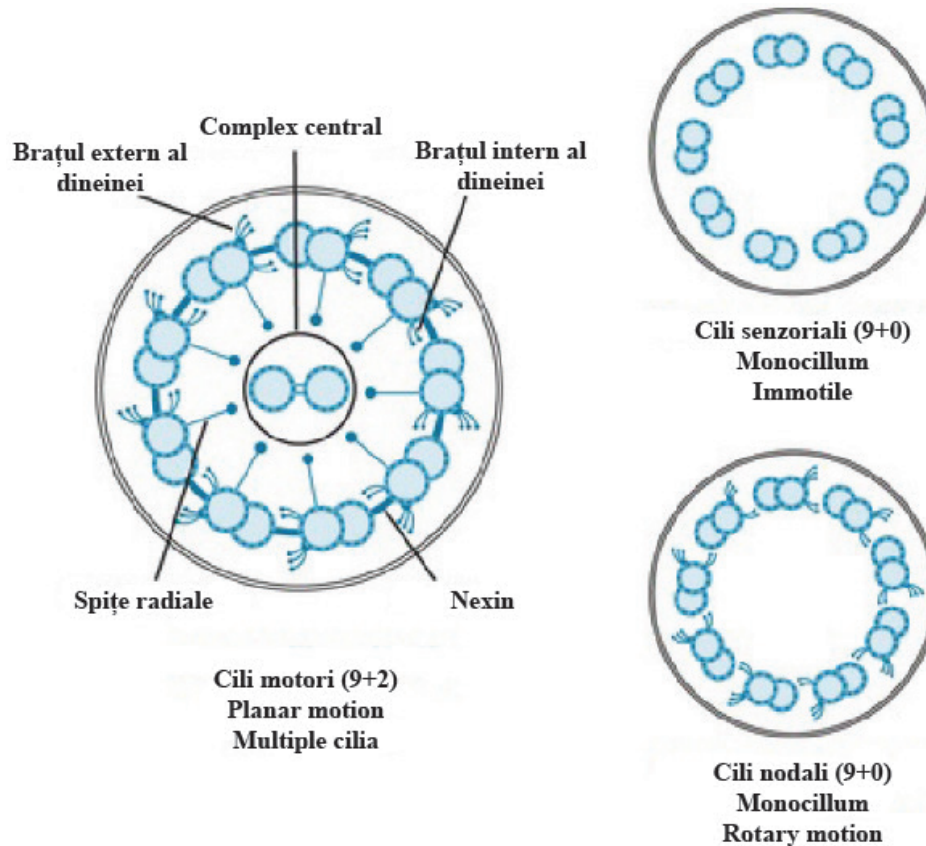


Fig. 20. Imagine schematică care prezintă cele 3 tipuri de cili normali.

Cel de-al treilea tip de cili există doar într-o scurtă perioadă de dezvoltare embrionară. Cilii nodali au un aranjament de microtubuli „9+0” similar cu cel al cililor primari, dar prezintă o mișcare rotațională, rezultând în fluxul stâng al fluidului extracelular care stabilește latura corpului. Defectele cililor nodali au ca rezultat anomalii de poziționare a organelor, cum ar fi *situs inversus totalis*, *situs ambiguus* și heterotaxie asociate cu boli cardiace congenitale, asplenie și polisplenie.

#### Aspecte genetice

PCD, de obicei, are modelul autozomal-recesiv de transmitere, deși au fost raportate cazuri de moștenire X-lincată. PCD este o afecțiune genetic heterogenă, care implică mai multe gene. Mutații în oricare din proteinele implicate în asamblarea, structura sau funcția ciliară pot, teoretic, provoca dezvoltarea maladiei. Mutațiile din 40 de gene diferite au fost asociate cu PCD, inclusiv cele care codifică proteinele integrale ale brațului exterior al dineinei: DNAH5, DNAH1, DNAI1, DNAL1, DNAI2, TXNDC3, CCDC114,

CCDC151, ARMC4 și TTC25; complexul reglator al dineinei și componentele nexinei: CCDC39, CCDC40 și GAS8; și proteinele radiale și corpusculul central: RSPH1, RSPH3, RSPH4A, RSPH9, HYDIN și DNAJB13. Mutațiile genelor care codifică mai multe proteine citoplasmice, care nu fac parte din axonemul ciliar, au fost, de asemenea, identificate și au rol în asamblarea cililor sau transportul proteinelor, inclusiv: HEATR2, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, CCDC103, LRRC6, DYX1C1, SPAG1, ZMYND10; și o secvență deschisă cadru de citire C21orf59.

Nu toți pacienții cu PCD au identificat genotipul bolii.

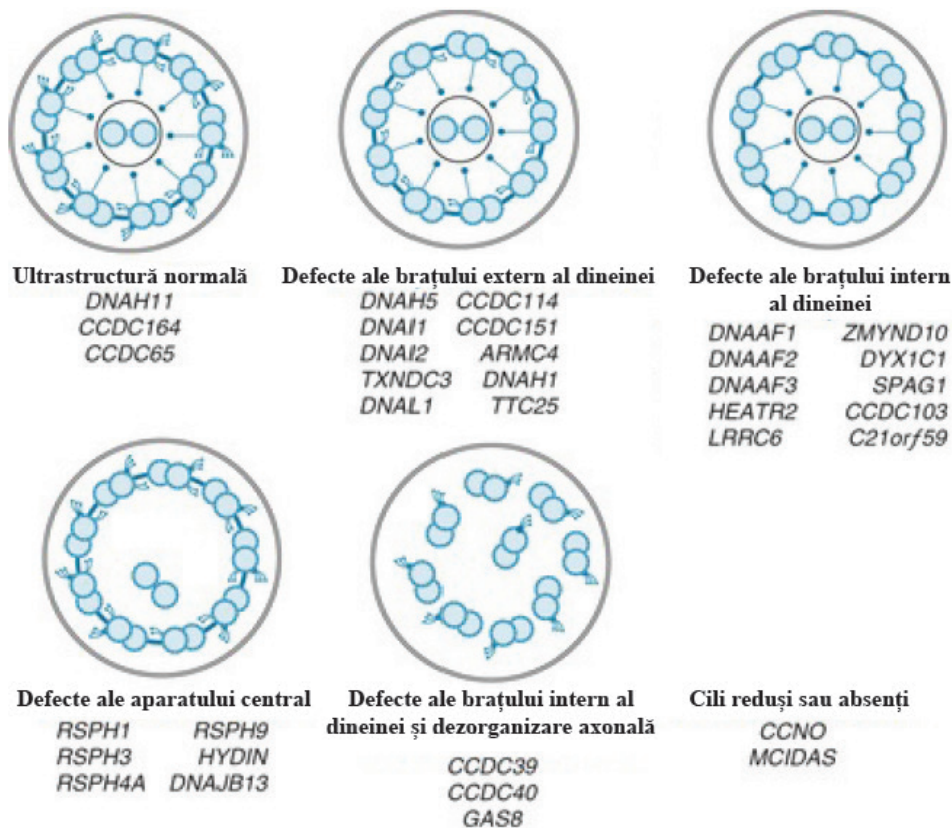
A fost identificată corelația genotip-fenotip în PCD. Mutațiile proteinelor complexe de reglare a nexin-dineinei determină anomalii ultrastructurale inconsistente, caracterizate prin absența brațelor interioare de dineină în toate axonemele și deplasarea spițelor radiale și dezorganizarea microtubulară doar în unii cili. Mutațiile bialelice din CCDC39 sau CCDC40 s-au tradus în leziuni pulmonare mai severe, iar

mutațiile în gena *RSPH1* au prezentat un fenotip cu afectare respiratorie ușoară.

#### Tabloul clinic

PCD are câteva trăsături clinice distinctive. Sindromul de detresă respiratorie neonatală este o constatare frecventă în PCD, iar majoritatea nou-născuților afectați dezvoltă dispnee, tahipnee și atelectazii ale lobului superior și mijlociu identificate pe imaginile radiografiei toracice. Asocierea

tulburărilor respiratorii la nou-născuți cu PCD a fost subestimată, deseori fiind stabilit un diagnostic eronat de tahipnee tranzitorie a nou-născutului sau pneumonie. În primul an de viață pacienții cu PCD deseori necesită suport de oxigen timp de câteva săptămâni pentru a corija detresa respiratorie. Diagnosticul de PCD este foarte probabil la sugarii cu sindrom de detresă respiratorie asociat cu anomalii de situs al organelor interne.



**Fig. 21.** Clasificarea genelor mutante în PCD în baza descoperirilor ultrastructurale.

Tusea cronică productivă (umedă) care nu își schimbă caracterul pe parcursul anului și debutează în perioada sugarii este o caracteristică aproape universală a PCD.

Culturile bacteriene de spută sau lavaj bronhoalveolar denotă frecvent germeni precum *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Infecția persistentă a căilor respiratorii și inflamația duc la dezvoltarea bronșiectaziilor, de la vârsta mică. Hipocratisul digital este un semn al bolii pulmonare de lungă durată.

Congestia nazală persistentă este frecventă, prezentându-se, de obicei, la începutul copilăriei, cu variații sezoniere neimportante. Majoritatea pacienților descriu drenarea

nazală mucopurulentă cronică. Clearance-ul inadecvat al mucoasei duce la dezvoltarea sinuzitei cronice și polipozei nazale.

Afectarea urechii medii, cu severitate diferită a semnelor clinice, apare practic la toți copiii cu PCD, iar în final evoluează spre pierderea conductivă a auzului și necesită plasarea tubului de miringotomie, care adesea este complicat de otoree intractabilă. Modificările specifice ale urechii mijlocii pot fi cele mai utile în distingerea PCD de fibroza chistică sau alte cauze ale patologiei pulmonare cronice.

Defectele de lateralitate stânga-dreapta (de exemplu, *situs inversus totalis*) se regăsesc la jumătate dintre copiii cu PCD. Cili nodali afuncionali în perioada embrionară determină orientarea toracoabdominală aleatorie. Aproximativ

25% dintre pacienții care au *situs inversus totalis* au PCD; prin urmare, *situs inversus totalis* nu poate fi criteriu de confirmare a diagnosticului. Alte defecte de lateralitate, precum heterotaxia, sunt de asemenea asociate cu PCD și pot coexista cu defecte cardiace congenitale, asplenie sau polisplenie.

Majoritatea bărbaților cu PCD au spermatozoizi dismotili, deoarece ultrastructura flagelară și ciliară este similară. Infertilitatea masculină este tipică. Deși femeile păstrează fertilitatea, aceasta poate fi alterată datorită disfuncției ciliare în trompele uterine.

Ependimul ventriculelor creierului este captușit de epiteliu ciliat, care are funcție importantă în drenarea lichidului cefalorahidian prin ventriculele și apeductul Sylvius. Anomaliile ciliare la nivelul creierului explică prezența hidrocefaliei neonatale la copiii cu PCD. Astfel, identificarea ultrasonografică a ventriculomegaliei fetale asociată cu *situs inversus totalis* a fost propusă ca marker prenatal de diagnostic al PCD.

Retinita pigmentoasă X-linkată asociată cu infecții respiratorii recurente a fost raportată la pacienții cu mutații ale genelor RPGR. Proteinele de transport intraflagelare sunt esențiale pentru asamblarea fotoreceptorului și, atunci când sunt afectate de mutații, duc la apoptoza epiteliului pigmentar retinian.

#### Diagnosticul

Diagnosticul de PCD trebuie suspectat la copiii cu simptome recurente sau cronice ale căilor respiratorii superioare și inferioare, care debutează precoce în primul an de viață și confirmat prin identificarea defectelor ultrastructurale ale cililor, deși această abordare este responsabilă de multitudinea de cazuri nediagnosticate. Diagnosticul trebuie suspectat în primul an de viață la nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie fără cauze vizibile, tuse productivă (umedă) care se menține pe tot parcursul primului an de viață, rinosinuzită persistentă și defecte de lateralitate stânga-dreapta.

**Tabelul 26. Noi criterii de diagnostic al PCD în conformitate cu vârsta.**

<b>Nou-născuți (0-1 lună)</b>
<i>Situs inversus totalis</i> și tulburări respiratorii neonatale inexplicabile (sindrom de detresă respiratorie neonatală*), plus cel puțin una dintre următoarele:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnosticul ultrastructurii ciliare la microscopie electronică</li> <li>• identificarea a 2 mutații în o genă asociată PCD</li> </ul>
<b>Copii cu vârsta de 1-5 ani</b>
2 sau mai multe criterii clinice majore de PCD (sindrom de detresă respiratorie neonatală*, tuse umedă zilnică, congestie nazală persistentă, defect de lateralitate), plus cel puțin una dintre următoarele (evaluarea oxidului nitric nazal nu este inclusă în această grupă de vârstă, deoarece nu este încă testat suficient):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnosticul ultrastructurii ciliare la microscopie electronică</li> <li>• identificarea a 2 mutații în o genă asociată PCD</li> <li>• anomalii persistente și diagnostice ale undei ciliare vizualizate la videomicroscopia de mare viteză, în mai multe examinări</li> </ul>
<b>Copii cu vârsta de 5-18 ani și adulți</b>
2 sau mai multe criterii clinice majore de PCD (sindrom de detresă respiratorie neonatală*, tuse umedă zilnică, bronșiectazii, congestie nazală persistentă, defect de lateralitate), plus cel puțin una dintre următoarele:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oxid nitric nazal în timpul platoului &lt; 77 nL/min., două teste la un interval de 2 luni (de exclus FC)</li> <li>• diagnosticul ultrastructurii ciliare la microscopie electronică</li> <li>• identificarea a 2 mutații în o genă asociată PCD</li> </ul>

\* la nou-născuți la termen.

*Microscopia electronică* este standardul de aur pentru evaluarea defectelor structurale ale cililor. Aceste defecte ultrastructurale se găsesc la nivelul cililor din căile respiratorii superioare și inferioare, în trompele uterine, precum și în flagelul spermatozoizilor. Biopsia epiteliului nazal sau periajul endobronhial poate oferi o probă adecvată pentru cercetare. Identificarea unui defect discret, consistent, în orice aspect al structurii ciliare, cu caracteristici fenotipice concurente este suficientă pentru a confirma diagnosticul de PCD.

Constatăriile microscopiei electronice în dischinezia ciliară primară pot fi următoarele:

- a) defectele brațului dineinei
  - absența totală sau parțială a brațelor externe de dineină,
  - absența totală sau parțială a brațelor interne și externe de dineină,
  - absența totală sau parțială a brațelor interne de dineină (rar)
- b) defecte ale spițelor radiare
  - absența totală a spițelor radiale
  - absența capetelor radiale
- c) defecte de transpoziție microtubulară
  - defect al brațului intern de dineină cu dereglare microtubulară (în unele axoneme)
  - lipsa cu transpunere dublă exterioară
- d) altele
  - agenezie centrală microtubulară
  - aplazie ciliară sau număr redus de cili
  - ultrastructură normală

Examenul ultrastructural al cililor ca test diagnostic pentru PCD are anumite limitări. În primul rând, absența defectelor axonemale nu exclude PCD; circa 30% din pacienții cu PCD au ultrastructură ciliară normală.

*Testele calitative pentru evaluarea funcției ciliare* utilizate pentru identificarea PCD (aprecierea frecvenței bățăilor cililor și inspecția cililor) nu sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul. Imaginarea digitală de mare rezoluție, de mare viteză, a mișcării ciliare în mai multe planuri permite analiza cuprinzătoare a bățăilor ciliale, identificând concomitent că anumite patternuri de băței sunt asociate cu defecte ultrastructurale specifice.

Colorarea imunofluorescentă a proteinelor ciliare este o metodă mai nouă promițătoare, având avantaje față de microscopia electronică.

O altă metodă contemporană de diagnostic este evaluarea nivelului oxidului nitric nazal, care la pacienții PCD este redus. Deoarece măsurătorile de oxid nitric nazal sunt relativ ușor de efectuat și neinvazive, această metodă este propusă ca test *screening* pentru PCD, cu condiția să fie exclusă fibroza

chistică. Pentru moment fezabilitatea testului la copiii mai mici de 5 ani nu este stabilită.

PCD este o maladie extrem de heterogenă datorită numărului mare de proteine implicate în structura și funcționarea cililor. Progresele recente în tehnicile de secvențiere a genelor au dus la identificarea unui număr tot mai mare de gene asociate PCD. Astfel, în peste 70% din cazuri cunoscute cu PCD au identificate ambele mutații responsabile de dezvoltarea maladiei, iar testarea genetică a devenit un instrument de diagnostic important pentru PCD.

*Studiile imagistice* denotă o implicare extinsă a sinusurilor paranazale. Radiografia cutiei toracice demonstrează frecvent hiperinflație pulmonară bilaterală, infiltrate peribronhiale și atelectazie lobară. Tomografia computerizată decelează frecvent bronșiectazii, implicând primar lobul mijlociu sau lingula anatomică dreaptă, chiar și la copiii mici. *Situs inversus totalis* la un copil care prezintă simptome cronice ale tractului respirator este foarte sugestiv pentru PCD, dar această configurație apare la doar jumătate din pacienții cu PCD. Testele funcției pulmonare la etapele inițiale pot fi normale, dar pe măsură ce boala progresează apar modificări obstructive ale căilor respiratorii cu scăderea debitelor expiratorii și creșterea volumului rezidual. Răspunsul la bronhodilatatoare este variabil.

### Tratament

Similar tuturor bolilor respiratorii cronice, scopul terapiei în PCD este ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare normale, pe cât posibil, prin identificarea precoce și tratamentul prompt al complicațiilor. Nu există studii randomizate ale tratamentului pacienților cu PCD și, în consecință, toate recomandările de tratament sunt extrapolate din ghidurile de FC. Cu toate acestea, FC are o fiziopatologie diferită și, prin urmare, răspunsul la tratament poate fi foarte diferit. Multe dintre tratamentele aplicate pacienților cu PCD sunt similare cu cele utilizate în alte boli pulmonare supurative cronice. Astfel, strategiile de ameliorare a *clearance*-ului mucociliar sunt esențiale pentru terapia pacienților cu PCD, iar tehnicile de eliberare a secrețiilor bronșice stagnante în căile respiratorii, precum sunt drenajul postural, percuția oscilatorie externă, dispozitive PEP sau alte tehnici trebuie instituite zilnic. Gimnastica respiratorie poate ameliora eliberarea căilor respiratorii la pacienții cu PCD și trebuie încurajată.

Deoarece funcția ciliară este afectată, tusea devine un mecanism critic pentru *clearance*-ul mucoasei și nu trebuie suprimate. Tratamentul inhalator mucolitic (soluție hipertonică 7%, alfa-dormaza) este bine documentat în îngrijirile complexe ale fibrozei chistice, însă doar câteva rapoarte de caz au sugerat o ameliorare a funcției pulmonare la pacienții cu PCD după tratamentul inhalator.

Remedii antibacteriene orale sunt recomandate la primul semn de agravare a simptomelor respiratorii sau deteriorarea funcției pulmonare. Selectarea antibioticului trebuie realizată în examenul bacteriologic al secrețiilor bronșice și al sensibilității germenului identificat. Nu există date privind prioritatea antibioticelor intravenoase în PCD. În mod empiric, când lipsește efectul terapeutic la remediile antibiotice orale se va recurge la terapia intravenoasă. Totodată, nu există dovezi pentru recomandarea utilizării antibioticelor orale profilactice la toți pacienții cu PCD, deși acest lucru este utilizat în unele centre cu precauție la pacienții cu PCD care au bronșiectazii extinse sau exacerbări frecvente.

Imunizările împotriva tusei convulsive, gripei și *Str. pneumoniae* sunt importante în protocoalele de îngrijire a pacienților cu PCD. Măsurile preventive suplimentare includ evitarea fumului de țigară și a altor substanțe iritante pentru căile respiratorii.

Deși agoniștii  $\beta$ -adrenergici cresc frecvența bătăilor cardiace în celulele epiteliale normale, date care să demonstreze ameliorarea funcției cililor dischinetici nu există. Mai mult decât atât, acestea nu asigură neapărat bronhodilatarea la pacienții cu PCD.

Tratamentul otitei medii cronice la pacienții cu PCD este controversat. Tuburile de miringotomie sunt plasate frecvent la copiii afectați, dar nu sunt lipsite de complicații, deoarece pot duce la otoree cronică mucoasă, timpanoscleroză și perforație permanentă a membranei. Tuburile de miringotomie nu au îmbunătățit acuitatea auzului.

Rinita cronică și sinuzita sunt manifestări clinice frecvente ale PCD, dar tratament eficient pentru moment nu a fost identificat. Deseori pacienții sunt tratați cu lavaj nazal și/sau sinusal paranasal și agenți antimicrobieni sistemici, care pot spori riscul dezvoltării organismelor polirezistente. Când simptomele nazale sunt severe sau refractare la managementul medical, chirurgia endoscopică a sinusurilor poate

fi utilizată pentru a promova drenajul sau livrarea locală a medicamentelor, dar beneficiul poate fi de scurtă durată.

### Prognosticul

Deși implicarea căilor respiratorii superioare este precoce în PCD, manifestările clinice ale afectării tractului respirator inferior progresează odată cu vârsta, constituind principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu PCD. Se consideră că progresarea leziunilor pulmonare poate fi încetinită în cazul diagnosticului precoce și al terapiei corecte. Astfel, programul de monitorizare recomandat copiilor cu PCD include:

- spirometria sistematică pentru monitorizarea funcției pulmonare,
- imagistica cutiei toracice,
- examinarea bacteriologică a sputei pentru identificarea germenilor implicați în episoadele de exacerbare.

Pacienții cu PCD, de regulă, au o reducere mai lentă a funcției pulmonare comparativ cu cei cu fibroză chistică, iar prognosticul și supraviețuirea pe termen lung sunt mai bune. Mulți pacienți cu PCD au o durată de viață normală sau aproape normală, în timp ce alții pot experimenta bronșiectazii progresive și deteriorare respiratorie la o vârstă tânără.

## DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ

### Definiție

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o boală pulmonară cronică a copilului, care apare la nou-născuții prematuri sub 32 de săptămâni de gestație și care au necesitat oxigen timp de 28 de zile postnatal.

În prezent definiția este extinsă la DBP ușoară, moderată sau severă în baza necesităților de suplimentare a fracției inspirate de oxigen ( $FiO_2$ ) și respirației asistate la anumite intervale de timp.

**Tabel 27. Definiția DBP: criterii de diagnostic.**

Caracteristic pentru toate DBP	Caracteristici suplimentare pentru DBP ușoară	Caracteristici suplimentare pentru DBP moderată	Caracteristici suplimentare pentru DBP severă
< 32 săptămâni de vârstă gestațională la naștere Necesitate de oxigen timp de cel puțin 28 de zile	respirație spontană independentă la 36 săptămâni vârstă gestațională corectată sau la momentul externării, eveniment care este primar	suplimentarea < 30% a fracției inspirate de oxigen la 36 săptămâni vârstă gestațională corectată sau la momentul externării, eveniment care este primar	suplimentarea > 30% a fracției inspirate de oxigen la 36 săptămâni vârstă gestațională corectată sau la momentul externării, eveniment care este primar

>32 săptămâni de vârstă gestațională la naștere Necesitate de oxigen timp de cel puțin 28 de zile	respirație spontană independentă la 56 săptămâni vârstă gestațională corectată sau la momentul externării, eveniment care este primar	suplimentarea < 30% a fracției inspirate de oxigen la 56 săptămâni vârstă gestațională corectată sau la momentul externării, eveniment care este primar	suplimentarea > 30% a fracției inspirate de oxigen la 56 săptămâni vârstă gestațională corectată sau la momentul externării, eveniment care este primar
--	---	---	---

### Frecvența DBP

Extrapolarea datelor din studiile publicate denotă o incidență globală BPD de 10-89% (10-73% în Europa, 18-89% în America de Nord, 18-82% în Asia și 30-62% în Oceania). Variația mare a cifrelor raportate reflectă diferențe interstudiale în criteriile de diagnostic.

SUA raportează anual aproximativ 10 000-15 000 de cazuri noi de DBP.

### Anatomie patologică

La nou-născuții cu prematuritate extremă (vârstă gestațională < 28 săptămâni) cu DBP sunt perturbate fazele caniculară tardivă și saculară ale dezvoltării pulmonare, modificări încadrate în DBP „nouă”. La acești pacienți sunt constatate următoarele modificări patologice:

- reducerea septării și hipoplazia alveolară, cu o reducere a suprafeței disponibile pentru schimbul de gaze;
- anomalii ale dezvoltării vaselor pulmonare cu distribuție anormală a capilarelor alveolare și îngroșarea stratului muscular al arteriolelor pulmonare, ceea ce duce la o creștere a rezistenței pulmonare;
- hipertrofia țesutului elastic și îngroșarea interstițiului, care compromit septarea și dezvoltarea capilară.

### Fiziopatologia

Fenotipul clinic al pacientului DBP este rezultatul final al unui proces multifactorial complex, în care diferiți factori pre- și postnatali compromit dezvoltarea normală în plămânul imatur.

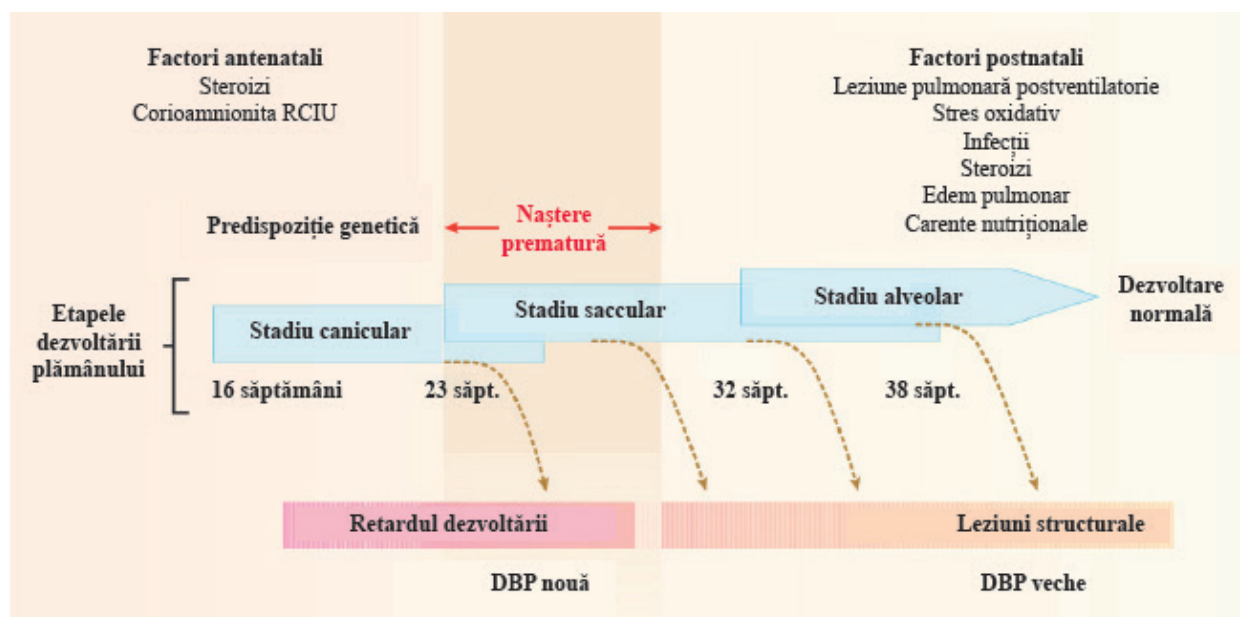


Fig. 22. Etapele dezvoltării plămânului, factori potențial dăunători și tipuri de leziuni pulmonare.

Momentul specific și durata expunerilor influențează modelul afectării pulmonare. Astfel, rata identificării BPD la sugarii ventilați mecanic este invers proporțională cu vârsta gestațională și greutatea la naștere, ceea ce susține ipoteza că dezvoltarea incompletă a plămânilor sau acțiunea factorului negativ în timpul unei perioade critice în maturizarea pulmonară contribuie la dezvoltarea BPD. Alți factori de risc

care contribuie la dezvoltarea DBP includ vârsta gestațională mică, greutatea scăzută la naștere, barotrauma pulmonară postventilatorie, expunerea la hiperoxie (toxicitatea oxigenului), inflamația pulmonară și infecțiile pre- și postnatale, carențe nutriționale, precum și potențialele gene modificatoare și factorii epigenetici.

DBP se caracterizează prin hipoplazie alveolară, adesea cu o disfuncție concomitentă a căilor respiratorii mici și o vascularizare pulmonară anormală.

#### *Traumatismul mecanic*

DBP apare aproape exclusiv la sugarii prematuri care au fost ventilați cu presiune pozitivă, fapt care sugerează că supradistensia pulmonară mecanică și extensia alveolară au un rol esențial în patogenia maladiei. Ventilația mecanică pulmonară inefficientă la naștere determină necesitatea suportului ventilator. Plămânul prematur, de regulă, este dificil de ventilat din cauza deficitului de surfactant cu reducerea complianței și menținerea capacității reziduale funcționale. Totodată, deficitul de surfactant contribuie suplimentar la extinderea neuniformă a plămânului cu zone de supradistensie focală și de atelectazii. Presiunea pozitivă și excesul de volum furnizate prin ventilație asistată pot provoca injurii ale plămânului imatur prin hiperinflația suplimentară a alveolelor, cauzând leziuni celulare, inflamație și generarea speciilor de oxigen reactiv (ROS), amplificând astfel anomaliile preexistente asociate cu inflamația prenatală.

#### *Toxicitatea oxigenului*

Hiperoxia, la rândul ei, poate genera specii reactive de oxigen și declanșa cascada inflamatorie, inclusiv dezvoltarea alveolară compromisă și remodelarea vasculară pulmonară. Inclusiv expunerile scurte la concentrații mari de oxigen pot duce la schimbări morfologice și funcționale pe termen lung în plămâni.

#### *Infecția și inflamația*

Corioamnionita reprezintă inflamația membranelor fetale, fiind cauzată de obicei, de o infecție ascendentă. O perioadă îndelungată i-a fost imputat rolul determinant în dezvoltarea DBP. În prezent dovezile în ceea ce privește implicarea corioamnionitei și a inflamației prenatale în dezvoltarea DBP sunt controversate, concluzionând că sepsisul neonatal, dar nu corioamnionita, este un indicator puternic al bolii pulmonare cronice.

Mai puține controverse există cu privire la acțiunea inflamației postnatale sau a infecției nosocomiale în ceea ce privește riscul de apariție a BPD.

#### *Restricția creșterii intrauterine*

Nou-născuții prematuri cu greutate mică pentru vârstă gestațională la naștere sau cu retard de creștere intrauterină (RCIU) prezintă un risc dublu crescut de DBP, cu o rată de mortalitate neonatală mai înaltă. În plus, corelația între greutatea la naștere și vârsta gestațională este un predictor important al hipertensiunii pulmonare asociate cu BPD. Nou-născuții cu prematuritate extremă prezintă un risc suplimentar pentru eșecul creșterii în perioada postnatală, fapt care suplimentar sporește riscul de dezvoltare a DBP. Factorul

protector pentru prematurii extremi în dezvoltarea DBP este alimentația naturală.

#### *Factorii genetici*

DBP rezultă din expunerea cumulativă la factorii pre- și postnatale, în prezent este demonstrat rolul factorilor ereditari.

#### **Tablou clinic**

Examenul clinic al sistemului pulmonar poate decela semne variate în funcție de severitatea bolii. Deși unii pacienți pot respira confortabil în perioadele de stare de bine, aceștia pot avea o deteriorare semnificativă când sunt bolnavi din cauza scăderii rezervei pulmonare, secundară hipoplaziei alveolare și a afectării bronhiolilor. Copiii cu DBP pot manifesta tahipnee, dispnee cu retracții toracice și mișcări de piston ale capului, în funcție de gravitatea bolii. La etapele inițiale, mulți pacienți prezintă un tablou pulmonar stetoacustic dominat de crepitații intense difuze, dar și în perioadele fără infecții pulmonare pot fi notate crepitații fine și raluri sibilante.

Copiii cu DBP moderată-severă necesită sprijin respirator pentru a realiza un schimb de gaze adecvat. Oxigenul suplimentar poate fi necesar pentru a menține un nivel acceptabil al saturației periferice de oxigen și deseori este necesar pentru a reduce lupta respiratorie.

Aspirația de disfație și / sau reflux gastroesofagian (GERD) poate compromite starea pulmonară. Riscul de aspirație crește în perioadele de infecții respiratorii din cauza accentuării tahipneei și a obstrucției bronșice.

Alte comorbidități rezultate din nașterea prematură care complică gestionarea DBP sunt: obstrucția fixă și funcțională a căilor respiratorii superioare, leziuni ale SNC cu control anormal al respirației și hipotonus muscular, risc crescut de aspirație, dismotilitate gastrointestinală, hipertensiune arterială sistemică și eșecul creșterii. Sugarii cu DBP severă au dificultăți în obținerea unui statut nutrițional adecvat, din cauza pierderilor energetice crescute pentru a menține rata înaltă a metabolismului respirator și/sau hipoxiei cronice.

Exacerbarea pulmonară la un copil cu DBP, de obicei, este declanșată de infecțiile virale. Alți factori de risc frecvent implicați în exacerbările pulmonare pot include schimbările meteorologice, expunerea la fumul de țigară, frecventarea colectivităților și sindromul de aspirație recurentă. Examenul clinic al sugarului cu DBP în perioada de exacerbare poate decela tahipnee și dispnee marcate, crepitații și wheezing auscultativ, care fie apar ca semne noi, fie se accentuează comparativ cu perioada anterioară. Hipertensiunea pulmonară poate progresa pe fundalul exacerbării pulmonare frecvente.

DBP este o maladie cronică ce persistă după externarea din staționar, iar sugarii afectați prezintă rate de respitalizare foarte înalte, în special în primul an de viață. Modificările

pulmonare obstructive pot persista și la vârsta de adult cu posibilitatea de progresare spre emfizem.

Sugarii cu DBP au risc crescut de sechele cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială pulmonară, cord pulmonar și hipertensiune arterială sistemică, dar și deficiențe semnificative în creștere neurodezvoltare.

#### **Metode preventive și managementul DBP**

Tratamentul este orientat spre reducerea luptei respiratorii și normalizarea schimbului de gaze, pentru a asigura o creștere și dezvoltare optimă a copilului.

Următoarele intervenții sunt utilizate pentru a ameliora prognosticul și/sau a reduce riscul de DBP la sugarii prematuri, în special la cei cu prematuritate extremă (< 28 săptămâni):

- terapia antenatală cu glucocorticoizi,
- strategii ventilatorii de protecție care reduc la minimum barotrauma sau volutrauma la sugarii care necesită sprijin respirator,

- alimentația naturală,
- cafeina,
- aport restricționat de lichide,
- supliment de vitamina A.

Sugarii prematuri care sunt dependenți de suportul ventilator la o săptămână după naștere prezintă un risc sporit de dezvoltare a DBP severe. Ca urmare, managementul acestor pacienți poate include măsuri preventive mai agresive, inclusiv:

- terapia postnatală cu glucocorticoizi,
- terapie cu diuretice.

**Măsurile ineficiente sau neprobate, care nu sunt recomandate, includ:**

- inhalarea oxidului de azot (iNO) sau asocierea NO cu surfactant,
- administrarea tardivă a surfactantului,
- administrarea de superoxid-dismutază,
- administrarea acidului docosahexaenoic,
- administrarea de rutină a B<sub>2</sub>-agoniștilor cu acțiune de scurtă durată,
- administrarea pentoxifilinei,
- utilizarea acetilcisteinei,
- utilizarea cromolinului,
- administrarea de seleniu și vitamina E,
- utilizarea de rutină a terapiei cu glucocorticoizi postnatal.

#### *Glucocorticoizii*

Terapia antenatală cu glucocorticoizi este recomandată oricărei femei însărcinate între săptămânile de gestație 23 și 34 care prezintă risc de naștere prematură în următoarele șapte zile. Glucocorticoizii administrați în această perioadă scad

riscul apariției sindromului de detresă respiratorie neonatală, hemoragiei intraventriculare și scad rata mortalității datorită reducerii necesarului de oxigen și ventilație mecanică, care sunt factori de risc pentru DBP. Cu toate acestea, terapia antenatală cu glucocorticoizi nu a scăzut incidența DBP, deoarece rata crescută de supraviețuire asociată utilizării lor duce la supraviețuirea mai multor sugari cu risc de DBP.

Terapia postnatală cu glucocorticoizi nu este recomandată de rutină, în ciuda capacității lor de a reduce rata de BPD la vârsta gestaționată corectată de 36 de săptămâni. Această recomandare este argumentată de prevalarea efectelor adverse cunoscute pe termen scurt și lung ale acestor preparate în tratarea paraliziei cerebrale, asupra efectului terapeutic scontat.

Corticosteroizi în doze mici sunt indicați nou-născuților prematuri cu risc înalt de DBP (vârsta gestațională < 28 săptămâni) care rămân dependenți de ventilația mecanică și/sau au o necesitate de suplimentare a fracției inspirate de oxigen > 50% la vârsta de 3-4 săptămâni postnatal. De obicei, la acești pacienți există cel puțin o încercare de extubare eșuată.

Nu există dovezi certe, conform cărora glucocorticoizii inhalatorii previn dezvoltarea DBP la sugarii prematuri din grupul de risc și există un motiv de îngrijorare pentru mortalitatea crescută asociată cu terapia inhalatorie. Ca urmare, ghidurile internaționale nu recomandă glucocorticoizi inhalatori la sugarii prematuri cu risc pentru a preveni DBP.

#### *Surfactantul*

Terapia cu surfactant exogen administrat în primele 30-60 de minute de viață este eficientă în prevenirea și tratamentul sindromului de detresă respiratorie neonatală, fapt care reduce necesarul de oxigen și ventilație mecanică (factori de risc pentru DBP). Totuși, similar terapiei cu glucocorticoizi antenatali, surfactantul nu a redus incidența DBP din cauza ratei de supraviețuire crescută a sugarilor cu greutate foarte mică la naștere, care prezintă risc de apariție a DBP.

#### *Managementul lichidelor*

Se recomandă restricționarea aportului de lichide după prima săptămână de viață la 140 ml/kg/zi pentru a menține un echilibru neutru sau ușor negativ. Cu toate acestea, starea de hidratare a nou-născutului trebuie monitorizată sistematic, pentru a evita deshidratarea sau suprahidratarea, deoarece necesarul de lichide variază mult la sugarii prematuri în dependență de starea acestora.

#### *Terapia cu diuretice*

Terapia cu diuretice în menținerea unui echilibru hidric neutru sau negativ pentru a preveni BPD este controversată. Terapia de probă cu un remediu diuretic (furosemid 2 mg/kg/zi) este inițiată la sugarii dependenți de ventilația mecanică, cu alterarea cronică moderat-severă a funcției pulmonare



și este continuată dacă se observă o ameliorare clinică și reducerea necesității de suport ventilator. Tratamentul cu diuretice necesită monitorizarea continuă și frecventă a electroliților serici, cu corecția acestora la necesitate (administrarea clorurii de potasiu).

#### *Strategii de ventilație de protecție a plămânilor*

Ventilația mecanică a fost o intervenție salvatoare în îngrijirile nou-născuților prematuri cu risc de detresă respiratorie neonatală. Cu toate acestea, ventilația mecanică provoacă leziuni tisulare și inflamație la nivelul plămânului din cauza volutraumei, care contribuie la DBP. Pentru a reduce sau a evita trauma mecanică, în speranța reducerii DBP, menținând în același timp saturația de oxigen ( $SpO_2$ ) între 90 și 95%, au fost elaborate următoarele strategii de protecție:

- presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP),
- ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă (NIV),
- ventilație mecanică limitată în volum,
- ventilație mecanică cu frecvență înaltă.

În cazul sugarilor intubați este încurajată tentativa unei extubări precoce, pentru a reduce leziunile pulmonare induse de ventilator, indiferent de necesitatea reintubării sau de durata perioadei de ventilație.

#### *Cafeina*

Inițierea precoce a tratamentului cu cafeină este corelată cu o incidență mai scăzută a DBP, precum și un necesar redus de suport respirator. Doza de încărcare este de 20 mg/kg de citrat de cafeină (echivalentul a 10 mg/kg de cafeină) administrată intravenos sau per os, urmată la 24 de ore de doza de întreținere de 5-10 mg/kg per doză de citrat de cafeină (echivalentul a 2,5-5 mg/kg de cafeină).

#### *Vitamina A*

Deficitul de vitamina A poate contribui la apariția DBP. Cu toate acestea, datele cu privire la faptul dacă suplimentarea cu vitamina A reduce sau nu incidența DBP sunt contradictorii. Vitamina A este administrată nou-născuților cu prematuritate extremă, care necesită suport ventilator în primele 24 de ore de la naștere, sub formă de injecție intramusculară în doză de 5000 UI de trei ori pe săptămână timp de patru săptămâni.

#### **Suportul nutrițional**

Aportul de lichide la nou-născuții prematuri cu risc de DBP este restricționat, pentru a preveni DBP, dar acest fapt poate contribui la pierdere ponderală și deshidratare. Suportul nutrițional în această perioadă trebuie să compenseze pierderile energetice condiționate de restricția de lichide. Sugarii care dezvoltă DBP necesită un aport caloric sporit cu 20-40% față de necesitățile obișnuite de vârstă. Alimentul de elecție pentru nou-născuții cu risc de DBP este laptele matern.

Prevenirea infecțiilor respiratorii virale, spălarea frecventă a mâinilor de către îngrijitori (în special înainte de a se ocupa de copil) au o importanță vitală pentru o evoluție favorabilă a DBP. Imunoprofilaxia contra virusului sincițial respirator trebuie luată în considerare pe baza gravității leziunilor pulmonare, a vârstei gestaționale a copilului și a vârstei actuale. Un alt factor de mediu care poate agrava simptomele respiratorii este expunerea la fumul de tutun.

#### **Prognosticul**

Prognosticul pentru nou-născuții cu DBP este în general bun, deși prezența DBP poate duce la o spitalizare mai îndelungată comparativ cu nou-născuții prematuri fără DBP. Mulți copii prezintă un fenotip asemănător astmului bronșic în timpul copilăriei timpurii, caracterizat prin episoade de wheezing sau tuse declanșate de infecții ale tractului respirator superior, efort, alergeni etc. În unele cazuri episoadele de bronhoobstrucție acută pot persista până la vârsta adultă. Chiar și pacienții asimptomatici cu antecedente de DBP pot demonstra reducerea ușoară a indicilor spirometriei.

## **INSUFICIENȚA RESPIRATORIE**

#### **Definiții**

Insuficiența respiratorie este o condiție patologică definită prin alterarea schimburilor gazoase pulmonare, prin scăderea oxigenării sângelui venos, prin scăderea eliminării dioxidului de carbon sau ambele, însoțită de modificarea presiunii parțiale a gazelor sangvine respiratorii.

Din punct de vedere funcțional, insuficiența respiratorie este definită ca incapacitatea sistemului respirator de a satisface cerințele metabolice ale țesuturilor.

Insuficiența respiratorie acută descrie orice alterare în oxigenare sau ventilație, în care presiunea arterială a oxigenului ( $PaO_2$ ) scade sub 60 mmHg (hipoxemie acută), presiunea bioxidului de carbon crește peste 50 mmHg (hipercarbie acută, hipercapnie) sau ambele și pH-ul scade sub nivelul 7,35. Pentru copiii cu insuficiență respiratorie cronică, hipercarbia acută poate fi diagnosticată printr-o creștere a  $PCO_2$  cu 20 mmHg mai sus de nivelul inițial.

**Incidența** insuficienței respiratorii în pediatrie este invers proporțională cu vârsta copiilor. Două treimi din cazurile de insuficiență respiratorie la copii revin perioadei de sugar, iar o jumătate din ele sunt în vârsta neonatală, rezultând din complicații ale prematurității și/sau ale proceselor de adaptare la viața extrauterină.

#### **Factorii predispozați**

Sugarii și copiii mici prezintă un risc înalt de complicare a mai multor maladii (pulmonare, cardiace, metabolice, neurologice și altele) cu insuficiență respiratorie. Particularitățile

de vârstă ale organelor sistemului respirator la copii determină o incidență importantă crescută a insuficienței respiratorii. Astfel, la sugari și copiii mici căile respiratorii extratoracice au un diametru mic, zona subglotică fiind regiunea cea mai îngustă. Orice proces inflamator poate determina îngustarea lumenului căilor respiratorii, care va condiționa efortul respirator sporit. Totodată, copiii de vârstă fragedă au un număr redus de alveole, calibrul redus al căilor respiratorii intratoracice, cu suport cartilaginos imatur și ventilație colaterală subdezvoltată, predispunând sugarii la atelectazie. Un alt factor favorizant important care contribuie la progresarea rapidă spre insuficiență respiratorie este numărul redus de fibre musculare de tip I în mușchii respiratori, în special în diafragmă, la sugari, fapt care argumentează volumul și rezerva musculară reduse la nivelul tractului respirator. În aceeași ordine de idei, peretele toracic al copilului mic este mai compliant decât la adulți, din cauza predominării structurilor cartilagiinoase, fapt care compromite expansiunea toracică și poate duce la

implicarea musculaturii accesorii cu patternuri paradoxale de respirație. Imaturitatea centrului respirator predispune copilul la aritmie respiratorie cu episoade de bradipnee, apnee sau tahipnee. Toți acești factori au ca rezultat o cerere metabolică mult crescută, iar în caz de anumite condiții patologice determină sporirea efortului respirator și fatigabilitatea precoce.

#### Etiologia

Realizarea actului de respirație necesită activitatea sincronă a sistemelor respirator, nervos, cardiovascular și musculo-scheletal. O multitudine de afecțiuni poate duce la insuficiență respiratorie. În funcție de localizarea leziunii primare, cauzele insuficienței respiratorii pot fi clasificate ca tulburări pulmonare, afectare mecanică a ventilației, obstrucția căilor respiratorii, eșecul sistemului nervos central de a controla respirația și incapacitatea de a asigura necesarul sporit de oxigen al țesuturilor. În scop didactic, mecanismele fiziopatologice care determină insuficiența respiratorie au la bază eșecul oxigenării (hipoxie) și eșecul ventilației (hipercarbie).

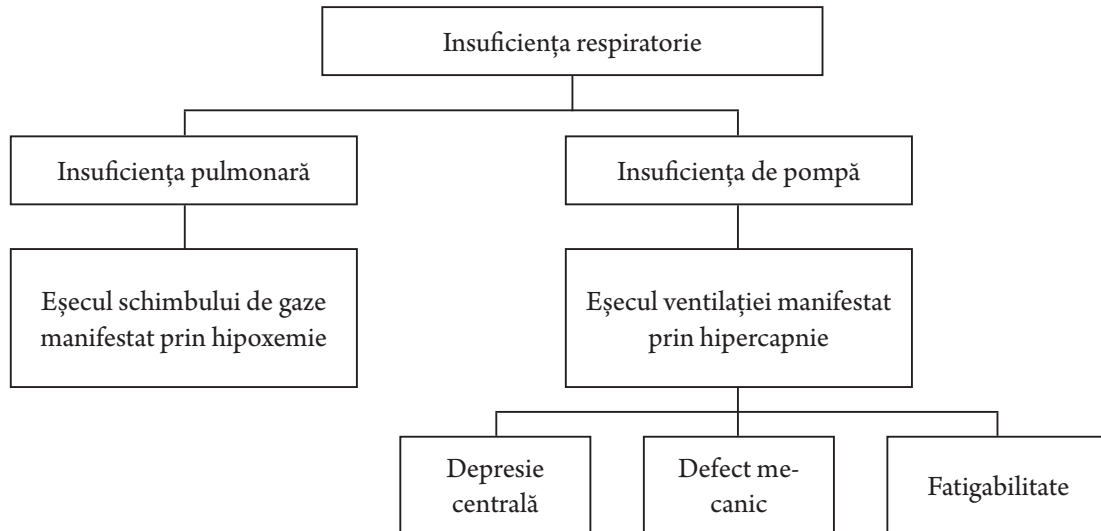
**Tabelul 28. Cauzele insuficienței respiratorii la copii.**

Patologia pulmonară	Pneumonie
	Bronșiolită
	Astm bronșic sever
	Sindrom de aspirație recurentă sau cronică
	Edem pulmonar
	Fibroza chistică
Obstrucția căilor respiratorii	Crupul
	Traheita
	Laringotraheobronhomalacia
	Malformații vasculare (inel vascular, sling pulmonar, arcul aortic drept persistent)
	Stenoza subglotică, inel traheal complet
Eșecul ventilației (pompei pulmonare)	Tulburări pulmonare restrictive
	Anomalii ale peretelui toracic: congenitale sau traumatice
	Tulburări neuromusculare (paralizie a nervului frenic, miopatii, distrofii musculare)
	Leziuni diafragmatice (paralizie, hernie diafragmatică congenitală)
Ineficiența controlului centrului respirator	Leziuni ale creierului (traumatice, tumori)
	Infecții ale sistemului nervos central (ventilație mecanică controlată) sau encefalopatii hipoxice
	Supradozaj medicamentos sau efecte adverse
	Tulburări congenitale (leucomalacia) sau genetice (sindrom de hipoventilație congenitală)
Incapacitatea asigurării necesităților metabolice crescute	Șoc septic

**Fiziopatologie**

În funcție de gazele al căror schimb este afectat, insuficiența respiratorie poate fi:

1. *insuficiență respiratorie hipercapnică (tip I)*, care se dezvoltă în insuficiența de pompă respiratorie (insuficiență parțială),
2. *insuficiență respiratorie hipoxemică (tip II)*, care este rezultatul insuficienței pulmonare (insuficiență globală).



**Fig. 23.** Tipurile de insuficiență respiratorie.

În insuficiența respiratorie hipoxemică, neuniformitatea raportului ventilație/perfuzie (V/Q) duce la scăderea PaO<sub>2</sub> sub 60 mmHg cu un PaCO<sub>2</sub> normal sau scăzut.

În insuficiența respiratorie hipercapnică, neuniformitatea raportului ventilație/perfuzie (V/Q) duce la creșterea PaCO<sub>2</sub> peste 50 mmHg.

**Tabelul 29. Clasificarea insuficienței respiratorii în funcție de gazele sanguine alterate.**

Parțială (tip I) sau insuficiență de pompă	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	Hipoxemie
	PaCO <sub>2</sub> < 45 mmHg	normo/hipocapnie
Globală (tip II) sau insuficiență pulmonară	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	Hipoxemie
	PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg	Hipercapnie

Mecanismele fiziopatologice care duc la insuficiență respiratorie implică în principal neuniformitatea raportului V/Q (frecvent) și deteriorarea difuziei de oxigen la nivelul membranei alveolare-capilare (rar).

**Neuniformitatea raportului V/Q**

Raportul V/Q definește relația dintre ventilația alveolară și irigarea alveolei în cadrul unității pulmonare. În timpul schimbului de gaze, perfuzia și ventilația tind către un caracter uniform între ele (V/Q = 1). Cu toate acestea, ambele nu se potrivesc perfect, chiar și în plămâni sănătoși. În timpul ventilației alveolare, unele unități capilare sunt subirigate, în timp ce altele sunt suprairigate. În mod similar, în timpul perfuziei, unele unități alveolare sunt subventilate, în timp ce

altele sunt supraventilate. Astfel, variațiile normale ale raportului V/Q constituie 0,8-1.

Neuniformitatea raportului V/Q contribuie cel mai frecvent la insuficiența respiratorie.

Un raport V/Q crescut (V/Q > 1) se constată când alveolele sunt bine ventilate, dar nu sunt bine perfuzate (irigate). Raportul V/Q crescut acționează ca un spațiu mort. Cauze posibile ale raportului V/Q crescut sunt: emfizem pulmonar, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, ventilație mecanică controlată.

Un raport V/Q scăzut este atestat când unitățile alveolare sunt perfuzate bine, dar nu sunt bine ventilate. Raportul V/Q scăzut acționează ca un șunt. Cauze posibile ale raportului V/Q scăzut sunt: patologia pulmonară cronică obstructivă,

atelectazie, pneumonie, astm bronșic, edem pulmonar acut, sindromul de detresă respiratorie acută.

#### *Tulburarea difuziunii alveolo-capilare*

Limitarea difuziei este afectarea transferului de oxigen la nivelul membranei alveolare-capilare.

Severitatea afectării depinde de: diferența de presiune parțială a gazelor dintre aerul alveolar și capilarul pulmonar, timpul de contact al sângelui din capilar cu aerul alveolar, mărimea suprafeței de schimb gazos și îngroșarea membranei alveolo-capilare. Tulburarea difuziunii alveolo-capilare poate rezulta din inflamație și fibroză alveolară sau interstițială. Limitarea difuziei, de regulă, coexistă cu neuniformitatea raportului V/Q.

Atât insuficiența respiratorie hipoxemică, cât și cea hipercapnică în funcție de modul de instalare pot fi acută, cronică sau cronică în exacerbare.

Insuficiența respiratorie acută se dezvoltă în interval de timp foarte scurt, în timp ce insuficiența respiratorie cronică necesită o perioadă îndelungată pentru instalarea modificărilor ireversibile care o condiționează.

În insuficiența respiratorie hipercapnică acută, pH-ul scade sub 7,35, iar pentru pacienții cu insuficiență respiratorie cronică subiacentă, PaCO<sub>2</sub> crește cu 20 mm Hg peste nivelul inițial. Insuficiența respiratorie acută și cronică hipoxemică nu pot fi distinse prin modificări specifice ale gazelor sanguine. Marcherii clinici, cum ar fi policitemia, hipertensiunea pulmonară sau cordul pulmonar indică hipoxemia cronică.

#### **Prezentare clinică**

Prezentarea clinică a insuficienței respiratorii depinde de etiologia acesteia și de nivelul hipoxemiei și hipercapniei.

Sugarii și copiii mici cel mai frecvent dezvoltă un efort respirator crescut manifestat prin tahipnee, tiraj toracic, re-tracții intercostale și/sau suprasternal, geamăt, bătăile aripilor nazale și mișcările de piston ale capului.



**Fig. 24.** Mișcarea de piston a capului

Pot fi observate semne și simptome suplimentare de insuficiență respiratorie, în funcție de nivelul de hipoxemie și hipercapnie. Insuficiența respiratorie iminentă poate debuta cu dispnee, modificări ale dispoziției, dezorientare, paloare și/sau fatigabilitate. În insuficiența acută hipercapnică pot fi asociate hiperemia tegumentelor, agitație, neliniște, cefalee și tahicardie.

Copiii cu insuficiență respiratorie cronică, de regulă, prezintă cianoză, fatigabilitate, intoleranța efortului fizic, cord pulmonar și hipertensiune pulmonară.

**Tabelul 30. Prezentarea clinică în insuficiența respiratorie hipoxică și hipercapnică**

Severitatea IR	IR hipoxică	IR hipercapnică
Ușoară	Lipsa modificărilor sau reducerea activității fizice	Hiperemia tegumentelor Cefalee
Moderată	Dispnee Cefalee Fatigabilitate Paloare Tahicardie, aritmie cardiacă Hipertensiune Schimbări de dispoziție: euforie, dezorientare sau depresie Ataxie, parestezie	Tahipnee Tahicardie Dispnee Crampe musculare, Reflexe osteotendinoase diminuate Somnolență, confuzie Hipertensiune

Severă	Cianoză Hipotensiune Bradycardie Pierderea conștiinței, convulsii, comă	Papiledem Comă
--------	--	-------------------

Determinarea dacă este nevoie de o intervenție de urgență este primul pas în evaluarea unui pacient cu insuficiență respiratorie. Semnele vitale, efortul respirator și nivelul de conștiință indică pacienții care necesită suport respirator imediat. Suportul respirator trebuie asigurat de urgență unui copil cu tahipnee semnificativă, tiraj, geamăt, bătăile aripilor nazale și mișcarea de piston a capului. Întârzierea suportului respirator contribuie la fatigabilitatea marcată a pacientului, fapt care duce la o respirație superficială, conștiință redusă și cianoză. Odată cu instalarea acestor complicații intubarea de urgență și ventilația mecanică sunt obligatorii. Controlul căilor respiratorii și asistența ventilatorie trebuie, de asemenea, inițiate la pacienții cu stop cardiac iminent sau cu tulburări ale sistemului nervos central cu reactivitate scăzută.

După evaluarea necesității de intervenție respiratorie urgentă, următorul pas este obținerea unui anamnezic complet, pentru a evalua cauzele probabile ale insuficienței respiratorii. Trebuie identificați factorii de risc, cum ar fi prematuritatea, imunodeficiența, anomaliile anatomice, afecțiunile pulmonare, cardiace sau neuromusculare cronice (de exemplu, fibroza chistică, astm bronșic, bolile cardiace congenitale necorectate, *miastenia gravis* sau distrofia musculară spinală), factorii suplimentari, cum ar fi istoricul unei maladii febrile, simptomele infecției respiratorii (tuse, rinoree sau congestie nazală), istoric de convulsii, traumatisme la nivelul capului sau posibile ingerări de medicamente.

Evaluarea corectă a semnelor vitale are o valoare importantă pentru aprecierea gradului de severitate a insuficienței respiratorii. Tahipneea este un indicator sensibil al bolilor respiratorii la copil. Accelerarea frecvenței respiratorii crescute este unul dintre primele mecanisme compensatorii ale insuficienței respiratorii.

Bradipneea sau hipoventilația pot fi remarcate la pacienții cu boli neuromusculare. Acești pacienți au respirație superficială și ineficientă și, de obicei, nu prezintă tiraj.

Examinarea toracelui cu identificarea expansiunii toracice asimetrice indică un posibil pneumotorax, empiem, pleurezie sau traumatism toracic. Mișcarea paradoxală a toracelui și abdomenului în timpul inspirației și expirației semnaleză suferință respiratorie.

Frecvența cardiacă, de asemenea, crește pentru a menține livrarea adecvată de oxigen. Tensiunea arterială inițial

poate fi normală sau ridicată, dar odată cu decompensarea insuficienței respiratorii se instalează hipotensiunea arterială.

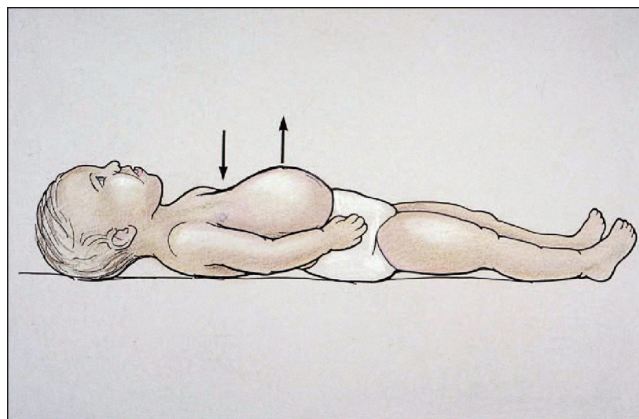


Fig. 25. Asincronia toraco-abdominală.

Pulsoximetria periferică estimează saturația cu oxigen ( $SpO_2$ ) a hemoglobinei. Un nivel de 90% al saturației de oxigen corelează cu o valoare de 60 mmHg al  $PaO_2$ , în baza curbei sigmoide a disocierii oxihemoglobinei.

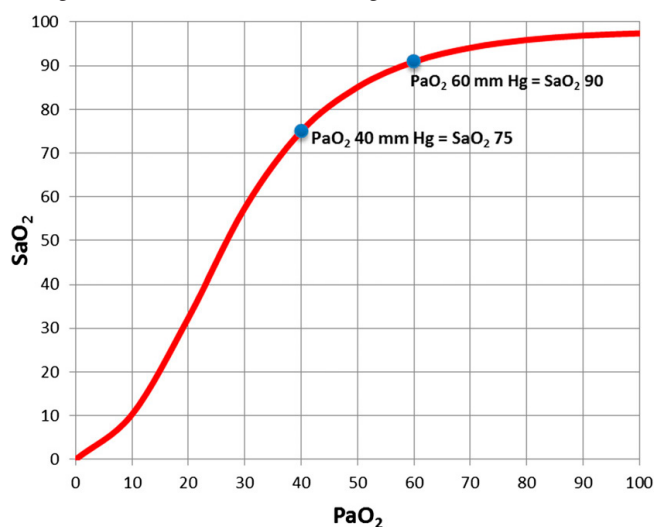


Fig. 26. Curba de disociere a oxigenului.

Tabloul stetoacustic pulmonar poate decela prezența wheezing-ului, caracteristic pentru obstrucția bronșică (astm, bronșiolită). O respirație asimetrică poate indica o posibilă obstrucție a căilor respiratorii din cauza unui corp străin sau a unei formațiuni de volum. Stridorul este specific obstrucției căilor respiratorii superioare în patologii precum

laringomalacia, crupul, traheita, stenoza subglotică sau inelele vasculare. Crepitațiile pot fi identificate în caz de pneumonie, insuficiență cardiacă congestivă, fibroză pulmonară sau alte procese interstițiale pulmonare.

Examenul clinic al sistemului cardiovascular este important pentru evaluarea afecțiunilor cordului care se pot complica cu insuficiență respiratorie.

Un examen neurologic este pertinent, un scor Glasgow de 8 puncte sau mai jos indică un compromis neurologic sever. La acest nivel de statut mental alterat, pacientul nu este capabil să-și controleze căile respiratorii și secrețiile, din acest motiv intubarea și ventilația mecanică fiind necesare. Totodată, examenul neurologic trebuie să includă și examinarea forței musculare, pentru decelarea condițiilor asociate cu o rezistență musculară scăzută, precum ar fi bolile mitocondriale, sindromul Guillain-Barre, atrofia musculară spinală sau distrofia musculară Duchenne.

### Diagnosticul

Atât investigațiile de laborator, cât și cele imagistice sunt instrumente importante pentru evaluarea și monitorizarea răspunsului la tratament al copilului cu insuficiență respiratorie. Cu toate acestea, necesitatea unei intervenții imediate nu trebuie întârziată în așteptarea rezultatelor radiografiei toracice sau a gazelor sangvine.

**Tabelul 32. Interpretarea rezultatelor gazimetriei sangvine.**

Starea patologică	pH	PaCO <sub>2</sub>	Excesul de gaze
Acidoză respiratorie acută	↓	↑	N
Acidoză respiratorie cronică cu compensare metabolică	ușor ↓	↑	↑
Acidoză respiratorie cronică acutizată	↓	N/↑	↑
Acidoză metabolică acută cu compensare respiratorie	↓	↓	↓
Hiperventilare acută	↑	↓	N

Hemoleucograma poate oferi indicii cu privire la cauza insuficienței respiratorii (anemia, infecția bacteriană).

Radiografia toracică este un instrument important pentru confirmarea suspiecției clinice de pneumonie, edem pulmonar, pneumotorax sau pleurezie.

Testarea funcției pulmonare (spirometria) permite evaluarea stării funcționale a sistemului respirator, fiind necesară pentru diferențierea patologiei respiratorii, pentru a evalua severitatea acesteia și pentru a monitoriza evoluția bolii și a răspunsului la tratament.

Gazometria arterială permite aprecierea stării echilibrului acido-bazic, statutului oxigenării, echilibrului electrolitic și evaluează cu exactitate amplitudinea hipoxemiei sau hipercarbiei, dar rezultatele trebuie corelate cu contextul clinic.

**Tabelul 31. Valorile de referință ale gazelor sangvine**

Parametrul	Valorile de referință
pH	7,38-7,42
PaO <sub>2</sub>	75-100 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	38-42 mmHg
SaO <sub>2</sub>	≥95%
HCO <sub>3</sub>	22-26 mEq/L
Excesul de baze	(-)2-(+)2 mEq/L

Un PaCO<sub>2</sub> normal la un pacient care demonstrează tahipnee și dispnee severe nu indică lipsa patologiei; această constatare reflectă insuficiența respiratorie, deoarece pacientul menține PaCO<sub>2</sub> normal respirând greu și rapid, dar epuizarea este iminentă și necesită o intervenție corectă. În mod similar, PaCO<sub>2</sub> normal la un pacient care are acidoză metabolică severă și tahipnee este un semn al insuficienței respiratorii iminente.

### Managementul insuficienței respiratorii

Insuficiența respiratorie diagnosticată tardiv este o cauză importantă a stopului cardiopulmonar la copii. Prin urmare, diagnosticul precoce și monitorizarea corectă sunt esențiale. Intervențiile necesare variază de la suplimentare de oxigen până la suport ventilator mecanic. Dacă evaluarea inițială rapidă indică necesitatea de intervenții urgente, copilul trebuie evaluat pentru o posibilă intubare și ventilație mecanică.

Principiile majore ale managementului insuficienței respiratorii sunt:

- oxigenoterapia corectă cu utilizarea la necesitate a tehnicilor de suport ventilator,

- corecția dezechilibrului acidobazic.

Ventilația mecanică neinvazivă poate fi utilizată în cazul pacienților cu insuficiență respiratorie, dar cu efort respirator bun, fără semne de fatigabilitate. Ventilația noninvazivă se poate realiza cu CPAP (presiune pozitivă continuă în căile aeriene), VSP (ventilația spontană cu suport de presiune) sau BiPAP (ventilație cu presiune pozitivă la două nivele). În cazul eșecului terapeutic cu ventilație noninvazivă se recurge la ventilația mecanică invazivă.

Este important tratamentul maladiei de fond care a condiționat dezvoltarea insuficienței respiratorii.

## MALFORMAȚII BRONHOPULMONARE AGINEZIA ȘI APLAZIA PULMONARĂ

**Aginezia pulmonară** reprezintă lipsa unui plămân (lob, segment) și a bronhiilor respective.

**Aplazia pulmonară** constituie absența congenitală a unui plămân (lob, segment) cu prezența bontului pulmonar, respectiv elementului structural care lipsește.

### **Tabloul clinic**

Manifestările respiratorii debutează din perioada sugarului, copilăriei mici cu infecții respiratorii recurente cu implicare bronhopulmonară, care evoluează cu dispnee, cianoză,

evoluții trenante, rezoluții ineficiente. Efortul fizic deseori induce dispnee, cianoză. Prezentarea clinică pune în evidență o aplatizare unilaterală a cutiei toracice, submatitate în proiecția segmentelor afectate, auscultativ abolirea murmurului vezicular în sectoarele patologice. Deplasarea mediastinului în partea anomalică este un semn înal informativ pentru aceste malformații pulmonare.

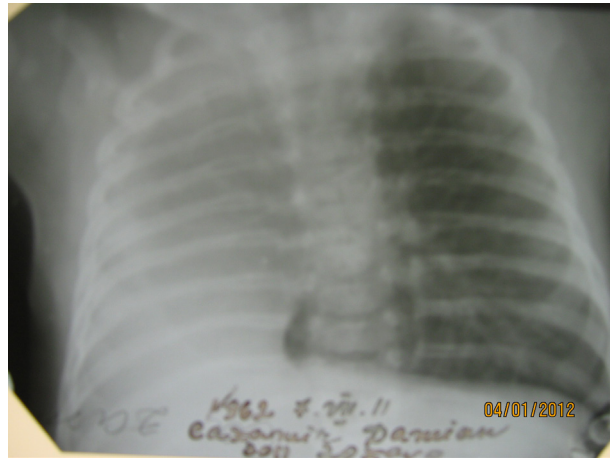
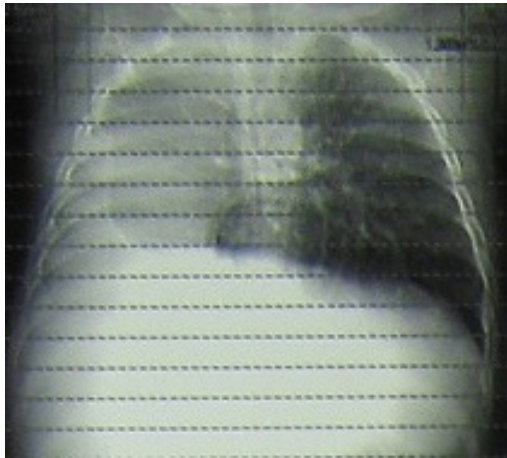
Pot fi prezente deseori manifestările extrarespiratorii asociate – malformații cardiace, malformații viscerale, malformații scheletice.

### **Diagnosticul explorativ**

Radiografia pulmonară poate fi informativă prin unele repere semnificative, ca deplasarea mediastinului spre plămânul anomalic, opacifierea hemitoracelui anomalic, hiperinflația compensatorie a plămânului sănătos.

Tomografia pulmonară computerizată oferă o informație concludentă pentru caracteristicile malformației – precizarea anomaliei arborelui bronșic prin identificarea elementului malformativ (lipsa structurilor bronșice segmentare, lobare, pulmonare și a parenchimului pulmonar). Angiografia și scintigrafia pulmonară pun în evidență lipsa perfuziei pulmonare în sectoarele anomalice.

**Tratamentul** este simptomatic al episoadelor de infecție asociată bronhopulmonară.



**Fig. 27.** Aplazie pulmonară (Ro-grafia toracică).

## MALFORMAȚII TRAHEOBRONȘICE

**Traheomalacia** reprezintă absența de dezvoltare a structurilor cartilajinoase în trahee.

### **Tabloul clinic**

Traheomalacia se manifestă din perioada neonatală prin stridor cu caracteristici recurente, episoade recidivante de wheezing, bronșite recurente, apnee cu cianoză în fazele de deglutiție a alimentelor, care persistă la sugar și în perioada

copilului mic. Ulterior se instalează un sindrom de tuse cronică, disconfort respirator în repaus cu accentuare la efort fizic, persistă tulburările de deglutiție.

### **Diagnosticul explorativ**

Diagnosticul endoscopic prin traheoscopie și CT pulmonar devine informativ la constatarea absenței inelelor cartilajinoase în trahee.

**Tratamentul**

Tratamentul este simptomatic pentru redresarea *clearance*-ului traheo-bronșic prin kineziterapie respiratorie și antibioterapie în infecții respiratorii. Actualmente se implementează tehnicile chirurgicale prin aplicarea endoscopică de stenturi bronșice în zonele afectate ale arborelui bronșic.

**Bronhomalacia** constituie lipsa structurilor cartilagi-noase în arborile bronșic.

**Tabloul clinic**

Această malformație se asociază cu traheomalacia și se prezintă prin dispnee în perioada neonatală, infecții respiratorii recidivante din perioada sugarului. Sunt relatate cazuri de emfizem lobar congenital asociat. Această malformație evoluează progresiv cu infecții bronhopulmonare severe, sindrom bronhoobstructiv grav, insuficiență respiratorie și formarea proceselor cronice pulmonare grave.

**Diagnosticul explorativ**

Bronhoscopia diagnostică depistează absența inelelor cartilagi-noase în arborile bronșic, iar imagistica pulmonară prin CT confirmă anomalia structurilor cartilagi-noase, dilatații bronșice generalizate cu formarea ulterioară a bronșiectaziilor multiple.

**Fistula traheobronșică** este fistulă, comunicarea patologică între trahee și esofagul distal. Fistula traheobronșică se asociază deseori cu atrezia esofagului, iar 1/3 dintre copii cu fistulă traheoesofagiană sunt prematuri.

**Tabloul clinic**

Maladia debutează prin accese de cianoză în timpul primelor încercări de alimentație a nou-născutului, accese de sufocare în procesul de deglutiție. Pătrunderea alimentelor în căile respiratorii declanșează o tuse persistentă, chinuitoare în procesul de alimentare a copilului, deseori se produce o apnee reflectorie determinată de aspirația alimentară.

Tabloul clinic se caracterizează prin dezvoltarea pneumoniilor de aspirație, care au evoluție trenantă, recurentă, toleranță la tratamentele cu antibiotice. Stetoacustic se constată fenomene de apariție sau accentuare a ralurilor pulmonare imediat după alimentarea nou-născutului, apariția tulburărilor de ventilație în cursul deglutiției. În secrețiile bronșice pot fi prezente particule alimentare, care sunt un indiciu de aspirație. Accesele de tuse deseori produc balonarea abdomenului.

**Diagnosticul explorativ**

Esofagoscopia este examenul definitiv pentru diagnostic prin depistarea orificiului esofagian al fistulei, care poate fi vizualizat și prin bronhoscopie (orificiu bronșic al fistulei). Radiografia toracică vizualizează pneumonii de aspirație cu localizare preponderentă în lobii superiori ai pulmonilor.

**Tratamentul**

Fistula traheobronșică este o indicație pentru chirurgie de urgență în primele ore de viață a nou-născutului; se efectuează plastia fistulei. Pnemoniile de aspirație necesită tratamente cu antibiotice. Sindromul bronhoobstructiv impune medicație cu bronhodilatatoare, corticoterapie. Tratamentul simptomatic se aplică pentru corecția tulburărilor ventilatorii (oxigenoterapie), dezobstruarea căilor respiratorii, corecția stărilor urgente (asfixie, stop respirator).

**Evoluția** este nefavorabilă în caz de instalare în perioada neonatală a pneumoniei de aspirație, care conduce frecvent la deces din cauza complicațiilor infecțioase a pneumoniilor de aspirație, infecției nozocomiale. Efectuarea precoce, în primele zile de viață a copilului, până la dezvoltarea complicațiilor pulmonare, a intervențiilor chirurgicale cu corecția defectului esofago-traheal determină o evoluție favorabilă cu vindecarea completă a copilului.

**MALFORMAȚII PULMONARE**

**Chisturile pulmonare congenitale** constituie anomalia a pulmonilor prezentată prin cavități aeriene limitate printr-o capsulă de parenchimul pulmonar.

**Chistul aerian solitar** este o malformație congenitală indusă de perturbarea dezvoltării intrauterine a bronhiolilor lobulare cu formarea unei cavități chistice, care are structură de perete bronșic, poate avea și imagine hidroaeriană, țesutul pulmonar adiacent fiind fără modificări patologice. Structura chistică prin explorările imagistice pulmonare se prezintă printr-o opacitate omogenă rotundă, conturată, cu perete subțire, care se modifică în fazele respirației, iar evolutiv poate crește până la dimensiuni gigantice cu afectarea integrală a hemitoracelui. Chistul aerian gigantic necesită a fi diferențiat de pneumotorax.

În circumstanțele unei infecții respiratorii chistul aerian se poate infecta cu vizualizarea unei imagini hidroaerice. Această anomalie se manifestă clinic prin proces cronic bronhopulmonar cu perioade de exacerbare infecțioasă și perioade de remisiune clinică cu simptome respiratorii minore.

**Chisturile aeriene multiple** se prezintă radiologic prin imagini inelare distanțate sau suprapuse între ele, înconjurate de plămân sănătos, chisturi transparente, hidroaerice, chisturi pline cu conținut.

**Plămânul polichistic** se caracterizează prin prezența structurilor chistice multiple cu localizare difuză în pulmon.

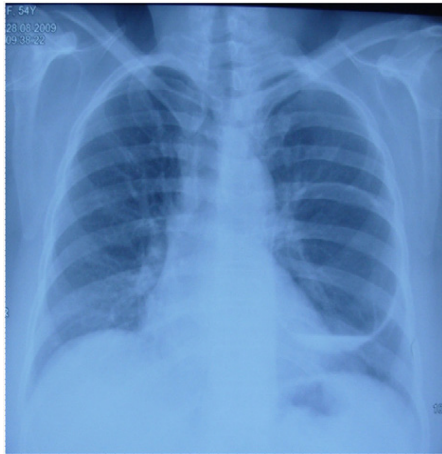
Tabloul clinic evoluează prin manifestări pulmonare cu caracter infecțios și evoluție cronică, sindrom de tuse persistentă, expectorații, dispnee.

Imagistica pulmonară identifică formațiuni chistice transparente multiple, care formează imaginea unei bule de

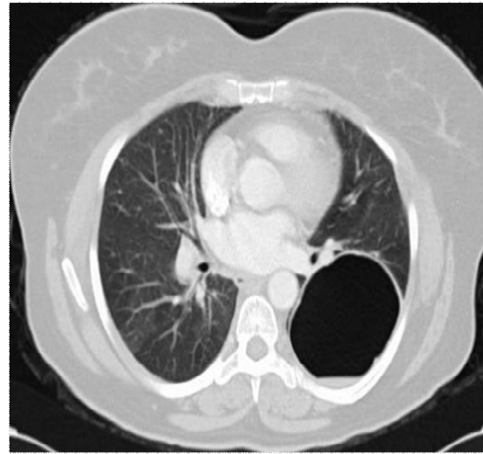


săpun, polimorfe după formă, conținut. Aceste structuri chistice comunică între ele și cu arborele bronșic. Bronhografia

virtuală relevă lipsa ramificațiilor distale bronșice ale plămânului polichistic.



a



b

Fig. 28. Chist aerian solitar – radiografie toracică (a), CT pulmonar (b).

Diagnosticul diferențial al plămânului polichistic se face cu abcesul pulmonar în caz de chisturi aeriene supurate, cu bronșiectaziile congenitale, pneumonia distructivă buloasă.

**Chisturile bronhogene** sunt prezentate de o insulă de țesut bronșic sau traheoesofagian căptușit cu epiteliu ciliar, care este localizat paramediastinal.

Tabloul clinic este asimptomatic în perioada neonatală, a sugarului. Simptomatologia debutează în episoadele de suprainfecție cu sindrom febril, durere toracică, tuse productivă, deseori cu hemoptizii, hemoragii din chisturile inflamate. Structurile chistice cu dimensiuni mari determină o compresiune a organelor vecine (mediastin, diafragm) cu expresie clinică corespunzătoare.

Explorările radiologice evidențiază o formațiune opacă, ovală, cu diametrul 6-8 cm, contur clar, tonalitate lichidiană, care este localizată paramediastinal la nivelul hilului; structurile chistice contactează cu traheea sau bronhiile.

Chistul asimptomatic nu necesită tratamente chirurgicale și medicamentoase. Chisturile bronhogene simptomatice sunt expuse unor tratamente chirurgicale cu excizie. În infecții respiratorii este indicată antibioterapia, medicația simptomatică.

**Chistul de origine digestivă** este chistul toracic cu perete esofagian, gastric sau intestinal, care se poate manifesta prin sindrom hemoragic. Chisturile de origine digestivă se asociază cu malformații ale sistemului digestiv, osos.

Tratamentul este chirurgical pentru eliminarea chistului, corecția anomaliilor asociate; tratamente simptomatice.

**Emfizemul lobar congenital** reprezintă hiperinflația emfizematoasă localizată a alveolelor pulmonare cu formarea bulelor sub presiune fără perete.

#### Patogenia

Emfizemul lobar congenital se produce prin obstrucție bronșică localizată cu mecanism de supapă. Cauzele fenomenului de obstrucție localizată a bronhiilor sunt anomaliile peretelui cartilajinos, stenoza bronșică, compresiunile extrinseci prin formațiuni tumorale, vase aberante, anomalia arterei pulmonare stângi. Emfizemul lobar afectează un lob, mai frecvent cel superior stâng, hiperinflația lobară poate fi și o complicație iatrogenă din ventilația asistată a nou-născutului în tratamentul detresei respiratorii.

**Tabloul clinic** se caracterizează prin simptome clinice de detresă respiratorie în perioada neonatală sau la sugarul

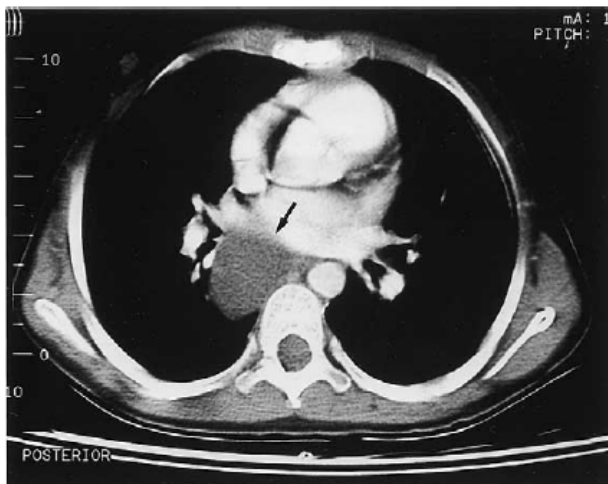
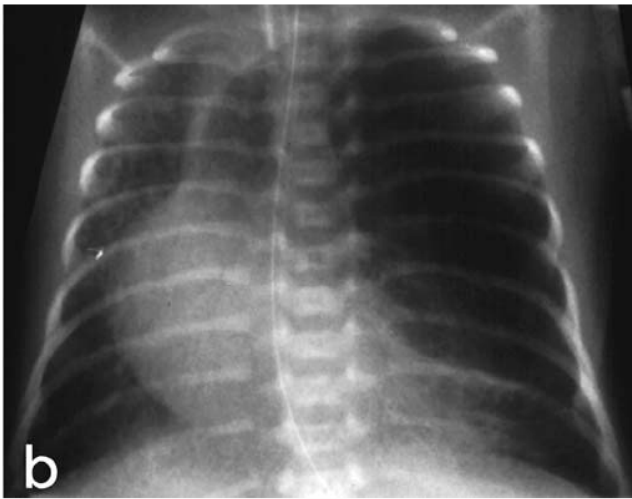


Fig. 29. Chist bronhogen – CT pulmonar.

mic, care are o evoluție asimptomatică la etapele inițiale, ca ulterior să declanșeze un sindrom respirator acut, insuficiență respiratorie.

#### **Diagnosticul explorativ**

Pentru confirmarea diagnosticului se impune o radiografie toracică, care prezintă o hipertransparență cu emfizem lobar, absența desenului pulmonar în sectorul emfizemului lobar, deplasarea mediastinului în partea opusă, opacitate triunghiulară a lobului inferior comprimat. CT pulmonar vine cu detalizări despre localizarea lobului emfizematos, evidențierea cauzei endobronșice și extrinseci de obstrucție (fibroză alveolară, bronhomalacie, repliu mucos). Angiografia este utilă pentru depistarea malformațiilor vasculare asociate – identificarea sectoarelor de perfuzie patologică.



**Fig. 30.** Emfizem lobar congenital în hemitoracele stâng.

**Tratamentul** este chirurgical cu lobectomie a lobului cu emfizem, intubație selectivă, medicație simptomatică.

**Sechestrația pulmonară** este separarea lobară sau segmentară a plămânului de bronhii și sistemul vascular; poate fi prezent țesut gastric sau pancreatic în structura sechestrată.

**Sechestrația intralobară** este o variantă anatomopatologică cu afectarea lobului inferior, care evoluează clinic cu semne de infecție bronhopulmonară, hemoptizie. Examenul radiologic al pulmonilor depistează o pseudotumoare sau aspect hidroaeric, iar în infecții pulmonare asociate – opacifieri inflamatorii.

**Sechestrația extralobară** este o variantă anatomopatologică, în care zona sechestrată este localizată extrapulmonar. Această formă poate evolua asimptomatic, uneori cu manifestări catarale respiratorii, tuse, dispnee. Examenul fizic pulmonar – submatitate, murmur vezicular atenuat, raluri – în procese pulmonare infecțioase. Pot fi malformații asociate cardiace (suflu sistolic, tahicardie), hernie diafragmatică. Explorările

radiologice identifică o opacitate focală localizată, de regulă, în lobul inferior, CT pulmonar concretizează localizarea intratoracică a formațiunii, care nu are conexiuni cu arborele bronșic. Angiografia pulmonară este informativă pentru depistarea arterelor aberante, care realizează irigarea „masei” intratoracice. Ecografia pulmonară este un examen orientativ pentru identificarea formațiunii anormale pulmonare.



**Fig. 31.** Sechestrație pulmonară pe dreapta.

**Tratamentul** în sechestrația pulmonară este chirurgical (rezecția structurii sechestrare), antibioterapie simptomatică în infecții respiratorii, tratamente simptomatice.

**Malformație adenomatoidă chistică** – dezvoltare anormală a structurilor bronșiolare terminale cu formarea chisturilor glandulare.

#### **Anatomopatologie**

În această malformație este afectat un singur lob pulmonar, care are o structură chistică, dimensiuni majorate; plămânul contralateral comprimat, iar mediastinul este deplasat în partea opusă. Etiologia malformației este estimată ca o consecință a tulburărilor embriogene la nivelul arborelui bronșic.

**Tabloul clinic** se caracterizează prin infecții pulmonare recurente, dureri toracice acute, murmur vezicular atenuat, deplasarea mediastinului colateral.

**Diagnosticul explorativ** prin radiografie pulmonară permite identificarea multiplelor imagini radiotransparente, aeriene, malformație adenomoidă chistică, deplasarea mediastinului în partea opusă.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu pneumonie destructivă, abces pulmonar, hernie diafragmatică, hipoplazie pulmonară chistică.

**Tratamentul** prevede excizia chirurgicală a lobului afectat, tratamente simptomatice în infecții respiratorii asociate.

Evoluția poate fi nefavorabilă cu deces în perioada neonatală, infecții pulmonare cronice în perioada vârstei școlare, neoplasme pulmonare primitive.

**Hipoplazia pulmonară** reprezintă malformația arborelui bronșic și a parenchimului pulmonar cu dereglarea dezvoltării structurilor anatomice ale pulmonului din perioada intrauterină.



**Fig. 32.** Malformație adenomatoidă chistică – Ro-grafie toracică (a), CT pulmonar (b).

Forme clinice: hipoplazia pulmonară forma simplă, hipoplazia pulmonară forma chistică (necomplicată și complicată).

#### **Tabloul clinic**

Hipoplazia pulmonară debutează prin episoade infecțioase respiratorii, care se manifestă cu semne bronhopulmonare purulente, expectorații purulente, hemoptizii, auscultativ respirație atenuată, persistența ralurilor polimorfe multiple. Procesul cronic pulmonar induce fenomene de deformare a cutiei toracice cu excavație, atrofia musculară, scolioză, hipocratism digital (hipoxie cronică).

Malformații asociate – cutia toracică în formă de „care-nă”, picior plat, agenezia arteriei pulmonare. Tulburările de creștere pot marca formele severe ale hipoplaziei pulmonare, care prezintă deficit staturo-ponderal.

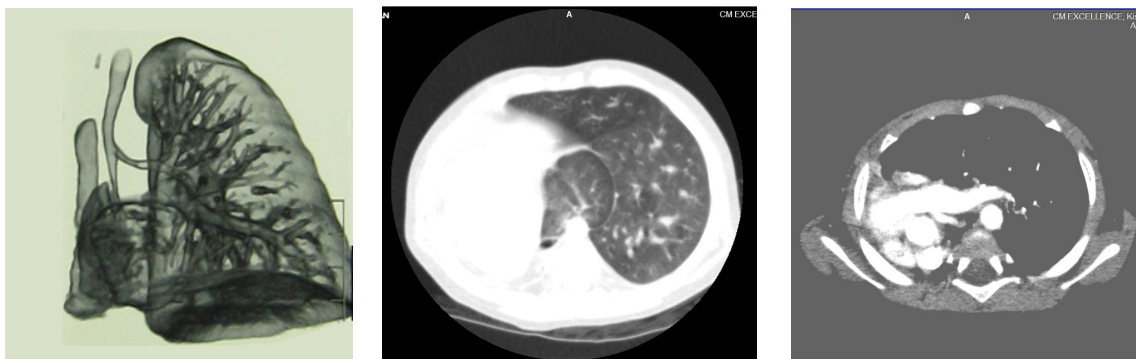
Complicații frecvente ale hipoplaziei pulmonare – hemoptizii, hemoragie pulmonară, pneumotorax spontan;

complicații rare – empiem pleural, fistulă bronho-pleurală, insuficiență cardiorespiratorie.

#### **Diagnostic explorativ**

Radiografia pulmonară constată deplasarea organelor mediastinului spre partea afectată, micșorarea volumului hemitoracelui afectat, poziția ridicată a hemidiafragmei, dereglări de transparență pulmonară.

CT pulmonară în forma simplă – bronhii îngustate, deformate, cu contur neregulat, deseori terminate orb, fără ramificații segmentare, mai des se contractează numai bronhiile de gradul 2–5. În forma chistică a hipoplaziei pulmonare – dilatații chistice ale bronhiilor, începând cu bronhiile segmentare sau subsegmentare, alte generații de bronhii lipsind. Angiopulmonografia permite vizualizarea fenomenelor de îngustare uniformă a vaselor, deplasarea trunchiului pulmonar.



**Fig. 33.** CT pulmonară cu reconstrucții MPR și virtuale; CT cu angiopulmonografie în hipoplazie pulmonară pe dreapta.

**Forma majoră a hipoplaziei pulmonare simple.**

Radiografia pulmonară – micșorarea evidentă a ariilor pulmonare, desenul pulmonar nu se apreciază, deplasarea organelor mediastinului spre partea afectată, hilul și hemidiafragma plămânului afectat nu se diferențiază, spațiile intercostale sunt îngustate. Bronhografia și imaginile CT pulmonare prezintă bronhia principală dilatată, deformată, care se termină orb sau bronhia principală este alungită, nedehatată, care se ramifică în 2-3 bronhii lobare rudimentare. Examenul angiopulmonografic poate evidenția o hipoplazie a arterei pulmonare. Scintigrafia pulmonară depistează reducerea totală a fluxului sangvin, cauzată de lipsa acumulării preparatului radiofarmaceutic în zonele malformative ale pulmonului.

**Forma atavică a hipoplaziei pulmonare.** Radiografia pulmonară constată o deplasare mai puțin marcată a mediastinului spre partea afectată, iar la CT pulmonară și examenul bronhografic – îngustarea lumenului bronhiilor de ordinul 2-5, un număr redus de ramificații bronșice, ramificații bronșice rectiliniiare sub formă de „mătură”.

**Pulmon hipertransparent.** Radiografia pulmonară se caracterizează prin desen pulmonar diminuat, hilul pulmonar este micșorat în dimensiuni, excursiile hemidiafragmului afectat sunt limitate, deplasarea organelor mediastinului la inspirație în partea afectată, iar la expirație – revine în poziția inițială. Radioimagnostică performantă confirmă deformarea moderată a bronhiilor cu păstrarea arhitectonicii pulmonare. **Angiopulmonografia** – micșorarea în diametru a ramurii magistrale a arterei pulmonare, agenezia și aplazia patului vascular. Examenul scintigrafic pune în evidență absența fixării preparatului radiofarmaceutic în zonele de hipertransparentă.

**Tratamentul** în hipoplazia pulmonară este chirurgical – rezecția sectoarelor hipoplastice. Programul terapeutic prevede și tratamente simptomatice ale infecției pulmonare, sindromului bronhoobstructiv; procedee de recuperare.

**DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ**

**Displazia bronhopulmonară (DBP)** este o boală pulmonară cronică, care se poate dezvolta la copiii supuși ventilației artificiale, în special, la copiii prematuri.

Displazia bronhopulmonară rămâne a fi o cauză primordială a patologiei cronice respiratorii în pofida progreselor medicinei neonatale. DBP este o entitate nozologică distinctă printre prematurii care supraviețuiesc. Frecvența DBP printre prematurii vii este de 20-40%. Nou-născuții cu grade de prematuritate severă, în special cei cu DBP, dezvoltă frecvent simptomatologie respiratorie (de obicei tuse și *wheezing*) și sunt internați repetat în staționar în primii ani de viață.

**Etiopatogenie**

Imaturitatea pulmonară morfologică, funcțională la copiii născuți prematur (vârsta de gestație < 34 săptăm.), malnutriția congenitală (greutate la naștere < 1500 g) prin mecanisme de alterare a proceselor de diferențiere și maturare pulmonară constituie un factor cu risc major pentru DBP.

Un factor cu impact causal este realizarea ventilației mecanice cu presiune pozitivă intrapulmonară intermitentă, care poate favoriza alterarea complianței pulmonare, creșterea volumului căilor aeriene cu producerea fenomenelor de barotrauma pulmonară. În patogenia DBP se implică cu potențial etiologic și toxicitatea oxigenului utilizat în concentrații exagerate în timpul ventilației asistate a nou-născuților prematuri. Efectele toxice ale oxigenului sunt determinate de producerea radicalilor reactivi, citotoxici (anion superoxid), care generează leziuni mitocondriale, celulare ale endoteliului capilar, epiteliului alveolar și bronșic, cu fenomene de metaplazie, hiperplazie a epiteliului pulmonar și epitelioцитelor bronșice, care conduc la dischinezie ciliară, dereglarea *clearance*-ului mucociliar, îngroșarea interstițiului și septurilor alveolare.

Detresa respiratorie din perioada neonatală în circumstanțe nefavorabile conduce la descumarea epiteliului alveolar, alterarea integrității epiteliului bronșioar, deteriorarea alveocitelor tip II producătoare de surfactant, îngroșarea septurilor interalveolare, leziuni capilare, care în final determină formarea membranelor de hialină. Consecințele patogenice ale acestor mecanisme cauzale au o expresie patomorfologică prin metaplazie epitelială, fibroză septală, obstrucție alveolară și bronșioară, formarea zonelor de emfizem lobular și sectoarelor de fibroză pulmonară.

**Tabloul clinic** în DBP este dominat de hipoxie și hipercapnie progresivă la nou-născuții, în special, cei prematuri în cadrul ventilației asistate, care durează câteva zile. Starea generală este gravă, cu cianoză, tulburări de microcirculație, dereglări neurologice severe, se alterează progresiv cu o dependență a copilului de ventilație artificială și necesitatea de majorare a presiunii de insuflație la copilul aflat sub ventilație mecanică, riscuri semnificative de deces. În caz de evoluție favorabilă este posibilă renunțarea treptată la ventilația artificială cu extubarea copilului, dar persistă tirajul intercostal și tirajul cutiei toracice, cianoza, necesitatea de oxigenoterapie. Evolutiv se menține dispnea expiratorie, *wheezing*-ul recurent, se pot forma maladii pulmonare interstițiale cronice, fibroză pulmonară, bronșiectazii asociate cu tulburări cardiace, insuficiență cardiacă dreapta, instalarea cordului pulmonar, eșecul creșterii.

**Diagnostic explorativ**

Examenul imagistic este înalt informativ prin identificarea criteriilor radiologice majore: distensie toracică importantă predominant bazal, opacități cu contur șters, slab delimitate în regiunile medii și superioare ale pulmonilor, atelectazii subsegmentare, sectoare opace fibrotice, zone de emfizem, opacități liniare sau rotunde.

Examenul gazelor sangvine confirmă o hipoxie, hipercapnie condiționate de alterarea difuziei alveolo-capilare a gazelor.

**Tratamentul**

Asistența ventilatorie cu presiune pozitivă continuă la sfârșitul expirației pentru evitarea lipirii pereților alveolari în expir și menținerea eficientă a schimbului gazos alveolar, ventilație artificială cu frecvența înaltă, prin care se evită riscul de barotraume ale alveolelor.

Principiile conduitei terapeutice pentru prevenirea DBP și tratamentul acestei patologii sunt: asistența medicamentoasă cu administrarea endotraheală a surfactantului în primele ore de viață a nou-născutului prematur, tratamente simptomatice cu corticosteroizi, antibioterapie în asocierea infecțiilor bacteriene, kinetoterapie toracică la etapele postintubaționale și ulterior pentru recuperarea eficientă.

**SINDROMUL WILSON-MIKITY**

**Sindromul Wilson-Mikity** reprezintă displazia bronhopulmonară la prematuri cu traheobronhomalacie.



**Fig. 34.** Sindromul Wilson-Mikity (Ro pulmonară, scanări CT cu reconstrucții MPR).

**Etiopatogenie**

Etiologia acestei patologii rare este puțin elucidată. Se discută rolul infecțiilor intrauterine, aspirației de meconiu, aspirațiilor alimentare, precum și afectarea pulmonară din ischemie, oxigenoterapie, dismaturitate pulmonară, traheobronhomalacie. În mecanismele patogenetice ale sindromului Wilson-Mikity sunt implicate imaturitatea plămânilor, distribuția neuniformă și anormală a aerului, care determină un dezechilibru în raportul ventilație/perfuzie cu consecințe pentru eficiența funcțiilor respiratorii.

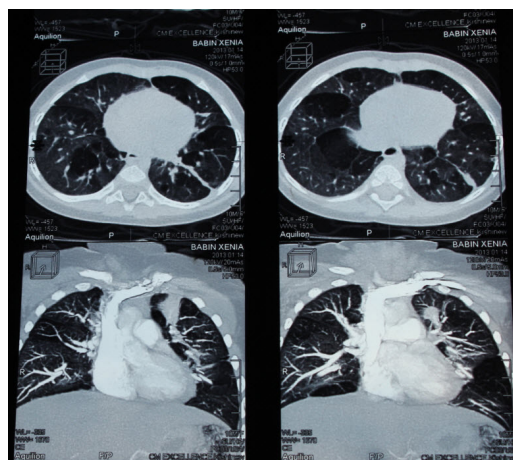
**Tabloul clinic**

Debutul insidios, la 1-3 săptămâni după naștere, până la 6 luni cu tahipnee progresivă, tiraj toracic, tiraj intercostal, episoadele de apnee, cianoza, sindromul de tuse persistentă pot orienta spre diagnosticul de sindromul Wilson-Mikity. Wheezing-ul este sever, cu toleranță la bronhodilatatoare; se depistează o distensie toracică, percutor hipersonoritate, auscultativ raluri ronflante, subcrepitante unice.

**Diagnosticul explorativ**

Radiografiile cutiei toracice în sindromul Wilson-Mikity pun în evidență infiltrate pulmonare difuze bilaterale cu opacități nodulare sau aspect pseudochistic, infiltrate liniare de tip reticular (îngroșarea structurilor pulmonare interstițiale), însoțite de schimbări chistice și sectoare de emfizem.

**Tratamentul** în sindromul Wilson-Mikity este sindromal și prevede dezobstruare și aspirare precoce a nou-născutului, ventilație artificială, oxigenoterapie, kinetoterapie respiratorie, antibioterapie.

**ASTMUL BRONȘIC LA COPIL**

Astmul reprezintă astăzi o problemă de sănătate publică, cu prevalență în creștere, mai ales la copii și adolescenți, cu o creștere îngrijorătoare a formelor severe.

**Definiție.** **Astmul bronșic (AB)** este o maladie inflamatorie cronică a căilor respiratorii, în formarea căreia participă mai multe celule și elemente celulare, ce se manifestă prin hiperreactivitate bronșică și dereglări reversibile de conductibilitate a căilor aeriene inferioare.

Această hiperreactivitate bronșică (HRB) este asociată cu hipersecreție bronșică ce facilitează și mai mult îngustarea lumenului bronșic, precum și cu un spasm puternic al căilor respiratorii. AB este caracterizat prin crize de respirație dificilă cu *wheezing* (sunet muzical, șuierător, predominant în expir, audibil în preajma copilului și cu stetoscopul). Simptomele astmatice variază pe parcursul aceleiași zile, în cadrul săptămânii, precum și pe întreg parcursul anului, de la o lună la alta. Ele sunt mai grave noaptea și în primele ore ale dimineții. Obstrucția bronșică în AB sub acțiunea tratamentului sau spontan, în majoritatea cazurilor, este reversibilă. Progresele în managementul astmului și în special farmacoterapia permit ca toți copiii, mai puțin frecvent cu astm sever, să aiba un stil de viață normal.

**Epidemiologie.** Conform datelor publicate de GINA (Global Initiative for Asthma), circa 300 mln persoane în lume suferă de AB. Se presupune că în 2025 încă 100 mln persoane vor suferi de astm. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, circa 15 milioane ani pierduți din cauza dizabilităților (DALYs) survenite din cauza AB și aproximativ 250.000 cazuri de decese se înregistrează anual, ceea ce confirmă o prevalență înaltă și severitate la nivel global.

AB este una din cele mai frecvente maladii cronice pulmonare la copii, cu importante variații între diferite zone ale lumii. Conform datelor epidemiologice obținute prin aplicarea chestionarului ISAAC (The International Study of Allergy and Asthma in Childhood), de AB suferă de la 2,5 la 34% copii (25-30% în Anglia, Noua Zeelandă, Australia; 5-15% - în Spania, Franța, România, Regiunea Novosibirsk, Rusia, Japonia; Canada; 3-6% - în Grecia, China). În 2011 > 10 milioane copii în SUA sufereau de astm bronșic. Din numărul total de copii în SUA circa 15% băieți și 13% fete suferă de AB. AB la copii se caracterizează prin adresări frecvente la departamentul de urgență, spitalizări și absențe la școală. Conform datelor statistice publicate, în localitățile unde nu este aplicat chestionarul ISAAC, AB este subdiagnosticat și constituie < 1%, inclusiv în Republica Moldova aproximativ 0,3% (2011) din populația totală de copii. În majoritatea cazurilor astmul se depistează cu o întârziere de 2-6 ani de la debutul bolii, ceea ce agravează prognosticul maladiei. În perioada precoce prevalența AB este de 1,5-2 ori mai mare între băieți, însă în perioada pubertară acest indice nu diferă în raport de sex. Astmul bronșic, ca și alte maladii alergice, se depistează mai frecvent în localitățile urbane.

**Cauzele creșterii incidenței prin astm bronșic la copii.** Astmul bronșic este o maladie ecologic determinată. Suprafața masivă a pulmonilor (30-80 m<sup>2</sup>) este supusă acțiunii agresive a factorilor mediului ambiant. Poluarea aerului cu deșeuri industriale, cu alergeni chimici industriali și a celor

utilizate în menaj, în construcții, fumatul activ și pasiv, administrarea neargumentată a antibioticelor, vaccinarea nerațională, deficiențele în alimentație sunt factori care contribuie la atopie și astm.

Scăderea numărului de boli infecțioase în copilărie este un factor pozitiv, dar contribuie la creșterea patologiei alergice, ceea ce este asociat cu creșterea activității Th<sub>2</sub>, și ca urmare creșterea sintezei de IgE anticorpi.

**Etiologie.** Deși cauza astmului la copil nu a fost determinată, investigațiile contemporane implică o combinație de interacțiuni factorilor mediului ambiant cu dereglările metabolice înăscute și genetice. În majoritatea cazurilor (70-90%) la copii se determină rolul factorilor externi neinfecțioși în etiologia astmului și a declanșării crizelor de astm. AB este abordată ca o maladie care apare în urma interacțiunii mai multor factori predispozanți și cauzali.

**Factorii genetici.** Susceptibilitatea în astmul bronșic este condiționată genetic. O serie de parametri, componenți ai fenotipului astmatic, cum sunt nivelele serice ale IgE total și IgE specific, răspunsul la teste cutanate cu pneumoalergeni, nivelul eozinofilelor în sânge, hiperreactivitatea bronșică (HRB) la testul de provocare cu histamină au determinare genetică și sunt utilizați pentru diagnostic. Se observă că o anume manifestare-component al fenotipului astmatic este condiționată de gene care sunt localizate pe mai mulți cromozomi diferiți. Polimorfismul genetic accentuat este influențat în mare măsură de apartenența rasială, corespunde unui larg spectru de manifestări clinice și biologice. Peste 100 de locusuri genetice a 15 cromozomi autosomali sunt responsabile de formarea AB. În cele mai multe cazuri se detectează lincarea cu locusurile ce conțin gene proalergice, proinflamatorii (Inteleukin (IL)-4, gene cluster ale cromozomului 5). Este stabilită asocierea genelor ADAM-33 (din grupul de metaloproteinaze), a genei pentru receptorii PD (prostaglandinei D) și a genelor cu locusuri în cromozomul 5 q31 (IL-12) cu astmul bronșic și obstrucția bronșică. Genele localizate pe cromozomul 5 de asemenea controlează și receptorii adrenergici  $\beta_2$ , ținte pentru medicația bronhodilatatoare.

În lipsa atopiei la părinți riscul dezvoltării astmului la copil constituie circa 0-20%. Dacă atopie se notează la un părinte, riscul crește până la 25-40%, iar în cazul când ambii părinți suferă de atopie sau au AB, riscul de formare a AB la copil este de circa 60-100%. Se transmite prin ereditate hipersensibilizarea față de alergenii din mediu, pe care sistemul imun le respinge. Trei grupe de semne: nivelul de IgE total, nivelul de IgE specifice și hiperreactivitatea bronșică în AB se moștenesc independent.

**Mediul ambiant.** Episoade recurente de wheezing la copiii de vârstă precoce sunt asociate cu infecții virale, inclusiv

virusul sincițial respirator (RS), rinovirus, virusul gripal, paragripal, adenovirus și metapneumovirus uman. Acestea, la rândul lor, influențează sistemul imunologic, inflamația, iar acțiunea virusurilor asupra mucoasei căilor respiratorii formează susceptibilitatea căilor respiratorii la copiii de vârstă precoce. Expunerea pacienților față de alți factori cum ar fi alergenele și iritanții din interiorul și exteriorul casei pot declanșa inflamația căilor aeriene și hipersensibilizarea, de aceea eliminarea factorilor cauzali stă la baza soluționării simptomelor de

astm și poate induce controlul asupra maladiei. Aerul rece uscat și mirosurile pot induce bronhoconstricția când căile aeriene sunt iritate, însă nu acționează asupra inflamației și hipereactivității.

*Factori cauzali (triggeri, sensibilizatori declanșatori).* Semnele clinice ale AB în majoritatea cazurilor apar în urma contactului cu alergenii exogeni - substanțe genetic heterogene, față de care pacientul prezintă hipersensibilitate.

**Tabelul 33. Factori care pot declanșa apariția simptomelor de AB la copii.**

Infecțiile respiratorii virale acute	
Aeroalergenii (pneumoalergeni) la persoanele sensibilizate:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Praf menajer care poate să conțină</li> <li>• Acarieni (Dermatophagoideus, Eurogliphus, Acarius, Tarsonemus)</li> <li>• Coleoptere</li> <li>• Gândaci de bucătărie (Blatella, Germanica, Orientalis)</li> </ul>
	Perii și epidermis de animale și păsări - pisici, câini, iepuri, oi, găini, papagal ș.a.
	Mucegaiuri (Aspergillus, Alternaria, Penicillium, Candida, Cladosporium)
	Polenuri (copaci, ierburi, flori)
	Fumul de țigară
	Poluanți ai mediului ambiant (ozon, bioxid de sulf, cenușa după arderea lemnului, cărbunelui ș.a.)
	Unele mirosuri rare (parfumuri, soluții de curățare utilizate în menaj)
	Aerul rece și uscat
Alergeni alimentari: ouă, pește, crustacee, raci, arahide, nuci de copac, aditivii alimentari căpșune, făină de grâu, lapte de vaci ș.a.	
Medicamente: antiinflamatoare nespecifice (aspirina), $\beta$ -blocanți, unele antibiotice (peniciline) ș.a.	
Factori nespecfici:	
	Factorul psihic: anxietate, hiperemotivitate (răs, plans), stres.
	Exerciții fizice, efort fizic
	Condiții meteo
	Factori intrinseci (dereglări endocrine și metabolice)
Comorbidități: rinita alergică, sinusitele, refluxul gastroesofagian	

*Factori predispozanți.* Se constată următorii factori predispozanți pentru formarea AB la copil: particularitățile morfofuncționale care favorizează obstrucția: imaturitatea fibrelor musculare netede (hiperplazia glandelor mucoase cu

hipersecreție; predominanța sistemului colinergic; imaturitatea sistemului imun pulmonar); antecedente perinatale și postnatale: ventilație asistată la naștere; aspirația lichidului amniotic; displazia bronhopulmonară; gradul de poluare a

mediului ambiant, fumatul; refluxul gastroesofagian, condiții socioeconomice deficitare. Studiile recente confirmă că obezitatea mărește riscul de agravare a astmului și influențează nivelul de control. De asemenea, se atestă o corelare inversă între nivelul vitaminei D în ser și concentrația IgE și răspunsul *in vitro* al corticosteroizilor.

**Factorii de risc.** Principalii factori de risc sunt: prezența alergiei la copil, care în vârsta precoce se poate manifesta prin dermatită atopică, rinită alergică, alergii alimentare, sensibilizare la pneumoalergeni. Sexul: mai frecvent la băieți decât la fete (sub vârsta de 10 ani la băieți calibrul bronșic este mai mic

și au un tonus mai crescut al musculaturii bronșice). Fiecare component dintre factorii predispozanți/de risc mărește probabilitatea maladiei prin astm, iar combinarea lor amplifică riscul de realizare a maladiei prin participarea minimă a factorilor mediului ambiant.

Aproximativ în 80% din cazuri astmul a debutat la vârsta de până la 6 ani. Din numărul total de copii care au suportat wheezing în copilărie un număr minor dezvăluie în continuare astmul bronșic. Au fost identificați factorii de risc pentru formarea astmului la copiii de vârstă precoce.

**Tabelul 34. Factorii de risc de formare a astmului la copii în perioada de vârstă precoce.**

<p>Asmul la părinți Patologie alergică la copil Dermatită atopică Rinită alergică Alergie alimentară Sensibilizare la pneumoalergeni</p>	<p>Maladie severă a căilor respiratorii inferioare Pneumonia Bronșiolită, formă severă Wheezing fără semne de răceală Sex masculin Fum de țigară în mediul ambiant</p>
--	--

**Patogenie.** Obstrucția bronșică, responsabilă de manifestările clinice ale astmului, se datorește unui proces complex, în care sunt implicate mai multe mecanisme fiziopatologice: inflamația, spasmul musculaturii netede a bronhiilor, edemul peretelui căilor aeriene și creșterea secrețiilor mucoase în lumenul bronșic.

Inflamația căilor aeriene este mecanismul fiziopatogenic predominant, care induce declanșarea alterărilor conexe caracteristice: hiperreactivitatea bronșică (HRB) exprimată clinic prin bronhospasm, limitarea fluxului de aer datorită bronhoconstricției acute, infiltrării edematoase a conductelor aeriene, formării dopurilor de mucus, remodelării pereților căilor aeriene. În țesutul pulmonar la bolnavii cu astm bronșic se notează o creștere a numărului de celule mastocitare, eozinofilelor activate, a celulelor Th activate. Mediatorii eliberați din mastocite sunt: histamina, leucotriene, prostaglandine, bradikinină, factori activatori ai plachetelor (FAP), neuropeptide, kinine, adenosine, oxid nitric ș.a. Procesul inflamator apare în urma degajării de către celulele Th a citokinelor proalergice (IL-4, IL-5, IL-13) și a chemokinelor (eotaxina). Inflamația căilor respiratorii este responsabilă pentru apariția hiperreactivității musculaturii netede față de aerul rece, uscat, de mirosuri, fum de țigară. Aceste substanțe activează și direcționează migrarea infiltratului inflamator reprezentat de eozinofile, neutrofile și limfocite. Histamina de la nivelul căilor aeriene inferioare provine exclusiv din degranularea mastocitelor, care sunt situate atât în alveole, cât și în bronhii la nivelul epitelului. Atât creșterea permeabilității vasculare,

cât și bronhoconstricția sunt mediate prin intermediul receptorilor  $H_1$ . Cu toate acestea, blocarea receptorilor  $H_1$  cu medicamente antihistaminice nu ameliorează manifestările astmatice. Leucotrienele (LT) inițiază activarea limfocitelor și leucocitelor cu eliberarea de mediatorii chimici ai inflamației. Primul compus este LTA<sub>4</sub>, care se transformă în LTB<sub>4</sub>, mediator al inflamației. Ulterior apar, în cascadă, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, mediatorii ai reacției alergice. LTD<sub>4</sub> are efect bronhoconstrictor de 1000 de ori mai puternic decât histaminele și FAP. Aceste leucotriene intervin de asemenea în remodelarea căilor aeriene în AB, producând hiperplazia musculaturii netede și a epitelului bronșic.

Spasmul bronșic este un alt element caracteristic crizei de astm și este reponsabil de o parte din manifestările clinice ale bolii. Se dezvoltă brusc sau mai lent, cedează parțial sau total sub acțiunea tratamentului. Căile aeriene inferioare sunt inervate predominant parasimpatic și eliberarea de acetilcolină are efect bronhoconstrictor asociat cu creșterea secreției de mucus. A fost demonstrat că, pe lângă controlul clasic neurovegetativ al musculaturii netede a bronhiilor (colinergic și adrenergic), există un al treilea component foarte important pentru înțelegerea patogeniei astmului. Neurotransmițătorii acestui sistem sunt peptidele VIP (*vasoactive intestinal peptide*), care exercită un puternic efect relaxant asupra musculaturii netede bronșice. Răspunsul bronhiei la această peptidă diferă după dimensiunea acesteia, fiind minim la nivelul bronhiolilor.



Caracteristica dominantă a astmului constă în acea că există un răspuns bronhoconstrictor exagerat la agenți fizici, chimici, alergici sau farmacologici. Această anomalie fundamentală este determinată genetic și este prezentă de la naștere. Studiile cu aeroalergenii au detectat 2 etape în evoluția exacerbării de astm bronșic: etapa precoce (în primele 15-30 minute) se manifestă prin bronhospasm și etapa tardivă (peste 4-12 ore după acțiunea alergenilor), când se notează inflamația, edemul, hipersecreția de mucus. Această etapă se manifestă, în mare măsură, prin hiperreactivitatea bronșică, care persistă pe parcursul a câtorva săptămâni.

**Fiziopatologia crizei de astm.** Exacerbările de astm în cele mai frecvente cazuri apar în timpul nopții (din mijlocul nopții până la 08.00 dimineața), când hiperreactivitatea și inflamația ating puseul maxim. Debutul exacerbării este însoțit de reducerea lumenului bronșic (bronhii mici și bronșiole) prin edem inflamator al mucoasei și hipersecreție de mucus, precum și prin bronhospasm. Tulburarea ieșirii aerului din plămâni are ca efect creșterea capacității reziduale funcționale și hiperinflația. Pătrunderea aerului la nivelul plămânilor în inspir este posibilă prin punerea în funcțiune a mușchilor respiratorii accesorii, dar expirul rămâne penibil. Consecința alterării raportului ventilație/perfuzie este apariția hipoxemiei, iar în stadii tardive a hipercarbiei cu distensia peretelui toracic. În acest stadiu, hipercarbica și acidoza se instalează rapid, fiind caracteristici metabolice ale stării de rău astmatic. Acidoza progresivă și ineficiența măsurilor terapeutice conduc la colaps circulator și agravarea stării generale.

**Manifestări clinice.** Manifestările clinice ale astmului bronșic la copil sunt de o extremă varietate atât ca tablou, cât și ca severitate. Evoluția clinică trece prin perioadele de prodrom (precriză), de criză (exacerbare), postcriză și intercriză. În evoluția astmului bronșic se disting perioade asimptomatice (remisie clinică), care alternează cu perioade simptomatice (acutizare/exacerbare). Perioada simptomatică (exacerbare/acutizare) se manifestă prin semne tipice de bronhobstrucție: dispnee expiratorie, wheezing, expir prelungit și netipice de durată: tuse persistentă, tuse nocturnă, tuse după efortul fizic. Prezența wheezing-ului pune semnătura bolii, dar nu trebuie interpretat ca grad de severitate a bolii. Apariția wheezing-ului la inspir alături de diminuarea murmurului vezicular sunt semne de severitate. Nu toți pacienții cu astm prezintă semnul de wheezing în acutizare, dar poate apărea după un efort fizic sau în timpul nopții. Tusea, de sine stătător poate fi simptom de astm în AB indus prin efort sau astmul nocturn. De regulă, tusea este neproductivă, fără paroxisme, uneori se asociază cu wheezing-ul.

La copii *prodromul crizei astmatice* se poate manifesta prin iritabilitate, dereglări de somn, simptome de origine

vegetativă, poate apărea pruritul, înțepăturile retrosternale și la nivelul feței, tusea iritativă, uscată și rinoreea. *Exacerbarea* începe de obicei brusc, cu wheezing accentuat, tuse și dispnee respiratorie sau insidios - prin instalarea și accentuarea lentă a simptomelor respiratorii. În ambele cazuri, astmaticul prezintă la început dispnee, tahipnee, tuse, dureri retrosternale și wheezing. Criza poate fi de 1-3 ore, cu maxim de intensitate 10-20 minute, poate ceda spontan sau după tratament sau poate dura zile. Sfârșitul crizei se manifestă prin senzație de ușurare, caracterizată prin ameliorarea sindromului funcțional respirator și tusea frecventă cu expectorare a sputei perlate. Semnele clinice în *perioada intercrizică* sunt variate, în funcție de gradul de severitate a maladiei. Pacientul cu evoluție ușoară a AB nu prezintă semne clinice fizice. Pacienții cu AB persistent mai sever pot prezenta semne de detresă respiratorie și/sau de hiperinflație cronică. În perioada intercrizică se pot detecta semnele de atopie sau maladii alergice cum sunt rinita alergică, conjunctivitele, rinosinuzitele.

**Examenul clinic în exacerbare.** În funcție de gradul de severitate se disting patru forme de exacerbări: ușoare, moderate, severe și stop respirator iminent. Bolnavul este anxios sau preferă să stea ridicat cu capul aplecat înainte pentru a utiliza mușchii accesorii în respirație. Inspecția toracelui arată prezența dispneei expiratorii, tahipneei, a toracelui destins, fixat „în inspir”, coborârea ficatului și splinei la palpate, a hipersonorității (datorită aerului rezidual), diminuarea ariei matității cardiace, expir prelungit, raluri sibilante în inspir și în cea mai mare parte a expirului. Se pot asocia și raluri ronflante. Apariția ralurilor subcrepitante semnifică apariția suprainfecției, a atelectaziei sau a decompensării cardiace. Datorită particularităților anatomofiziologice la copii de vârstă precoce dispneea este de tip mixt, în unele cazuri se asociază febra, tusea este mai productivă decât la copiii mai mari, în auscultație se disting raluri umede abundente în puseul crizei. În formele moderate și severe de exacerbare se notează tahicardia, care poate evolua în bradicardie în agravarea stării bolnavului cu iminență de stop respirator. În episoadele severe poate apărea cianoza, starea confuzională și letargia. La acești bolnavi wheezing-ul poate fi diminuat din cauza hipersecreției de mucus și a epuizării acestora, consecința fiind reducerea schimburilor gazoase. Semnele cele mai sigure, care semnaleză severitatea crizei, sunt: *dispneea în repaus, cianoza, dificultățile în vorbire, pulsul paradoxal și folosirea mușchilor respiratorii accesorii*. Severitatea crizei se susține mai sigur pe baza nivelurilor gazelor respiratorii în sângele arterial. În AB sever, în special datând din copilărie, pot apărea efecte secundare ale hiperinflației cronice, și anume: bombarea anterioară a sternului, diafragm coborât și torace cu diametre mărite. Cauzele acutizării simptomelor în AB, în cele mai frecvente cazuri,

sunt: acțiunea alergenilor cauzali-sensibilizatori, noncompliance, tehnica incorectă de administrare a medicației pe cale inhalatorie, comorbidități (rinita alergică, sinuzita, refluxul gastro-esofagian), medicație insuficientă, altă maladie.

**Tablelul 35. Aprecierea severității exacerbărilor AB.**

Parametrul	Ușor	Moderat	Sever	Iminența de stop respirator
Dispneea	apare în timpul mersului, poate sta culcat	la copiii mai mari apare în timpul vorbirii, la cei mici plânsul devine mai scurt și mai încet, apar dificultăți la alimentație, preferă să stea așezat	apare în repaus, copiii refuză alimentația, poziție forțată (pe șezute aplecat înainte)	
Vorbirea	propoziții	expresii	cuvinte	
Starea de alertă	poate fi agitat	de obicei agitat	de obicei agitat	inhibat sau în stare confuzională
Frecvența respirației	crescută	crescută	adesea > 30/min.	
<b>Frecvența normală a respirației la copii</b>				
<b>Vârsta                      Frecvența respirației</b>				
<b>&lt; 2 luni                      &lt; 60/min.</b>				
<b>2-12 luni                      &lt; 50/min.</b>				
<b>1-5 ani                      &lt; 40/min.</b>				
<b>6-8 ani                      &lt; 30/min.</b>				
Angajarea mușchilor respiratori accesorii cu tiraj supraclavicular	de obicei lipsește	de obicei prezentă	de obicei prezentă	mișcare toraco-abdominală paradoxală
Raluri sibilante	moderat exprimate adesea doar la expir	sonore	sonore	lipsește
FCC	< 100	100-120	> 120	bradicardie
<b>FCC în normă la copii</b>				
<b>sugari                      2-12 luni                      &lt; 160/min.</b>				
<b>vârsta fragedă                      1-2 ani                      &lt; 120/min.</b>				
<b>preșcolari și școlari                      2-8 ani                      &lt; 110/min.</b>				
Puls paradoxal	Lipsește < 10 mm Hg	Poate fi prezent 10-20 mm Hg	Deseori e prezent 20-40 mm Hg	Lipsește
PEF în % de la prezis după bronhodilatator	> 80%	60-80%	< 60%	

PaO <sub>2</sub> la respirație cu aer PaCO <sub>2</sub>	> 60 mm Hg < 45 mm Hg	> 60 mm Hg < 45 mm Hg	< 60 mm Hg > 45 mm Hg: posibil IRA	
SaO <sub>2</sub> % (cu aer)	> 95%	91-95%	< 90%	

Apariția oricărui simptom clinic indică lipsa controlului inflamației. Cu cât inflamația este mai pronunțată, cu atât crizele sunt mai frecvente și mai severe. Între crize, pacientul se poate simți perfect sănătos sau poate simți o dificultate în respirație după efort.

#### Clasificarea astmului bronșic.

În corespundere cu mecanismul etiopatogenic predominant se disting următoarele forme de astm bronșic la copil:

- forma atopică (imunopatologică)

- forma nonatopică (patoreceptorică, metabolică)

Forma atopică a astmului bronșic la copii este predominantă.

Clasificarea AB în funcție de gradul de severitate a evoluției clinice este reprezentată în tabelul 4. Pentru fiecare grad de severitate sunt caracteristici anumiți indici clinici și funcționali. Este important de menționat că prezența a cel puțin unui indice, care corespunde unui grad mai sever impune clasificarea AB în categoria respectivă.

**Tabelul 36. Clasificarea astmului bronșic în funcție de severitate.**

Tipul AB	Crize de astm	Accese nocturne	PEF sau VEMS Variabilitate a PEF-ului
<b>Intermitent</b>	< 1 dată pe săptămână PEF normal asimptomatic între crize	≤ 2 ori pe lună	≥ 80% <20%
<b>Persistent ușor</b>	> 1 dată pe săptămână, dar < 1 dată pe zi Crizele pot afecta activitatea	> 2 ori pe lună	≥ 80% 20-30%
<b>Persistent moderat</b>	Zilnic Crizele afectează activitatea	> 1 dată pe săptămână	60-80% >30%
<b>Persistent sever</b>	Permanent Activitate fizică limitată	Frecvente	≤60% >30%

Gradul de severitate este flexibil și se poate schimba în timp, depinde nu numai de accentul simptomelor clinice, dar și de răspunsul la terapie.

Clasificarea AB în funcție de nivelul de control. În scopul simplificării conduitei pacienților GINA a propus clasificarea astmului bronșic în funcție de gradul de control asupra maladiei. Asupra atingerii nivelului de control asupra astmului indică următoarele: lipsa sau limitarea la minimum

(< 2 episoade în săptămână) a simptomelor în perioada de zi, lipsa limitării activității zilnice, lipsa simptomelor nocturne, lipsa necesității sau necesitatea minimă (< 2 episoade pe săptămână) de preparate de urgență în AB, indici normali ai funcției pulmonare, lipsa de exacerbări. Se recomandă ca periodic să fie determinat gradul de control în scopul de a ajusta volumul de terapie necesar.

**Tabelul 37. Clasificarea astmului bronșic în funcție de nivelul de control.**

Caracteristici	Controlat total	Controlat parțial	Necontrolat
<b>Crize de astm</b>	Lipsesc ≤ 2 episoade/săptămână	> 2 episoade/săptămână	3 sau mai multe criterii pentru astm controlat parțial în orice săptămână
<b>Limitarea activității</b>	Lipsește	Prezentă	
<b>Accese nocturne</b>	Lipsesc	Prezente	
<b>Necesitatea tratamentului de urgență</b>	Lipsește ≤ 2 episoade/săptămână	> 2 episoade/săptămână	
<b>Funcția pulmonară (PEF sau VEMS)</b>	Normală	Indici micșorați (<80% de la prezis sau de la cel mai bun rezultat al pacientului respectiv)	
<b>Exacerbările</b>	Lipsesc	≥ 1 exacerbare/an*	1 exacerbare/săptămână

\* - fiecare exacerbare necesită reevaluarea tratamentului de menținere.

În evoluția astmului de orice grad de severitate poate surveni agravarea stării generale cu instalarea stării de rău astmatic (status asthmaticus), care se manifestă prin durată prelungită a crizei > 6-8 ore. Criza este nonresponsivă la tratamentul convențional cu  $\beta_2$ -agoniști adrenergici, administrate în doze adecvate, care este însoțită de tulburări cardiocirculatorii, neurologice și gazometrice specifice. Se agravează funcția de drenaj, se accentuează hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mm col. Hg) și hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mm col. Hg).

În faza I a stării de rău astmatic (compensare relativă) starea generală este gravă, accesele recidivează frecvent pe parcursul a 24 de ore, în perioada interaccese se menține obstrucția bronșică. Preparatele bronhospasmolitice au efect de scurtă durată, reduc neînsemnat senzația de sufocare, însă nu elimină spasmul bronșic. Auscultativ se mențin multiple raluri uscate pe fondul respirației diminuate.

În faza II (decompensare) senzația de sufocare devine permanentă, răspunsul la bronhospasmolitice lipsește. Respirația este puternic diminuată, ralurile treptat dispar „plămân mut”, apar și progresează semnele de emfizem. Se determină semne de insuficiență circulatorie, crește hipoxia.

Faza III (coma hipoxică). Pe fundalul insuficienței cardiorespiratorii se dezvoltă hipoxia cerebrală – perturbarea, apoi pierderea conștiinței, convulsii. Se menține acidoza mixtă decompensată (copilul necesită ventilare artificială pulmonară), oxigenare. Scade tensiunea arterială, apare bradicardia.

#### **Complicații care pot surveni în AB la copii:**

- Imediate
- Pneumotorax spontan

- Emfizem subcutanat
- Emfizem mediastinal
- Fracturi costale
- Atelectazie segmentară (obstrucție prin dop de mucus)
  - Tardive
- Suprainfecție bronșică
- Pneumonii intercurrente
  - Iatrogene
- Abuz corticosteroizi: Corticodependență, osteoporoză, sindrom cushingoid, hipertensiune arterială, ulcer gastroduodenal, risc de infecții
- Abuz Beta-adrenergici: Iritabilitate, tremor digital, crampe musculare, tahicardie, extrasistolie, tensiune arterială crescută
- Abuz aminofilină: Anxietate, iritabilitate, convulsii, insomnie.

#### **Diagnostic.**

Diagnosticul pozitiv se bazează pe analiza datelor anamnestice, examenului clinic, rezultatele probelor funcționale respiratorii și ale altor investigații paraclinice.

*Colectarea anamnezei.* Anamneza joacă un rol-cheie în stabilirea diagnosticului, fiindcă AB este o maladie cronică și în cele mai frecvente cazuri se manifestă prin apariția perioadelor de tuse uscată și/sau a dispneei expiratorii. Copiii de vârstă școlară prezintă acuze de dispnee și senzație de constrângere toracală, iar cei de vârstă preșcolară - acuze de dureri nelocalizate în regiunea cutiei toracice. Este caracteristică agravarea simptomelor respiratorii pe parcursul nopții. Alte semne clinice sunt: supraoboseala aproape permanentă,

limitarea activității fizice în comparație cu bolnavii de aceeași vârstă. În colectarea anamnezei este important de a elucida cauza declanșării și acutizării AB, durata acutizărilor precedente, sezonul de apariție a lor, evoluția maladiei, date despre examinările paraclinice, despre eficiența tratamentului precedent, despre prezența în anamneză a altor maladii alergice (rinita alergică, conjunctivita alergică, dermatita atopică). Datele privind istoricul familial va include informația privind prezența unor maladii alergice la părinți și rude de diferit grad. Se vor colecta datele privitoare la condițiile de trai, starea încăperilor unde se află copilul, inclusiv când nu se află acasă, se clarifică prezența unor factorii de risc: fumul de țigară, contactul cu animalele cu blană, contactul cu gândaci de bucătărie, polen și mușcagii din exterior. Este important de a colecta date privind cunoștințele părinților în AB, particularitățile de conduită a AB la domiciliu, despre resursele economice ale familiei.

**Examenul clinic.** Se aplică metodele de inspecție a bolnavului: determinarea semnelor generale de pericol, determinarea ratei respiratorii, determinarea tirajului cutiei toracice, percuție, auscultație. Semnele clinice caracteristice AB sunt în funcție de perioada bolii și de gradul de severitate, care au fost descrise mai sus (Manifestări clinice).

**Examenul funcțional pulmonar.** Diagnosticul de AB și al gradului de severitate a exacerbărilor se stabilește prin explorarea funcției respiratorii.

Se efectuează cu scop:

- Diagnostic: obținerea informației obiective privind gradul de afectare pulmonară (severitatea astmului)
- De a aprecia răspunsul la terapia efectuată cu bronhodilatatoare
- Depistarea reactivității bronșice
- Monitorizarea stării bolnavului în dinamică.

De rutină se efectuează la copii de vârstă după 5-6 ani. Pentru copiii < 5-6 ani, care nu pot fi testați prin manevrele de spirometrie, sunt utilizate tehnici noi, care permit de a determina rezistența căilor respiratorii prin metoda de oscilometrie prin impulsuri (IOS), pletismografie (aplicată în incubatoare pentru nou-născuți), spirometrie în repaus (metoda de analiză a respirației liniștite).

Pentru copiii > 5-6 ani se utilizează spirometria, pneumotahografia cu varinata portabilă de Peak-Flow-Meter, oscilometria prin impulsuri (IOS). Prin spirometrie sunt determinați indicii: de volum pulmonar - capacitatea vitală (CV), volumul gazos toracic (VGT), volumul rezidual forțat (VRF), capacitatea pulmonară totală (CPT); debitele expiratorii forțate - volum expirator maxim/sec. (VEMS), debit mediu expirator maxim (FEV), debit expirator maxim instantaneu de

vârf (PEF), incele Tifeneau (VEMS/CV), rezistența căilor aeriene la flux (Raw).



Fig. 35. Spirometrie în repaus la copiii < 3 ani.



Fig. 36. a - spirometru; b - peakflowmetru.



Fig. 37. Oscilometrie prin impulsuri (>5 ani).

În sprijinul diagnosticului de astm sunt următoarele schimbări în spirometrie: creșterea VRF, scăderea VEMS, a indicelui Tiffeneau, scăderea PEF, FEV, creșterea Raw.

*Testul cu  $\beta_2$ -agonist (testul bronhodilatator)* - valorile spi-rografice sau ale PEF-metriei efectuate la 15 minute după inhalarea unei doze de  $\beta_2$  agonist cu durată scurtă de acțiune sunt comparate cu cele obținute înainte de inhalare; creșterea valorilor VEMS-ului  $\geq 12\%$  sau PEF  $\geq 20\%$  arată o reversibilitate a obstrucției și este sugestivă pentru astm.

*Testul de efort (provocare):* spirografia (PEF-metria) se face inițial și la 5-10 minute după terminarea unui efort fizic nestandardizat (alergare sau exerciții fizice), dar suficient pentru a spori semnificativ frecvența pulsului (până la 140-150 /min.). Scăderea VEMS  $\geq 15\%$  sau PEF  $\geq 20\%$  este sugestivă pentru astm (bronhospasm de efort).

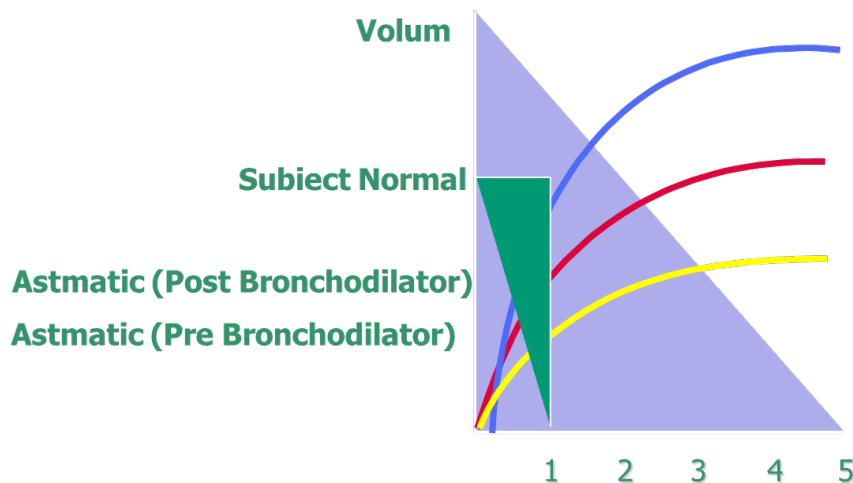
În unele situații, în clinică se înfăptuiesc probele de provocare bronșică cu alergenii cauzali pentru a determina

asocierea între acțiunea alergenilor și formarea simptomelor de AB. Aceste probe se efectuează în cazurile de AB controlat cu durată mai mare de 4 săptămâni, pentru a determina toleranța la alergenii. În practica pediatrică efectuarea unor astfel de teste este limitată.

Unul din semnele esențiale ale astmului bronșic este **variabilitatea zilnică** a semnelor clinice și funcționale, care se colerează cu hiperreactivitatea bronșică. Aprecierea variabilității se face prin măsurarea valorilor PEF dimineața și seara cu peakfluorometrul sau spirometrul:

$$\text{Variația PEF} = \frac{\text{PEF seara} - \text{PEF dimineața} \times 100\%}{\text{PEF seara}}$$

O variabilitate  $> 20\%$  semnaleză un astm moderat sau sever, insuficient controlat.



**Nota:** Fiecare curba FEV<sub>1</sub> reprezintă indicele maxim din 3 măsuri consecutive

**Fig. 38.** Schimbări tipice în spirometrie (FEV<sub>1</sub>).

*Explorarea alergologică.* Identificarea IgE specifice se realizează prin 2 metode: testare dermică *in vivo* și testare a serului *in vitro*. Testarea dermică *in vivo* este o metodă în care alergenul se introduce prin scarificare (testul *prick*) sau prin injectare intra- sau subdermică. Alergenul difuzat prin piele interacționează cu anticorpii specifici IgE fixați pe celulele mastocitare și ca rezultat are loc degajarea substanțelor biologice active, în primul rând a histaminei. Histamina produce local eritemul și papula. Dimensiunile elementelor se măsoară peste 15-20 de minute după testare. Dimensiunile papulei indică gradul de sensibilizare față de alergenul testat. Testarea serului *in vitro* prevede identificarea IgE alergenspecifice, a

concentrației de IgE totale și, în caz de necesitate, a concentrației substanțelor biologice active. Nivelul IgE totale în AB la copii în cele mai frecvente cazuri de formă atopică a AB este mărit. În hemogramă se poate detecta eozinofilia  $> 4\%$  ( $> 250-400/\text{mm}^3$ ).

Rezultatele obținute prin testarea cutană cu alergeni și de identificare în ser a IgE specifice ne permit obținerea informației despre originea atopică a astmului, despre starea de sensibilitate a bolnavului, despre spectrul de sensibilizare cu scopul de a elabora recomandări privind respectarea regimului și a dietei respective.

*Examenul de spută.* Se identifică eozinofilele (marker de inflamație) în proporție de 10-90%, cristalele octoedrice de lipofosfolipază Charcot-Layden - sugestive pentru AB atopic, spiralele Curschmann (aglomerări de mucus).

Măsurarea concentrației de *oxid nitric (NO)* la expir este un marker al inflamației căilor respiratorii, fiind indicată în determinarea dozei de medicație cu corticosteroizi inhalatori și pentru confirmarea diagnosticului de AB. Determinarea nivelului de IL-5 în aerul expirat este posibilă pentru a aprecia evoluția AB și a prezice apariția exacerbărilor.

*Alte investigații paraclinice.* Se recomandă în funcție de necesitate pentru confirmarea și stabilirea diagnosticului diferențial cu alte maladii.

*Roentgenografia.* Explorarea în 2 proiecții (anterior-posterior și lateral) a cutiei toracice la copiii cu AB permite depistarea unor semne minime nespecifice de hiperventilare (aplatizarea curbei diafragmale, lărgirea spațiului retrosternal, orizontalizarea coastelor), accentuarea desenului pulmonar și/sau depistarea complicațiilor. Roentgenografia este eficientă pentru a face diagnosticul diferențial cu alte maladii.

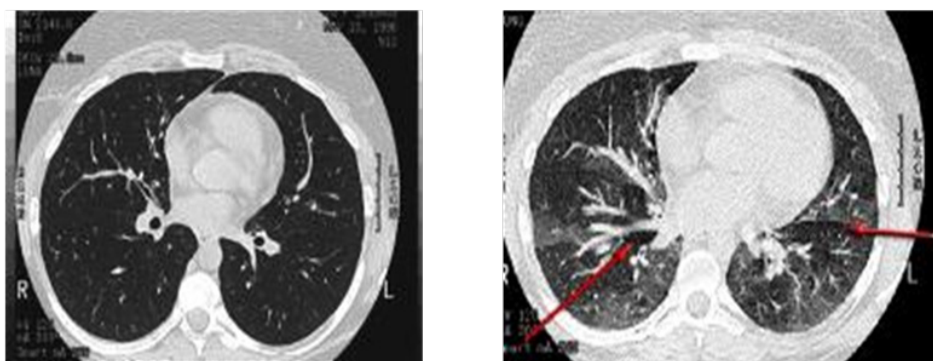
Unele schimbări în pulmoni se pot identifica la realizarea tomografiei computerizate cu rezoluție înaltă.

### **Pneumomediastinum în astmul bronșic. Aer în reg. mediastinului adjacent la reg. anteroposterioară și aer pătruns în reg. gâtului, din dreapta**



**Fig. 39.** Pneumomediastin în astmul bronșic. Aer în regiunea mediastinului adjacent la regiunea anteroposterioară și aer pătruns în regiunea gâtului, din dreapta.

### **Rezoluție înaltă de CT a toracelui la inspir demonstrează aerul pătruns. În inspir - norma. La expir - atenuare mozaică a pulmonilor.**



**Fig. 40.** Rezoluție înaltă de CT a toracelui la inspir demonstrează aerul pătruns. În inspir - în limite normale. La expir - atenuare în mozaic a pulmonilor.

**Datele histologice.** AB este o maladie inflamatorie cronică și se caracterizează prin prezența celulelor de inflamație, congestiei vasculare, creșterii permeabilității vasculare, îngroșării țesuturilor. Infiltrarea cu eozinofile este semnul considerat marker al activității inflamatorii alergice. Histologic lumenul căilor aeriene este îngustat. La pacienții cu AB sever se determină îngroșarea membranelor bazale și remodelarea căilor

respiratorii sub formă de fibroză și hipertrofie a musculaturii netede

Diagnosticul de AB la copii de vârstă < 5 ani se bazează pe datele aprecierii indicelui de predictibilitate. Specificitatea acestui indice este foarte înaltă (97%), cu valoarea predictivă pozitivă de circa 77% pentru astmul persistent care se va instala în perioada de copilărie mai târziu.

**Tabelul 38. Indicele predictiv pentru astm la copilul de vârstă < 5 ani.**

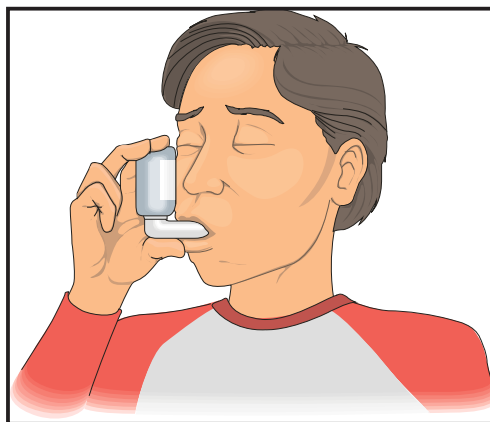
Copiii cu > 3-4 episoade de wheezing în ultimul an și:	
Un criteriu major	Sau 2 criterii minore
istoric de astm la unul din părinți prezența dermatitei atopice la copil sensibilizare la pneumoalergenii	sensibilizare la alergeni alimentari wheezing în absența infecției eozinofilie în sânge (>4%)

### Diagnostic diferențial

Maladiile organelor respiratorii:

- Bronșiolită VSR
- Pneumonie
- Bronșită
- Bronșiectazii
- Tuberculoză
- Rinosinuzite
- Hipertrofia adenoizilor, amigdalelor
- Corpi străini intranasal
- Corpi străini intrabronșici
- Laringotraheobronșita
- Laringotraheomalacie
- Fistulă traheoesofagiană
- Fibroză chistică
- Aspergiloză alergică bronhopulmonară
- Alveolită alergică
- Disfuncția coardelor vocale
- Inhalații toxice
- Sindromul imotil ciliar, dischinezie ciliară
- Maladii pulmonare interstițiale
- Alte afecțiuni
- Reflux gastroesofagian
- Imunodeficiență
- Tumori
- Obstrucție laringeană indusă prin efort fizic
- Cardiopatii cu șunt stânga-dreapta
- Periartrită nodoasă
- Tromboembolismul pulmonar
- Sarcoidoză
- Displazia bronhopulmonară
- Tusea psihogenă

- Tusea provocată de administrarea unor medicamente.



**Terapia AB.** AB bronșic nu poate fi vindecat, dar cu ajutorul unui tratament adecvat simptomele pot fi ținute sub control, iar copilul poate duce o viață normală.

Obiectivele terapiei eficiente a AB sunt:

- Atingerea și menținerea controlului simptomelor
- Menținerea activității fizice, inclusiv a exercițiilor fizice
- Menținerea funcției pulmonare pe cât e posibil în limite normale
- Prevenirea exacerbărilor de astm
- Evitarea efectelor adverse ale medicației administrate
- Prevenirea mortalității în AB.

Conform Ghidului GINA de conduită a AB, reactualizat și publicat în 2018, 2019 ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)), în terapia cu succes a AB sunt stabilite 4 componente: formarea parteneriatului pacient/medic; identificarea și reducerea expunerii față de factorii de risc; apreciere, tratament și supraveghere a AB; managementul exacerbărilor.



**Formarea parteneriatului pacient/medic.** Instalarea unei compliance între pacient/familie cu medicul este esențială pentru managementul corect și efectiv al AB. Pacientul/părinții trebuie să fie instruiți cum să evite factorii de risc, cum să administreze corect medicamentele, să înțeleagă corect diferența între medicamentele „controlor” și „reliever”, să recunoască semnele de pericol în astm și să cunoască ce acțiuni să întreprindă, să poată monitoriza funcția respiratorie, inclusiv cu utilizarea peakfluorometrului, să fie informați despre faptul unde să apeleze în caz de necesitate pentru a primi asistență medicală. Trebuie să se conștientizeze că AB este o maladie cronică și necesită o compliance strânsă de lungă durată între luctătorul medical și părinții/îngrijitorii/pacientul, pentru a obține un rezultat terapeutic eficient.

#### Farmacoterapie.

Scopul principal în tratamentul AB este atingerea și menținerea controlului clinic.

Medicamentele administrate în astmul bronșic sunt clasificate în 2 subclase:

1. Remediile utilizate în terapia de urgență - medicație „reliever”. Aceste medicamente sunt administrate după necesitate, acționează rapid pentru ameliorarea bronhoconstricției și pentru a soluționa simptomele.

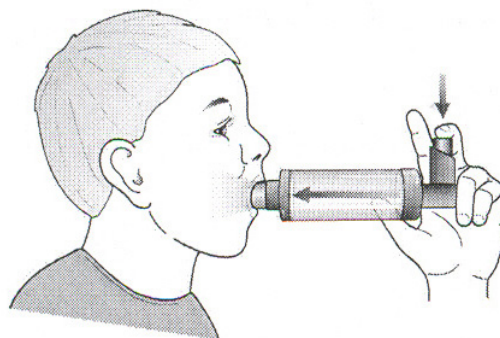
2. Preparatele utilizate în terapia de bază (antiinflamatoare) a astmului bronșic – medicație „controlor”. Aceste medicamente sunt administrate pe durată lungă pentru a menține controlul asupra AB prin efectul antiinflamator. Volumul de terapie se evaluează regulat în scopul atingerii controlului asupra bolii.

**Terapia de urgență a crizei de astm bronșic.** Remediile de urgență în tratamentul astmului bronșic sunt: O<sub>2</sub> până la o SaO<sub>2</sub> de circa 94%, β<sub>2</sub>-agoniști selectivi cu durată scurtă de acțiune (β<sub>2</sub>-ADS), anticolinergicele (AC), corticosteroizi administrați sistemic (IV, per os) (CS), teofilinile cu acțiune rapidă.

β<sub>2</sub>-ADS posedă o acțiune rapidă (peste 5-10 minute la administrarea în inhalare) cu durată menținerii efectului timp de 4-6 ore. Prioritate au remediile administrate inhalator. Sunt reprezentate prin preparatele albuterol, fenoterol, levalbuterol, terbutalin, pirbuterol. Aceste preparate acționează prin relaxarea musculaturii netede bronșice, micșorarea permeabilității vasculare, ameliorează funcția de protecție a bronhilor.

Albuterolul (Salbutamol) este preparatul de elecție față de alte β<sub>2</sub>-ADS în asistența de urgență a AB la copii. De preferință este administrarea în inhalatii prin dozatoarele presurizate metrice. Pentru pacienții < 5 ani pentru inhalare se recomandă utilizarea diferitor camere de inhalare (spacer, tuburi inhalatoare, măști). O eficiență terapeutică similară

are administrarea albuterolului în sirop, comprimate per oral, soluții pentru nebulizare, injecție. Reacțiile adverse includ: apariția senzațiilor de tremor, de palpații cardiace, tahicardie, aritmie, agitație, hiperglicemie, hipokaliemie, hipomagnezemie, hipoxie de tranziție.



Levalbuterolul, derivatul tereozometric al albuterolului, a fost produs cu scopul de a micșora efectele β<sub>2</sub>-ADS, efectul clinic este de 4 ori mai înalt decât al albuterolului și demonstrează profilul preferabil protector. Forma medicamentoasă este prezentată numai prin soluții pentru nebulizare, de aceea utilizarea este încă limitată. Dacă necesitatea administrării β<sub>2</sub>-agoniștilor depășește 3-4 inhalatii în 24 de ore, este necesar de a vedea terapia antiinflamatoare. Folosirea frecventă și necondiționată a β<sub>2</sub>-agoniștilor poate spori hiperreactivitatea bronșică, ce agravează evoluția maladiei.

**Preparate anticolinergice** (Ipratropium bromid, Oxytropium bromid, Tiotropium bromid). Aceste medicamente au efect inhibitor asupra reflexelor mediate prin nervul vagal prin acțiunea antagonistă asupra acțiunii acetilcolinei față de receptorii muscarinici. Sunt indicate ca alternativă, când pacientul dezvoltă intoleranță la β<sub>2</sub>-ADS. Mai frecvent utilizat este preparatul Ipratropium bromid. Efectul bronhodilatator se instalează mai târziu (30 min.) decât a β<sub>2</sub>-ADS (5

min.) din care cauză sunt mai puțin indicate pentru a fi administrate în terapia de urgență. Formele medicamentoase sunt prezentate prin dozimetre metrice (în spray) pentru inhalare și prin soluții 0,2% nebulizatoare.

**Tabelul 39. Managementul inițial al exacerbărilor de astm la copiii în vârstă 5 ani și mai mici.**

Tratament	Doze și administrare
Oxygen suplimentar	24%, livrat prin masca facială (1 L/min.) pentru a menține SaO <sub>2</sub> 94-98%
β <sub>2</sub> -agoniști de scurtă durată	2-6 pufuri Salbutamol prin sapcer, sau 2,5 mg Salbutamol prin nebulizer la fiecare 20 de min. – prima oră, apoi de evaluat severitatea. Dacă simptomele persistă ori reapar – adăugător 2-3 pufuri pe oră. Spitalizare dacă e necesar > 10 pufuri în 3-4 ore.
Corticosteroizi sistemici	De administrat doza inițială de Prednisolon per os (1-2 mg/kg, maximal 20 mg pentru copii < 2 ani și 30 mg pentru copii de 2-5 ani) sau Methylprednisolon 1 mg/kg fiecare 6 ore în prima zi
<b>Opțiuni suplimentare în prima oră de tratament</b>	
Ipratropium bromide	Pentru copiii cu exacerbări medii-severe – 2 pufuri de Ipratropium bromide 80 mcg (sau 250 mcg prin nebulizare) fiecare 20 min. doar în prima oră.
Sulfat de magneziu	De luat hotărârea privind indicarea MgSO <sub>4</sub> izotonic prin nebulizare (150 mg) 3 doze în prima oră de tratament pentru copiii ≥ 2 ani cu exacerbare severă.

Preparatele anticolinergice au efect sinergic cu β<sub>2</sub>-ADS și cu succes pot fi utilizate în terapia combinată, mai ales la copiii < 5 ani. Un preparat analogic este Berodual (Combinarea Fenoterol+Ipratropium bromide).

**Corticosteroizii sistemici (CSS).** Efectul terapeutic este asociat cu posibilitatea de a reduce inflamația în mucoasa căilor respiratorii și de restabilire a sensibilității adrenoreceptorilor la catecolamine. Sub acțiunea CSS are loc:

- Redistribuirea leucocitelor și reducerea activității lor (are loc supresia migrării leucocitelor spre focarul de inflamație, a reacției la mitogene și a reacției imunopatologice de tip tardiv).

- Inhibarea degajării substanțelor biologice active-mediaatori ai inflamației (a histaminei, leucotrienelor, produselor de metabolism a acidului arahidonic).

- Amplificarea răspunsului la preparatele β adrenostimulatoare prin stimularea sintezei de adrenoreceptori.

Indicații pentru terapia cu CSS: Terapia inițială cu β<sub>2</sub>-ADS nu produce ameliorare: în 1-2 ore în exacerbările severe, în 24-36 de ore în exacerbările medii sau dacă exacerbările anterioare au necesitat glucocorticoizi sistemici. Administrarea perorală este la fel de eficientă ca cea injectată I/V. Preparatul de elecție în caz de jugulare a exacerbărilor

severe este prednizolona (methylprednizolona), însă în unele situații se admit și alte CSS. Doza inițială este de 1,0-2,0 mg/kg/zi (echivalente după prednizolon) cu durata de 3-5 zile, în cazurile severe durata terapiei cu CSS se mărește (10-20 zile). CSS sunt de asemenea utilizate în scopul tratamentului de lungă durată în formele severe persistente de astm în scopul diminuării, obținerii controlului inflamației alergice. Sindromul de asfixie este o indicație absolută pentru administrarea prednizolonului per os de lungă durată.

**Teofiline cu acțiune rapidă (eufilina).** Are proprietăți bronhodilatatoare accentuate și se utilizează de mulți ani în terapia astmului bronșic. Teofilinele inhibă fazele precoce și tardive a ale reacțiilor alergice ale pulmonilor ca răspuns la alergeni și astfel protejează bronhiile. Sunt descrise unele proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatoare ale teofilinei.

Indicații: eșecul terapiei standard cu β<sub>2</sub>-ADS, CSS, anticolinergice. A nu se indica de prima intenție, a nu se indica de rutină. Se utilizează sub formă de soluții 2,4% injectabile (i/v) și în comprimate (0,15). În terapia de urgență se administrează i/v în perfuzie. Doza de incarcare: 5-6 mg/kg iv, se administrează lent. Doza de întreținere constituie 0,5 mg/kg/oră (pentru copiii > 5 an) sau 0,9 mg/kg/oră (pentru copii < 5 ani). Doza terapeutică și toxică depinde de concentrația

preparatului în plasmă. Efectul toxic apare când concentrația teofilinei în ser este  $>15-20 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Metabolismul teofilinei este în mare măsură condiționat de starea organelor interne și de medicamentele administrate concomitent. Preparate precum macrolidele, antimicoticele, contraceptivele, modificatorii antileucotrienilor, ciprofloxacina au proprietăți de a reduce *clearance*-ul teofilinei și ca rezultat are loc reținerea și creșterea nivelului preparatului în ser, ceea ce cauzează efectul de toxicitate semnificativă. Efectele toxice se manifestă prin apariția senzației de grețuri, insomnie, iritabilitate, tremor, cefalee, aritmii cardiace, convulsii. Supradozarea poate fi fatală. Necesitatea de a fi monitorizată concentrația teofilinei face ca preparatul să fie indicat cât mai restrâns (mai frecvent în starea de rău astmatic).

**Sulfatul de magneziu.** Acțiune: relaxarea musculaturii netede bronșice prin limitarea pătrunderii Ca în celula musculară. Se recomandă a fi administrat i/v în perfuzie lentă, când astmul nu răspunde la terapia cu  $\beta_2$ -ADS, CSS, teofiline.

*Managementul exacerbărilor de AB la copil.* Este vital necesar de a evalua corect gradul de severitate a exacerbărilor. Părinții sau îngrijitorii de copii trebuie să aibă instrucțiuni în scris despre modul de apreciere a bolnavului cu astm și despre aplicarea terapiei de urgență în caz de exacerbare.

La nivel medical primar: se recomandă inhalarea cu un preparat  $\beta_2$ -ADS (Salbutamol), câte 2-4 pufuri de 3 ori consecutiv cu intervalul de 15-20 min. După fiecare inhalare se evaluează starea copilului: rata respiratorie, pulsul, inspecția, auscultația. La un răspuns pozitiv efectul se menține timp de circa 4 ore. După indicația, inhalările cu  $\beta_2$ -agoniști cu durată scurtă se vor prelungi încă 3-5-7 zile. Alte recomandări vor fi indicate de către medic în funcție de evoluția bolii și comorbidități. Dacă starea copilului nu se ameliorează, copilul este spitalizat în secția de terapie intensivă sau alergologie/pediatrie.

La nivelul de asistență spitalicească copilul se evaluează conform schemei ABCDE, se apreciază gradul de severitate a exacerbării. Se indică oxigen, se administrează inhalările cu salbutamol de 3 ori consecutiv (dacă este necesar) cu intervalul de 15-20 min., se instalează accesul i/v și se administrează CSS (1-2 mg/kg după prednizolon) sau se administrează peroral (dacă permite starea copilului). În continuare, dacă criza persistă - câte 2-4 pufuri fiecare 3-4 ore în crizele ușoare și câte 6-10 pufuri fiecare 1-2 ore în crizele moderate. La un răspuns pozitiv efectul se menține timp de circa 4 ore. În lipsa efectului terapeutic pozitiv se prescriu inhalările cu ipatropium bromid. În cazuri severe, în staționar, se administrează eufilina (2,4%) în perfuzie, reieșind din dozele indicate mai sus. Este important de a evita administrarea eufilinei în combinație cu doze majore de salbutamol. Dacă pacientul este hipoxemic

(saturație cu  $\text{O}_2 < 95\%$ ) în centrele medicale și/sau spitale se administrează oxigen. La pacienții cu exacerbări severe de astm, care nu răspund la terapia cu  $\beta_2$ -ADS, CSS se indică soluție de magneziu sulfat în perfuzie i/v lentă. Se prelungește terapia cu  $\beta_2$ -ADS încă 3-5 zile și terapia cu CSS încă 3-7 zile. Managementul exacerbărilor include monitoringul răspunsului la tratament: evaluarea simptomelor clinice, efectuarea peakfluorometriei, a saturației cu  $\text{O}_2$ . În cazurile severe de hipoventilare, fatigabilitate cu indicii PEF/VEMS  $< 30-50\%$  din volumul prezis se va măsura concentrația gazelor sanguine. În funcție de necesitate se va indica terapia simptomatice. După soluționarea exacerbării este necesar de a identifica și înlătura factorii declanșatori și de a revedea planul de terapie „controlor” în continuare.

Tratamentul care **nu se recomandă** în timpul crizelor de astm: administrarea preparatelor sedative, mucolitice, fizioterapie, hidratarea cu un volum excesiv de lichide la copiii  $> 5$  ani (dar la copiii  $< 5$  ani poate fi necesară). Nu se recomandă tratament de rutină cu antibiotic, cu excepția cazurilor de comorbidități cum ar fi pneumonia, rinosinuzita sau alte infecții bacteriene. Epinefrina nu este indicată în terapia AB, cu excepția cazurilor de detresă respiratorie sau anafilaxie brusc instalate.

**Preparatele „controlor”** includ corticosteroizii inhalatori (CSI), CSO, administrați peroral, modificatorii de leucotriene (MLT), cromonii,  $\beta_2$ -agoniști cu durată lungă ( $\beta_2$ -ADL), teofiline retard, imunoterapia specifică (ITS). Scopul: atingerea și menținerea controlului cât mai îndelungat cu tratament eficient, sigur, cu minime efecte secundare și cost-eficient.

Actualmente CSI se consideră unele dintre cele mai eficiente preparate pentru atingerea controlului AB, de aceea se referă la preparatele de elecție de prima linie în terapia AB persistent de diferit grad de severitate. Formele medicamentoase pentru inhalare (topice) au un coeficient de absorbție limitat și de aceea se reduc la minim efectele adverse. CSI au efect antiinflamator pronunțat, blochează răspunsul fazei tardive de inflamație alergică, reduc hiperreactivitatea căilor aeriene, inhibă producerea de citokine, reduc activitatea proteinei de adeziune și a migrării celulelor inflamatoare, ameliorează sensibilizarea  $\beta_2$ -receptorilor la preparatele  $\beta_2$ -agoniste, contribuie la atingerea controlului inflamației. Cu toate acestea, CSI nu sunt în stare să vindece AB, de aceea la întreruperea tratamentului poate surveni acutizarea maladiei. Sunt administrate mai multe tipuri de CSI în terapia copiilor cu AB. Toți CSI se caracterizează prin eficacitate echivalentă conform dozelor echipotente.

**Tabelul 40. Dozele echipotente nictemerale de CSI la copii.**

<b>Medicamentul</b>	<b>Doze mici/24 ore (<math>\mu</math>g)</b>	<b>Doze medii/24 ore (<math>\mu</math>g)</b>	<b>Doze mari/24 ore (<math>\mu</math>g)*</b>
Beclometazonă dipropionat*	100-200	>200-400	>400
Budesonidă*	100-200	>200-400	>400
Fluticazonă propionate*	100-200	>200-500	>500
Flunisolidă	500-750	>750-1250	>1250
Triamcinolone acetonide	400-1000	1000-2000	>2000
Furoat de mometazonă	100-200	>200-400	>400

**Notă:** \* preparate acceptate pentru utilizare la copiii cu AB < 5ani

Efecte adverse locale ale CSI: Candidoza bucală și faringiană (folosirea spacer-ului reduce riscul de candidoză); disfagie și iritație faringiană (clătirea cavității bucale cu apă previne aceste efecte adverse); disfonia (gargară cu apă a cavității bucale și faringelui previne acest efect advers). Administrarea CSI în doze mici nu provoacă efecte adverse sistemice perceptibile, însă majorarea dozei sporește riscul de apariție a efectelor sistemice secundare, care depind de doza, durata terapiei și potența preparatului. Au fost descrise următoarele efecte sistemice adverse: supresia sistemului adrenal, descreșterea densității oaselor. Se monitorizează posibilitatea de efect advers asupra dezvoltării fizice a copilului. Preparatele CSI de generația a II-a (fluticazonă propionate, mometazonă fuorat și budesonida) au acțiune locală mai pronunțată cu efecte adverse sistemice mai puține comparativ cu celelalte CSI.

Durata de terapie pentru a atinge răspunsul prin ameliorarea simptomelor de astm este variabilă și se determină individual. Efectul maxim poate fi atins în decurs de 4 săptămâni și mai mult. Dacă pacientul nu răspunde pozitiv după 4 săptămâni, se recomandă de a mări doza sau de a revedea volumul terapiei pentru a atinge controlul AB.

**Modificatori ai leucotrienelor (MLT).** Acțiunea acestor preparate se manifestă prin supresia producției de leucotriene sau prin blocada receptorilor de adeziune. Sunt acceptate în terapia AB la copii 2 preparate din această grupă (montelukast pentru vârsta > 2 ani și zairlucast pentru copiii > 7 ani). Posedă proprietăți antiinflamatorii și bronhodilatatoare. Participă la inhibarea fazelor precoce și tardive ale inflamației, ameliorează bronhospasmul în efortul fizic, cel provocat de aspirină și de aer rece. MLT asigură protecție parțială a bronhiilor în AB indus de efort fizic. Se indică adițional în terapia combinată a AB insuficient controlat cu doze mici de CSI posedă acțiune moderată asupra semnelor clinice, inclusiv în perioadele de exacerbare. După nivelul eficienței clinice în AB MLT cedează CSI cu doze minime. A fost demonstrată

eficiența clinică în terapia AB intermitent, AB indus prin infecțiile virale, de efortul fizic. Dozele de montelukast se administrează o dată în zi: 4 mg – 6 luni - 5 ani; 5 mg - 6 -14 ani; 10 mg > 15 ani. Zafirlucast - de 2 ori în zi în doze priză pentru copiii în vârstă de 7 – 11 ani – 10 mg și > 12 ani – 20 mg.

**Cromonii.** Cromglicatul de sodiu (Cromolin) și nedocromil de sodiu (nedocromil) sunt două cromone administrate în terapia maladiilor alergice. La administrarea preparatelor peroral, din tractul gastrointestinal se absoarbe o cantitate foarte mică de circa 1% din doza ingerată și pătrunde în circuit. De aceea cu succes sunt recomandate pentru administrarea locală, pe suprafața mucoaselor organelor țintă. Cromonii inhibă procesul de degranulare și de eliberare a mediatorilor de către mastocite. Deasemenea inhibă activarea diferitelor celule ca eozinofilele, neutrofilele, macrofagii, celulele epiteliale. Cromonii au capacitatea de a preveni fazele precoce și tardive ale răspunsului alergic când sunt administrate înaintea expunerii la alergeni. La administrarea de lungă durată se notează scăderea hipereactivității bronșice. Cromonii se utilizează ca alternativă, dar nu de preferință în terapia astmului persistent ușor. Nedocromilul este mai activ de circa 2-4 ori comparativ cu cromolina. Forma medicamentoasă a cromolinei este în soluție 1% (20 mg/2 ml) pentru nebulizator și în dozatoare metrice (800  $\mu$ g/puf). Doza recomandată este de 0,002 cromolină de 2-4 ori/zi sau de 1,6 mg de 2-4 ori/zi prin nebulizare. Nedocromilul este disponibil numai în dozatoare metrice pentru inhalare. Doza pentru tratamentul astmului este de 3,5 mg (1,75 mg/puf) în 2-4 prize/24 ore. Siguranța administrării acestor preparate de lungă durată a fost documentată efectiv.

**$\beta_2$  ADL inhalatori** (salmeterol, formoterol) se referă la medicația „controlor”, nu se folosesc în asistența de urgență (exacerbări), nu se administrează ca monoterapie în AB. Sunt indicate când CSI de sine-stătător nu permit atingerea controlului AB sau pentru o doză unică în blocarea bronhoconstricției induse de un efort intens. Formoterolul își începe

acțiunea bronhodilatatoare peste 3 min. cu efect maxim peste 40-60 min. Se administrează și în terapia exacerbărilor la copiii < 5 ani în combinație cu CSI. Efectul Salmoterolului se atinge peste 10-20 min., de aceea nu se indică în exacerbări. Efectul clinic se menține circa 12 ore. Utilizarea lor este limitată din cauza efectelor adverse asupra SNC și SCV cunoscute. Nu se indică în combinație cu preparatele din grupa de metilxantine, pentru a evita efectele adverse. În terapia de control  $\beta_2$  ADL se administrează exclusiv în combinație cu un CSI, utilizarea de lungă durată sub formă de monoterapie poate provoca decesul.

$\beta_2$  ADL administrate *per oral* (salbutamol cu eliminare lentă, terbutalin, bambuterol) reduc simptomele nocturne ale AB. Însă efectele adverse de stimulare asupra SCV - anxietatea, tremorul scheletal fac administrarea lor să fie limitată. La copii nu se utilizează.

$\beta_2$  ADL nu se indică la copii < 5 ani. Numai combinația de budesonide cu formoterol se administrează la copii de vârstă > 4 ani.

**Preparatele combinate cu CSI și  $\beta_2$ -ADL.** Se indică în formele de astm inadecvat controlate de alte medicamente „controlor”. Sunt cunoscute mai multe combinații ale acestor grupe de preparate: salmeterol/fluticasone, mometasone/formoterol, budesonide/formoterol ș.a. CSI inhibă mecanismele de bronhoconstricție, contribuie la relaxarea directă a musculaturii netede, reduce numărul de celule inflamatoare active și în acest fel reduce hiperactivitatea bronhiilor.  $\beta_2$ -ADL relaxează musculatura netedă a bronhiolilor în condiții asociate cu bronșita, emfizemul, astmul, bronșiectaziile și poate înlătura bronhospasmul. Efectele adverse pot apărea la supradozare. Se cunosc 2 forme medicamentoase - dozatoarele metrice pentru inhalatii și în discuri cu praf pentru inhalare.

**Teofiline retard.** Pe lângă efectul bronhodilatator, teofilinele au acțiune antiinflamatorie, de inhibiție a fosfodiesterazei. În unele cazuri se folosește ca monoterapie „controlor” de linia II în astmul persistent cu evoluție ușoară la copiii > 5 ani și la adulți. Întrucât concentrația teofilinei depinde în mare măsură de starea organelor interne și de medicamentele administrate concomitent, de aceea în terapia de lungă durată este obligator de a monitoriza nivelul de teofilină în plasmă, pentru a preîntâmpina efectele adverse cunoscute.

#### **Anticolinergice inhalatoare cu efect lent.**

Tiotropium este agent anticolinergic cu efect lent (durata de acțiune 24 de ore) recomandat pentru administrare la copiii cu astm cu vârsta  $\geq 12$  ani. Se indică în cazuri de ineficiență pentru atingerea controlului astmului cu preparatul combinat ICS +  $\beta_2$  ADL

**Terapii biologice.** Studiarea mecanismelor de inflamație a condus la descoperirea și cercetarea unor preparate noi

în terapia maladiilor alergice. Terapiile biologice sunt protejinate concepute genetic, derivate din genele umane și destinate pentru a inhiba mediatorii imunitari specifici ai bolii. Mai multe sunt aprobate de FDA ca terapii de control suplimentar (adică, pe lângă terapiile de control convenționale) pentru astm sever la adulți și copii.

**Omalizumab (Anti-IgE anticorpi).** Omalizumab este un preparat de anticorpi monoclonali umanizat (mAb), care leagă IgE și împiedică legarea acestuia la receptorul IgE cu afinitate ridicată, blocând astfel răspunsurile alergice IgE mediate și inflamația. Omalizumab reprezintă anticorpi IgG umani recombinati, derivați ai DNA, care selectiv se unesc cu IgE de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor. Astfel se reduce degajarea mediatorilor și se blochează răspunsul imun. Este aprobat de FDA pentru pacienții cu vârsta > 6 ani cu astm alergic sever care continuă să aibă un control inadecvat al bolii, în pofida tratamentului cu ICS și/sau OCS cu doze mari. Omalizumab se administrează la fiecare 2-4 săptămâni subcutanat, cu doza pe baza greutateii corporale și a nivelurilor serice de IgE.

**Mepolizumab (Anti-IL-5 anticorpi).** Mepolizumab este un anticorp anti-IL-5 care blochează eozinofiloiezia mediată de IL-5, reduce exacerbările severe ale astmului și scade eozinofilele din spută și sânge, permițând în același timp o reducere semnificativă a dozei de OCS la adulți cu astm eozinofilic sever cu predare. Se administrează subcutanat la fiecare 4 săptămâni și este aprobat de FDA pentru copiii astmatici cu eozinofilie severă în vârstă  $\geq 12$  ani.

**Reslizumab, un alt anticorp anti-IL-5** terapeutic, este administrat intravenos și este aprobat de FDA pentru astm sever la adulți  $\geq 18$  ani (adică nu sunt aprobate în prezent pentru copii).

**Dupilumab (Anti-IL-4 receptorilor  $\alpha$  anticorp).** Dupilumab, un anticorp anti-receptor IL-4 care inhibă atât producția IL-4, cât și IL-13 (ambele citokine au același receptor IL-4) și răspunsuri imune atopice, reduce exacerbările și simptomele și îmbunătățește funcția pulmonară la pacienții cu astm moderat și sever cu eozinofilie persistentă. Deși nu a fost încă aprobat de FDA, studiile sunt în desfășurare atât la copii, cât și la adulți.

#### **Tratamentul „controlor” pe trepte al AB**

Alegerea programului de tratament depinde de gradul de severitate al astmului bronșic. Tratamentul pe trepte permite obținerea și menținerea controlului asupra semnelor astmului cu un volum minim de medicamente și cu reacții adverse reduse. Acest tratament recomandă creșterea dozei, numărului de remedii medicamentoase, frecvenței administrării și duratei în cazul agravării astmului bronșic („o treaptă în sus”) și

micșorarea ulterioară când obținem controlul asupra astmului bronșic în decurs de 3 luni („o treaptă în jos”).

**Tablelul 41. 5 trepte de terapie a astmului (pentru copiii de vârstă de 6-11 ani).**

	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	Treapta 5	
Copii 6-11 ani	Educația pacienților și îngrijitorilor					
	Măsuri de eliminare					
	În urgențe: $\beta_2$ -agoniști cu efect rapid la necesitate ( $\beta_2$ AER)					
	Terapia de control preferată		Doze mici CSI	Doze mici CSI + $\beta_2$ ADL sau Doze medii de CS	Doze medii de CSI + $\beta_2$ ADL Trimite la specialist pentru consult	Aprecierea fenotipului ± Terapie cu anticorpi monoclonali (ex: cu anti- IgE)
	Alte opțiuni de control	Sau doze mici CSI zilnic	Preparate anti-leucotrienice Sau Doze mici de CSI când se administrează $\beta_2$ AER	Doze mici CSI + preparate anti-leucotrienice	Doze mari de CSI + $\beta_2$ ADL Sau Adițional antileucotrienice Tiotropium sau Preparate	Anti IL-5 anticorpi sau Doze minimale de CS per oral

**Tablelul 42. 5 trepte de terapie a astmului (pentru copiii de vârstă >12 ani, adolescenți și adulți).**

	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4	Treapta 5	
Copii >12 ani și adulți	Educația pacienților și îngrijitorilor					
	Măsuri de eliminare					
	Terapia de urgență la necesitate: CSI +formoterol sau $\beta_2$ -agoniști cu efect rapid la necesitate ( $\beta_2$ AER) <sup>1</sup>					
	Terapia de control preferată	La necesitate CSI <sup>2</sup> + Formoterol	Doze mici CSI sau la necesitate CSI <sup>2</sup> -Formoterol	Doze mici CSI + $\beta_2$ ADL	Doze medii de CSI + $\beta_2$ ADL	Doze mari de CSI+ $\beta_2$ ADL Aprecierea fenotipului ± Tiotropium și anti-IgE anti-IL-5 anti-IL4
	Alte opțiuni de control	Doze mici de CSI când se administrează $\beta_2$ AER	Preparate anti-leucotrienice sau doze mici de CSI când se administrează $\beta_2$ AER <sup>3</sup>	Doze medii de CSI sau doze mici CSI + preparate anti-leucotrienice	Doze mari de CSI Adițional: Tiotropium sau Preparate anti-leucotrienice	Doze minimale de CS per oral

1. Albuterol aerosol; 2. Datele confirmate pentru Budesonid inhalator în combinație cu formoterol; 3. Separate sau combinație CSI când  $\beta_2$  agoniști s-au administrat inhalator.

Fiecare pacient necesită să fie evaluat pentru a stabili eficacitatea tratamentului curent, respectarea regimului și determinarea nivelului de control. Fiecare pacient se înscrie în una din cele 5 trepte de terapie pentru copiii de vârstă > 5 ani. Pentru fiecare treaptă se prevede utilizarea, în caz de necesitate,  $\beta_2$ -ADS. Pentru treptele 2 – 5 se prevede utilizarea unuia sau a mai multor preparate „controlor”. Tratamentul inițial, după stabilirea diagnosticului, se începe în cele mai frecvente cazuri cu treapta 2, în unele cazuri când se depistează simptome pronunțate – cu treapta 3. Dacă la treapta actuală nu se va atinge controlul, atunci se va ridica cu o treaptă în sus,

până la atingerea controlului. Dacă nu se atinge controlul la nivelul treptei 4, AB se consideră o afecțiune cu rată redusă de curabilitate. Astfel de pacienți necesită asistență specializată pentru stabilirea terapiei de control. Sunt disponibile o varietate de medicamente „controlor”. Tratamentul se recomandă în corespundere cu ghidurile naționale, care reflectă particularitățile locale de management al AB. CSI sunt preparatele de preferință pentru ameliorarea inflamației.

Pentru copii < 5 ani în tratamentul „controlor” AB se aplică schema 1. Metoda de terapie se selectează în funcție de nivelul de control al AB.

**Tabelul 43. 4 trepte de terapie a astmului (pentru copiii de varsta < 5ani).**

	Treapta 1	Treapta 2	Treapta 3	Treapta 4
Terapia de control preferată	Beta 2-agoniști inhalator la necesitate	Doze mici CSI	Doze duble CSI	Continuă cura de terapie și se trimite pentru spitalizare
Alte opțiuni de control		Antileucotriene Cure intermitente CSI	Doze mici CSI + antileucotriene	Antileucotriene + CSI doze medii

Terapia de urgență: la necesitate - beta <sub>2</sub> agonisți inhalator Măsuri de eliminare a trigerilor Educația pacienților și îngrijitorilor			
Se considera treapta la copil	Simptome tipice de astm cu lipsa de controlor > exacerbări/an În cazuri în care diagnosticul nu este confirmat, însă se notează weezing repetat la fiecare 6-8 săptămâni, se recomandă o cură în decurs de 3 luni	Se consideră diagnosticul de astm și lipsa de control la doze mici de CSI	În control nesatisfăcător dozele de CSI se dublează
		Inițial se verifică diagnosticul, metoda de inhalare, aderența, expunerea la factorii triggeri	

Orice exacerbare dictează reevaluarea promptă a terapiei de control!

**Evaluare și monitoring.** Pentru optimizarea terapiei AB, este necesar ca la fiecare 2-4 săptămâni să se facă examinarea de către medic, până nu se va atinge controlul. În continuare evaluarea se va efectua la fiecare 3 luni. La fiecare vizită se clarifică dacă trapta terapiei „controlor” este eficientă, dacă pacientul utilizează corect dispozitivele (inhalatoarele, spacer-ul, peakfluorometrul), dacă pacientul primește medicația prescrisă, dacă evită factorii trigger etc.

Eficiența terapiei de control se va evalua prin rezultatele analizei: numărului de exacerbări în timp de zi, de noapte și la efortul fizic, necesitatea de administrare a  $\beta_2$ -agoniștilor

cu durată scurtă. Dacă AB nu este controlat sau este parțial controlat, se va revedea volumul de terapie cu o treaptă mai sus. De regulă, ameliorarea stării se notează peste 1 lună. Dacă controlul asupra astmului durează cel puțin 3 luni, se va reduce volumul de terapie prin coborârea unei trepte în jos. Înainte de a reduce volumul de terapie „controlor” se va analiza spectrul de sensibilizare și posibilitatea de evitare a contactului cu alergenii. Nu se recomandă coborârea treptei în jos în sezonul de înflorire la pacienții cu sensibilizare la polen.

Anual se recomandă examenul spirometric, dacă AB este parțial controlat funcția pulmonară va fi evaluată mai frecvent. Peakfluorometria în condiții de domiciliu se va utiliza mai frecvent. Monitoringul este necesar, chiar și după

atingerea controlului, fiindcă AB este o maladie cronică, variabilă și tratamentul urmează să fie revăzut și ajustat periodic.

**Imunoterapia specifică (ITS).** Imunoterapia în patologia alergică reprezintă injectarea repetată de concentrații progresiv crescute de alergeni, cunoscută sub denumirea de desensibilizare. Mecanismul de acțiune este orientat spre reducerea activității Th<sub>2</sub>-limfocitelor, inhibiția sintezei IgE și amplificarea sintezei Th<sub>1</sub>-limfocitelor. Eficiența metodei depinde de cea mai mare doză tolerată de bolnavi. Efectul devine clinic sesizabil abia după 6-12 luni (când doza de alergeni injectată este destul de mare). La fiecare injectare există riscul reacției anafilactice. De aceea imunoterapia cu alergeni va fi administrată în staționar sau în cabinetul medical utilat corespunzător. Imunoterapia cu alergeni permite de a înlătura manifestările clinice la contactul cu alergeni, instalarea toleranței față de alergenii injectați, contribuie la instalarea controlului asupra maladiei alergice.

Este indicată numai în perioada când astmul bronșic alergic este controlat. Se injectează alergenul cauzal în diluții 1:100000, 1:10000 și 1:1000, în fiecare zi sau peste o zi. Amestecul de extracte de alergeni se prepară pentru fiecare pacient individual conform rezultatelor privind sensibilitatea, confirmate prin datele anamnestice și apoi prin titrarea dozei inițiale. Există diferite scheme de imunoterapie cu alergeni, în cele mai frecvente cazuri, în primul an de ITS. Dacă starea copilului pe parcursul primului an de ITS nu s-a ameliorat, se recomandă de a sista cura de terapie. Durata curei de ITS cu alergeni este de 3-5 ani. Dar există și metodă de imunoterapie rapidă cu alergeni, când alergenul se injectează multiplu, în doze crescute în aceeași zi sau câteva zile la rând. Riscul de reacții adverse în aceste cazuri este înalt.

Sunt elaborate și alte metode de ITS cu alergeni cum ar fi soluții care se dispersează i/nazal, în cavitatea bucală sau se aplică sublingual. Eficiența lor se studiază.

**Identificarea și reducerea expunerii față de factorii de risc.** În scopul de a menține controlul AB și a reduce volumul de terapie, pacientul trebuie să respecte un regim de evitare a factorilor de risc care cauzează acutizarea simptomelor de astm. Un impact pozitiv asupra evoluției clinice este obținut prin evitarea fumului de țigară, eliminarea unor medicamente, alimentelor și aditivilor alimentari, dacă este cunoscut că unii din aceștia provoacă simptome clinice de astm. Este rezonabil de a recomanda evitarea sau a reduce contactul cu acarienii din praful menajer, cu animalele domestice, polen, mușcagăi. Majoritatea pacienților cu AB reacționează la factori multipli din mediul ambiant, iar eliminarea lor totală este aproape imposibilă. Preparatele medicamentoase „controlor” micșorează sensibilitatea la acești factori și astfel contribuie la menținerea controlului.

Activitatea fizică deseori provoacă simptome de astm. Cu toate acestea, nu se recomandă de a evita exercițiile fizice. Se recomandă de a utiliza un preparat β<sub>2</sub>-agonist cu durată scurtă (β<sub>2</sub>-ADS), modificări ale leucotrienilor (MLT) sau cromoni înaintea unui exercițiu forțat.

**Dietoterapia.** Dietoterapia hipoalergică. Se va indica copiilor cu AB cu hipersensibilizare la produsele alimentare. Alergia alimentară este documentată mai frecvent în grupurile de copii sugari și de vârstă precoce. Orice dietă se va baza pe datele anamnestice, rezultatele testelor alergologice *in vivo* (teste cutanate, probe de eliminare-provocare) și *in vitro* (determinarea anticorpilor IgE specifici). Se vor indica diete hipoalergice individuale cu eliminarea alergenilor incriminatorii stabiliți sau diete nespecifice cu eliminarea produselor cu potențial înalt de sensibilizare. Cei mai frecvenți alergeni alimentari la copiii cu AB de vârstă precoce sunt: laptele de vaci, peștele, făina de grâu, ouăle, soia, fructele de culoare roșie sau oranj. De menționat că alimentația naturală este alimentația de preferință a copiilor sugari cu alergii alimentare. Alimentația naturală necesită a fi menținută cât mai îndelungat (cel puțin până la vârsta de 6 luni a copilului). În cazul copiilor până la vârsta de 1 an, indiferent de datele examinărilor alergologice, din rația alimentară va fi exclus laptele de vaci; până la vârsta de 2 ani - oule de găini; până la vârsta de 3 ani - nucile, peștele, produsele de mare. Diversificarea alimentației copiilor cu alergii alimentare se va începe nu mai devreme și nu mai târziu de vârsta de 6 luni (indiferent de forma clinică și severitatea evoluției bolii). Dieta de eliminare va fi alcatuită în așa mod încât conținutul de proteine, lipide, glucide, calorii va corespunde necesităților de vârstă ale copilului. În cazul insuficienței de lapte matern suplimentar copilul va fi hrănit cu amestecuri adaptate, pregătite în mod industrial. Nu se admite folosirea formulelor pregătite în baza proteinei integrale a laptelui de vaci, ci se vor administra formulele lactate hipoalergice parțial hidrolizate. În cazul copiilor cu hipersensibilizare confirmată față de proteinele laptelui de vaci nu se permite înlocuirea acestui lapte cu chefir sau lapte de capre; se vor administra formulele pregătite în baza hidrolizării înalte a proteinelor lactice.

**Mortalitatea.** Deși prevalența este înaltă, mortalitatea din cauza AB nu este atât de înaltă. Indicele mortalității în SUA este de 10-15 la 1 mln copii, în Rusia - 0,75-2,0 la 1 mln copii. Factorii de risc de deces al bolnavilor cu AB sunt:

- Evoluție gravă, cu recidive frecvente
- Stări repetate de rău astmatic („status asthmaticus”) în anamneză, prezența în ultimele 12 luni a stării ce necesită măsuri de reanimare
- Asocierea AB cu epilepsia și a alte maladii organice ale sistemului nervos central



– Erori și greșeli medicale: supradozare de  $b_2$ -agoniști și/sau de teofilină, terapia cu corticosteroizi întârziată și neadecvată, subaprecierea gravității evoluției astmului, lipsa sau scheme ineficiente de terapie planificată cu corticosteroizi, lipsa la bolnavi sau la membrii familiei a instrucțiunilor despre ajutorul urgent în caz de exacerbări

- Vârsta pubertară
- Nivelul redus de trai, social, cultural și economic al familiei

Autocontrolul astmului prin măsurarea FEV<sub>1</sub> și/sau completarea chestionarului privind controlul AB la copil. Înregistrarea celei mai bune valori a FEV<sub>1</sub> prin măsurători de 2x/zi timp de 2 săptămâni în perioada de remisie. La valorile indicilor de FEV<sub>1</sub> situate între 80-100% se concludă că astmul se menține controlat. Dacă valorile vor indica 50-79% din indicii predictivi se concludă că controlul AB este insuficient și necesită consult medical. Dacă valorile FEV<sub>1</sub> vor indica < 50%, este semnal de alarmă pentru adresare la asistența medicală de urgență

– Pacientul cu AB controlat se identifică prin absența de crize bronhoobstructive, fără treziri nocturne, fără limitarea activității, fără exacerbări, cu funcția pulmonară normală, fără reacții adverse la tratament.

#### **Profilaxia**

##### *Prevenirea primară*

- Evitarea fumatului pasiv și activ la gravide și la copiii mici
- Evitarea umezelii și reducerea poluării mediului domestic
- Alimentarea la sân
- De evitat antibioticoterapia neargumentată la copiii de vârstă fragedă
- Prevenirea infecțiilor respiratorii acute, inclusiv imunoprofilaxia, conform calendarului de vaccinare
- De creat un ambient calmant la copil în familie

##### *Prevenirea secundară*

- Tratamentul exemei, dermatitelor atopice și
- Dietoterapia în alergii alimentare

##### *Prevenirea terțiară, pentru preîntâmpinarea exacerbarilor*

- Copiii cu alergii la laptele de vaci trebuie să evite administrarea proteinelor din lapte de vaci
- Evitarea mediului cu factori declanșatori (acasă, la școală etc.)
- Utilizarea medicamentelor antiinflamatorii
- Evitarea aspirinei sau antiinflamatorii nesteroidiene dacă s-a suspectat hipersensibilizare.

**Educația.** Este esențială pentru managementul corect și eficient al AB. Programele pentru educație includ instruirea pacienților, părinților, îngrijitorilor privind metodele de evitare a factorilor trigger, inclusiv privind dieta, recunoașterea semnelor de pericol, monitorizarea funcției respiratorii, metodele de administrare a preparatelor (speisere, dozatoare metrice, nebulizatoare), terapia de urgență, terapia „controlor”, efectele adverse la medicamente. Trebuie să se înțeleagă că AB este o maladie cronică și necesită o complianță strânsă de lungă durată între lucrătorul medical și părinții bolnavului cu AB, pentru a obține rezultatul scontat.

**Prognosticul.** Circa 60% din copiii care au suferit de wheezing recurent sunt asimptomatici după vârsta de 6 ani. Unele studii atestă că prognosticul astmului este mai rezervat la copiii mai mici de 3 ani, cu toate că exacerbarile aveau loc în asociere cu infecțiile virale. La pacienții, care au suferit de astm în copilărie se notează valori scăzute ale indicelui volumului forțat la expir într-o sec. (FEV<sub>1</sub>), reactivitate crescută a căilor respiratorii și simptome bronhospastice mai persistente decât la cei care au suferit de wheezing indus de infecțiile virale.

Gradul de severitate a astmului la vârsta de 7-10 ani este un indice predictiv pentru persistența astmului la adulți. La copiii cu evoluție moderată și severă a astmului, acompaniată cu scăderea funcției pulmonare, se notează astmul persistent la adult. Copiii cu astm cu evoluție lejeră, cu lipsă de simptome între exacerbări starea se îmbunătățește și probabil nu va suferi de exacerbări în decurs de câteva luni sau chiar ani, însă remisia completă este puțin probabilă.



# Patologia aparatului cardiovascular

## SISTEMUL CARDIOVASCULAR LA COPII: PARTICULARITĂȚI ANATOMO-FIZIOLOGICE, SEMIOLOGIE ȘI METODE DE EXAMINARE

Sistemul cardiovascular, prin funcțiile complexe de transportare a substanțelor nutritive, oxigenului, altor metaboliți, suportul apărării imune și al reglării umorale a multor procese fiziologice reprezintă unul din cele mai importante sisteme ale organismului copilului.

Afecțiunile sistemului cardiovascular se deosebesc esențial de cele specifice vârstei adulte, fiind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la copii.

Pentru diagnosticul corect al cardiopatiilor la copii este esențială cunoașterea particularităților morfofuncționale ale sistemului cardiovascular la copii, analiza minuțioasă a anamnezei, a acuzelor, precum și a rezultatelor examenului clinic și paraclinic.

### Particularitățile morfofuncționale ale sistemului cardiovascular la diverse etape de dezvoltare

Ontogeneza sistemului cardiovascular începe în săptămâna a doua de la concepție, în mezoderm, prin formarea „tubului cardiac” primitiv, localizat în regiunea „gâtului” embrionului. Ulterior, printr-o serie de modificări, tubul cardiac va genera cinci segmente:

- trunchiul arterial comun, din care se vor dezvolta vasele magistrale (aorta și artera pulmonară);
- bulbul cardiac, din care se va dezvolta ventriculul drept;
- ventriculul primitiv – predecesorul ventriculului stâng;
- atriu primitiv, din care se vor dezvolta cele două atrii;

- sinusul venos, din care se vor dezvolta venele mari.

Din punct de vedere cronologic în săptămâna a treia urmează conturarea din tubul cardiac a două straturi:

- intern, din care ulterior se va dezvolta endocardul, și
- extern, din care provine miocardul și epicardul.

Următoarele 5 săptămâni de viață intrauterină (săptămânile IV–VIII) sunt decisive pentru stabilirea structurilor anatomice ale viitorului sistem cardiovascular:

- săptămâna IV – cordul cu 2 cavități (asemeni peștilor);
- săptămâna IV – constituirea sistemului de conducere: se formează nodurile sinusal, atrioventricular, fasciculul His, Bohman, precum și căile suplimentare (Kent etc.); la momentul nașterii copilului acestea din urmă se vor supune proceselor de involuție, menținându-se doar la 0,2–0,1% din copii;
- săptămâna V – cordul cu 3 cavități (asemeni amfibiilor);
- săptămânile VI–VII – divizarea trunchiului arterial comun în artera pulmonară și aortă, divizarea ventriculului unic în ventriculul stâng și cel drept (formarea septului interventricular).

Întregul șir de modificări care se produc la embrion în primele opt săptămâni de gestație (septare, rotare, torsionare, diferențiere) are ca obiectiv formarea cordului fetal, diferit din punct de vedere morfofuncțional de inima copilului după naștere. Astfel, în viața intrauterină există comunicări între cele două circulații, care fac posibilă circulația de tip fetal.

### Circulația fetală

Din momentul instituirii circulației placentare (săptămâna VIII de dezvoltare intrauterină) sângele oxigenat de la placentă, prin vena ombilicală, ajunge la ficatul fătului, unde, divizându-se în mai multe ramuri, ajunge în vena portă.

Astfel, ficatul fătului primește cel mai oxigenat sânge. O altă mare parte de sânge prin canalul venos (Arantius) se îndreaptă spre vena cavă interioară, amestecându-se cu sângele venos, venit din părțile inferioare ale corpului fătului și ficat. Din vena cavă interioară sângele amestecat ajunge în atrium drept, unde se varsă și vena cavă superioară, care aduce sânge venos din partea superioară a corpului. Sângele ajuns pe aceste două căi în atrium drept nu se va amesteca complet, cea mai mare parte, venită prin vena cavă inferioară, prin foramen ovale, va trece în atrium stâng, ventriculul stâng și aorta ascendentă. Sângele din vena cavă superioară se va duce din atrium drept în ventriculul drept. În atrium stâng mai ajunge și sângele din venele pulmonare nefuncționale, dar această cantitate de sânge nu este importantă pentru raportul de gaze. În sistolă sângele din ventriculul stâng prin aorta ascendentă ajunge în vasele ce irigă partea superioară a corpului (aa. Anonyma, Carotis, Subclavia sin.), iar din ventriculul drept - în artera pulmonară; o cantitate nesemnificativă de sânge (cca 10%) străbate plămâni care nu funcționează și prin venele pulmonare se întoarce în atrium stâng. Cea mai mare parte a sângelui

din artera pulmonară, prin canalul arterial (Botallo), ajunge în aorta descendentă, mai jos de vasele care irigă creierul, cordul și partea superioară a corpului. Din aorta descendentă sângele ajunge în vasele părții inferioare a corpului (care ulterior vor face parte din circuitul mare), parțial acest sânge prin arterele iliace, apoi ombilicale va ajunge înapoi în placenta, pentru a fi îmbogățit cu oxigen și substanțe nutritive.

**Prin urmare, pentru circulația fetală sunt caracteristice:**

1. Existența comunicărilor (fetale) între partea dreaptă și stângă, precum și între vasele magistrale - respectiv două șunturi dreapta-stânga.
2. Mărirea semnificativă a minut-volumului circuitului (mare) din cauza absenței funcției pulmonare.
3. Asigurarea preferențială cu sânge bogat oxigenat a organelor vitale (creier, cord, ficat, membrele superioare) prin aorta ascendentă și arcul acesteia.
4. Presiune practic echivalentă în aortă și artera pulmonară (figura 1).

#### Circulația fetală

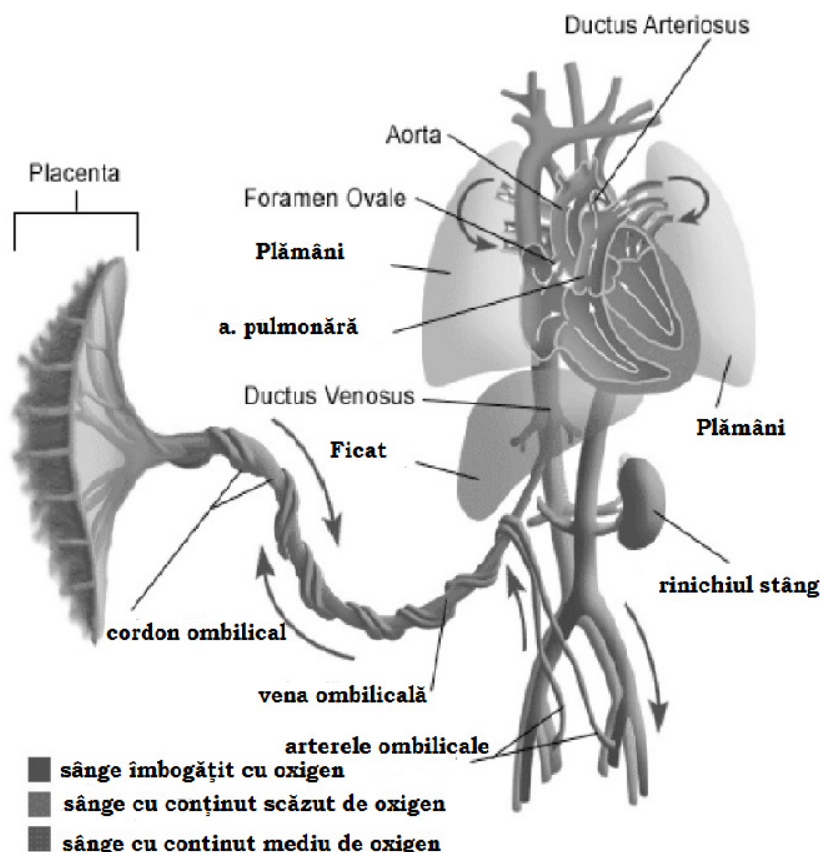


Fig. 1. Circulația fetală.

### Circulația postnatală

După expulzarea fătului și realizarea primului inspir, rezistența pulmonară scade și se produc o serie de modificări, cum ar fi:

- sistarea circulației ombilicale odată cu ligaturarea și secționarea cordonului ombilical. Placenta va fi eliminată sau extrasă;
- scăderea rezistenței vasculare pulmonare și creșterea semnificativă a debitului vascular pulmonar;
- creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea debitului sangvin de la periferie, secundar intrării în funcțiune a circulației pulmonare;
- închiderea canalului venos (Arantius), a canalului arterial (prin scăderea producției de prostaglandine  $E_1$ , datorită concentrației crescute a sângelui în oxigen, se produce acumularea de ATP cu rol de factor mioactiv), a foramen ovale;
- maturația vascularizației pulmonare (cu involuția mediei musculare din vasele pulmonare și reducerea rezistenței vasculare pulmonare), cu scăderea presiunii arteriale pulmonare la nivelul patului vascular din mica circulație (figura 2).

Trebuie de avut în vedere faptul că există situații când copilul prezintă la naștere hipoxie severă (nou-născuții din mame diabetice, cei cu hematocrit crescut etc.); în asemenea cazuri se constată un sindrom de persistență a circulației fetale. Copilul va prezenta cianoză, tahipnee, insuficiență cardiacă, zgomotul II accentuat în focarul pulmonar, ca rezultat al menținerii deschise a căilor de comunicare între cele două circulații (foramen ovale, canalul arterial).

Totuși cordul nou-născutului are în rezervă un potențial serios de adaptare:

- scăderea viscozității sângelui prin mișcarea numărului de elemente figurate (eritrocite, leucocite);
- sistarea circulației placentare, care diminuează volumul sângelui circulant cu 25-30% și reduce calea de parcurs a acestuia;
- în perioada intrauterină ventriculele funcționau practic cu același efort, după naștere sarcina ventriculului stâng se mărește semnificativ, iar cel drept treptat se micșorează.

Evoluția fiziologică a sarcinii, fără acțiunea factorilor nocivi, în special teratogeni asigură și dezvoltarea adecvată a sistemului cardiovascular. În caz contrar, se pot produce perturbări serioase de ontogeneză, cu formarea de malformații congenitale cardiovasculare.

Din punctul de vedere al structurilor afectate distingem:

- anomalii de situație sau de poziție a cordului;
- malformațiile prin defecte septale;
- anomalii valvulare;
- anomalii ale vaselor mari;
- persistența după naștere a căilor fetale de circulație.

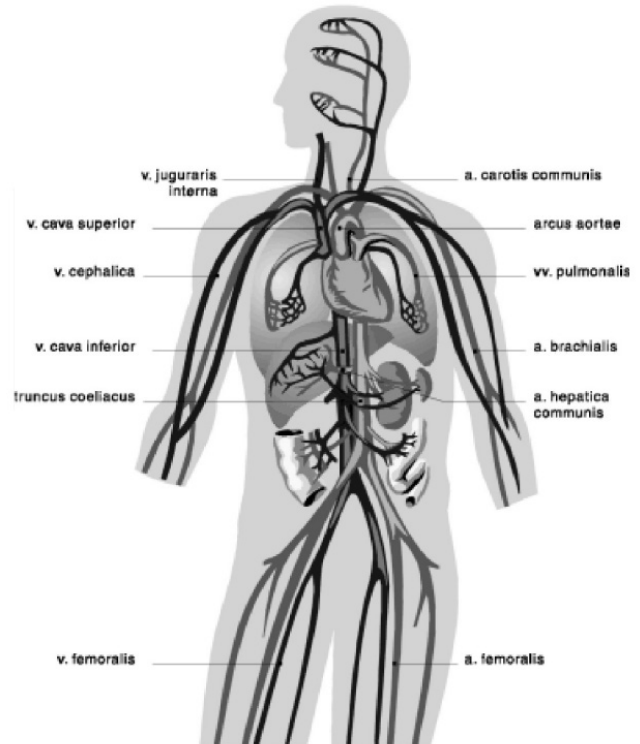


Fig. 2. Circulația postnatală.

### Particularitățile aparatului cardiovascular la copil

Veriga principală a sistemului cardiovascular la orice vârstă o constituie cordul.

Sugarul, prin constituția sa somatică (diafragm ridicat, torace scurt etc.) va avea cordul poziționat mai orizontal, topografic mai sus, cu șocul apexian situat în spațiul IV intercostal stâng, în afara liniei medioclaviculare. Forma cordului este ovală la vârsta de școlar, șocul apexian se palpează în spațiul V intercostal stâng, pe linia medioclaviculară.

Până la pubertate, există o predominanță a ventriculului drept, în ceea ce privește grosimea și greutatea; după aceea se evidențiază ventriculul stâng, a cărui greutate devine triplă față de cel drept și al cărui perete se îngroașă mult.

Frecvența contracțiilor cardiace scade spre vârsta de adult, de la 140 de bătăi pe minut la naștere până la 70-72 de bătăi pe minut la adult. Minut-volumul circulant este de 120 ml/kg corp la sugar, respectiv, de 60 ml/kg corp la adult.

Vascularizația inimii este cu atât mai bogată cu cât copilul se află mai aproape de vârsta de sugar.

Pericardul, care înconjoară la exterior miocardul, este constituit din țesut conjunctiv elastic și format din două foițe cu o cantitate mică de lichid între ele.

### Particularitățile morfologice ale sistemului cardiovascular la copii:

✓ La nou-născuți poziția cordului în cutia toracică este transversală, ocupând aproximativ jumătate din lățimea cutiei toracice. Către 2-3 ani poziția cordului devine oblică.

✓ La nou-născuți cordul are o formă ovală, cu predominarea dimensiunilor transversale.

✓ La copii dimensiunile atriilor, raportate la dimensiunile ventriculelor, sunt mai mari decât la adulți.

✓ Masa cordului raportată la masa corpului la copii este relativ mai mare față de adulți, constituind 0,8-0,9% și respectiv 0,4-0,5%.

✓ Grosimea pereților ventriculari la naștere este aproape egală, raportul fiind 1:1,4, masa lafel, iar către vârsta de 14 ani masa ventriculului stâng se mărește de 17 ori, iar masa ventriculului drept respectiv de 10 ori. Astfel, la adult peretele ventriculului stâng este semnificativ mai gros decât al celui drept.

✓ Creșterea masei cordului după naștere în primul an de viață are loc practic pe contul creșterii părții stângi a cordului.

✓ Atriile și vasele magistrale la nou-născuți au dimensiuni relativ mai mari comparativ cu dimensiunile respective la maturi.

✓ Structura histologică a miocardului la nou-născuți este diferită de alte vârste, fiind reprezentată prin miofibrile foarte subțiri, țesut conjunctiv slab dezvoltat, vascularizare foarte bună a miocardului.

✓ Miocardul la copii are o structură celulară (sincițială), cardiomiocite cu nuclee mici, slab diferențiate.

✓ Către vârsta de 7 ani cordul copilului posedă caracteristicile morfologice de bază ale cordului matur. Miocardul se dezvoltă deosebit de intens la vârsta de 12-14 ani, iar procesele de dezvoltare și diferențiere histologică durează până la 18-20 de ani.

✓ La vârsta pubertară, accelerarea creșterii organismului poate cauza uneori o disarmonie a dezvoltării cordului și vaselor. Volumul cavităților cardiace poate crește mai rapid decât lumenul orificiilor valvulare și al vaselor magistrale. Aceste neconcordanțe au ca rezultat formarea „cordului juvenil”. Însă

la copii cu o dezvoltare fizică armonioasă, încadrată în media de vârstă, raportul dintre dimensiunile cordului și lumenul vaselor este optimal, fapt ce asigură capacități și rezerve funcționale mai mari.

✓ În organismul copiilor de vârstă fragedă este bine dezvoltată rețeaua vasculară și capilară, lumenul sumar al arterelor și venelor circuitului mare este practic identic, raportul fiind 1:1, către vârsta școlară constituind 1:3, iar la adult– 1:5. Poziția verticală a corpului aduce efort suplimentar vaselor membrelor inferioare, fapt care generează dezvoltarea și modificarea morfologică continuă a acestora, comparativ cu vasele membrelor superioare.

✓ Reglarea nervoasă și sistemul de conductibilitate la copii nu sunt încheiate.

### Particularitățile funcționale ale sistemului cardiovascular la copii:

✓ Organismul copilului are cerințe net superioare față de cord în legătură cu metabolismul mai intens.

✓ Funcția cordului beneficiază de condiții mai favorabile în comparație cu adulții din cauza absenței la copii a intoxicațiilor cronice (alcool, nicotină, diverse noxe profesionale etc.).

✓ Sistemul cardiovascular la copii are posibilități de refacere mai mari decât la adulți.

✓ Reglarea nervoasă a activității cardiace la copii este reprezentată prin predominarea sistemului simpatic (care intensifică și accelerează activitatea cordului) asupra celui parasimpatic. La copii este slabă influența n. vagus (care micșorează frecvența și intensitatea bătăilor cardiace), aceasta se instalează definitiv doar către vârsta de 5-6 ani. Mărirea progresivă, odată cu vârsta, a influenței vagale, de obicei, este legată de sporirea volumului și intensității activității motorii a copiilor.

✓ Copiilor le este caracteristică tahicardia fiziologică, respectiv frecvența înaltă a contracțiilor cardiace (la nou-născut 120-140 bătăi/min.). Labilitatea frecvenței contracțiilor cardiace este o particularitate foarte importantă: țipătul, plânsul, mișcările o accelerează, iar somnul o diminuează.

**Tabelul 1. Valoarea frecvenței cardiace la copii în repaus în funcție de vârstă.**

Vârsta	Valoarea minimă, b./min.	Valoarea medie, b./min.	Valoarea maximă, b./min.
Nou-născut	70	125	190
1-11 luni	80	120	160
2 ani	80	110	130
4 ani	80	100	120
6 ani	75	100	115

8 ani	70		90		110	
10 ani	70		90		110	
	Fete	Băieți	Fete	Băieți	Fete	Băieți
12 ani	70	65	90	85	110	105
14 ani	65	60	85	80	105	100
16 ani	60	55	80	75	100	95
18 ani	55	50	75	70	95	90

✓ Influența respirației asupra frecvenței contracțiilor cardiace la copii se manifestă prin aritmie respiratorie: la inspir crește frecvența contracțiilor cardiace, iar la expir scade. Este caracteristică pentru copiii sugari și adolescenți.

✓ În primele luni după naștere volumul sistolic este relativ mic; frecvența contracțiilor cardiace este mare, iar minut-volumul raportat la unitate de masă corporală este destul de mare.

✓ Unul din cei mai importanți parametri funcționali ai hemodinamicii este tensiunea arterială (TA), care la copii este cu atât mai joasă, cu cât mai mică este vârsta (la nou-născuți TA sistolică constituie 70 mmHg). Valoarea TA este influențată de mai mulți factori, cei mai importanți fiind capacitatea ventriculului stâng, volumul circuitului vascular, tonusul vaselor arteriale. Pentru aprecierea valorilor orientative ale TA se pot utiliza unele formule de apreciere:

TA maximală (sistolică) în funcție de vârstă:

– între 1 lună și 1 an:  $TA(s) = 70 + 2n$ , unde  $n$  – numărul de luni;

– după 1 an:  $TA(s) = 80 + 2n$ , unde  $n$  – vârsta în ani;

–  $TA(s) = 102 + 0,6$  din numărul de ani ai copilului;

TA minimală (diastolică) în funcție de vârstă:

–  $TA(d) = \frac{1}{2}$  sau  $\frac{2}{3}$  din  $TA(s)$ ;

–  $TA(d) = 63 + 0,4$  din numărul de ani ai copilului.

Astfel, TA crește progresiv, odată cu vârsta, cu mărirea tonusului vascular și rezistenței periferice vasculare, iar suma valorilor TA sistolice și a frecvenței contracțiilor cardiace în toate perioadele copilăriei este egală cu 200.

Sumând toate particularitățile morfofuncționale ale sistemului cardiovascular la copii, se poate spune că masa relativ mare a cordului, dimensiunile relativ mari ale comunicărilor intracardiace și ale lumenului vascular reprezintă factorii care ușurează circulația sângelui la copii. Pentru copii sunt caracteristice volumul sistolic relativ mic, frecvența mare a contracțiilor cardiace și minut-volumul sângelui raportat la masă mai mare decât la adult.

Cantitatea relativ mai mare a sângelui circulant, asociată cu nevoile energetice sporite, impune cordului o sarcină net superioară de cea a omului adult. Însă capacitățile de rezervă la copilul de vârstă fragedă sunt limitate datorită rigidității

miocardului, diastolei scurte și FCC înalte. „Avantajul” cordului copilului este lipsa afecțiunilor negative asupra miocardului determinate de diverse intoxicații, infecții acute și mai cu seamă cele cronice.

### Metodele de examinare a sistemului cardiovascular la copii

Anamneza este discuția dirijată cu copilul bolnav și cu apropiații acestuia, în cursul căreia se obțin informații privind antecedentele sale (atât cele heredocolaterale, cât și cele personale, fiziologice și patologice) și istoricul bolii actuale, cu evidențierea acuzelor prezente și a motivelor prezentării la medic.

Din antecedentele heredo-colaterale vom căuta prezența cardiopatiilor congenitale la alți membri ai familiei, existența consangvinității, dismorfiilor specifice pentru unele malformații congenitale, cardiomegalii sau morți subite inexplicabile la tineri.

Din antecedentele personale ale copilului vom urmări dacă prenatal au existat agresiuni toxice (intoxicație sau consum de alcool la mamă), tratamente hormonale, expuneri la radiații sau infecții virale (rubeolă, rujeolă, gripă etc.) în primele trei luni de sarcină. O deosebită atenție se va acorda istoricului prenatal și circumstanțelor nașterii: durata sarcinii, greutatea la naștere, scorul Apgar, prezentația, distociile, cianoza la naștere, dificultățile de alimentație.

Se va concretiza evoluția creșterii și dezvoltării de la naștere și până la momentul adresării (dezvoltarea fizică și neuropsihică), rezistența la infecții, prezența de infecții pulmonare (cardiopatii cu șunt stânga-dreapta), apariția de edem pulmonar acut (stenoză mitrală, hipertensiune arterială etc.), sincope (stenoză aortică), claudicații la nivelul membrelor inferioare la efort (coarctăție de aortă), artralgi, artrită, coree (reumatism articular acut).

### Principalele simptome de afectare a sistemului cardiovascular

În afara datelor privind antecedentele bolnavului, obținute printr-o anamneză dirijată, asocierea examenului fizic permite evidențierea prezenței unor simptome funcționale (palpitații, dureri precordiale, cianoză, dispnee, lipotimii).

- *Palpitațiile* sunt expresia disritmiei cardiace, organice sau funcționale. Ele pot să fie generate de o distonie neuro-vegetativă, de unele stări funcționale și, mai rar la copil, de un substrat lezional organic.

- *Durerile precordiale* sunt alarmante pentru bolnav și aparținători; ele se pot manifesta sub formă de înțepături, precordialgii, presiune, arsură, constricție toracică cu localizare precordială. Când sunt de origine cardiacă, acestea vor fi produse prin insuficiență coronariană (stenoze aortice strânse, unele cardiopatii congenitale, hipertensiune pulmonară etc.); există și situații (reumatism articular acut, unele miocardite, pericardite, endocardite, extrasistolii) care pot produce dureri precordiale de cauză necoronariană. În neuralgia intercostală pot apărea, de asemenea, dureri cu localizare precordială, dar care pot fi ușor diferențiate.

- *Cianoza* de tip cardiac este centrală, apare când hemoglobina redusă depășește 5% și se poate accentua la efort.

- *Dispneea*, simptom relativ precoce, este rezultatul tulburărilor de oxigenare a țesuturilor; se întâlnește la efort (dispnee de efort), în repaus (ortopnee) sau brusc (dispnee paroxistică, uneori nocturnă, edem pulmonar acut).

- *Lipotimia* (din grecescul *leipein* – a cădea și *thymos* – spirit) reprezintă pierderea cunoștinței de scurtă durată, dar cu păstrarea funcțiilor vitale – circulația și respirația.

- *Sincopaeste* pierderea cunoștinței de scurtă durată, fără păstrarea funcțiilor vitale:

- micșorarea marcată până la oprire a FCC;
- lipsa pulsului;
- micșorarea până la oprire a respirației;
- prăbușirea tensiunii arteriale;
- manifestări neurologice;
- durează 3-4 minute, peste 5 minute se produce decerebrarea.

Între lipotimie și sincopă este diferență de grad, ambele având ca substrat tulburările de irigație cerebrală – reducerea debitului cerebral.

### **Examenul fizic al copilului cu afecțiuni ale sistemului cardiovascular**

Examenul fizic al sistemului cardiovascular include aceleași etape și metode ca și examenul fizic în general, și anume: inspecția, palparea, percuția și auscultația. Examenul cuprinde nu numai regiunea precordială sau doar sistemul cardiovascular, ci și organismul în întregime, pentru că orice semn poate fi deosebit de important.

Particularitățile metodei de inspecție a sistemului cardiovascular la copii:

1. Inspectarea sistemului cardiovascular la copii se efectuează în condițiile în care copilul este liniștit sau în timpul somnului acestuia.

2. Se realizează inspecția generală a întregului organism, și locală – la nivelul aparatului cardiovascular.

3. Se va aprecia tipul constituțional, parametrii antropometrici, retardul fizic fiind caracteristic copiilor cu afecțiuni cardiace severe, în special cu malformații congenitale.

4. Se va acorda atenție prezenței unor stigme de embriogeneză/sindroame genetice (sindromul Marfan, sindromul/boala Down, sindromul Noonan, sindromul Turner, Klinefelter, sindromul Ellis von Creveld etc.), care includ și afectarea cardiacă.

5. Se vor inspecta tegumentele și țesutul adipos subcutanat, constatându-se cianoză, edeme, paloare, eritem inelar sau alte leziuni cutanate sugestive pentru o cardiopatie.

6. Inspecția regiunii cervicale anterioare va scoate în evidență turgescența /pulsția jugularelor.

7. Inspecția regiunii precordiale va constata cel mai frecvent pulsații ale inimii și vaselor magistrale.

### **Particularitățile metodei de palpație a sistemului cardiovascular la copii**

La copii, ca și la adult, palpația reprezintă metoda prin care putem să verificăm semnele găsite la inspecție și să descoperim altele, unele neputând fi obținute prin alte metode. Palpația poate furniza informații privind: volumul cardiac, șocul apexian (mai sus situat la sugari), freamătul și galopul, caracterul pulsului, calitatea circulației periferice etc.

*Șocul apexian* la copii se palpează în regiunea precordială cu palma și apoi cu vârful degetelor:

- la copii în vârstă de până la 2 ani este situat în spațiul intercostal IV stâng, cu 2 cm exterior de linia medioclaviculară stângă;
- la vârsta de 2-7 ani – în spațiul IV intercostal cu 1 cm exterior de linia medioclaviculară stângă;
- la copii mai mari de 7ani: în spațiul V intercostal, pe linia medioclaviculară stângă.

În afară de localizare, șocul apexian se mai caracterizează prin mobilitate, amplitudine.

La palparea ariei precordiale se mai pot constata echivalente palpatorii ale zgomotelorsau suflurilor cardiace (freamăte). Și unele, și altele la copii sunt mai bine percepute datorită particularităților anatomice ale cutiei toracice și peretelui relativ subțire al acesteia.

*Freamătul sistolic și diastolic*, care înseamnă traducerea palpatorie a existenței suflurilor, se apreciază la copii doar în caz de leziuni organice valvulare:

- la apex freamătul diastolic – în stenoză mitrală;
- freamăt sistolic parasternal – în defect de sept interventricular sau canal arterial Bataño persistent;
- freamăt sistolic în spațiul II intercostal pe dreapta – în stenoză aortală.



Pulsul la copil este mai greu de evaluat din cauza particularităților de vârstă. De regulă, pulsul se palpează la artera radială și femurală (absența acestuia semnifică coarctare de aortă). Caracteristicile pulsului cuprind frecvența, amplitudinea, ritmicitatea, capacitatea.

În stenoza aortică strânsă și în pericardita constrictivă, pulsul poate fi diminuat la toate arterele. În canal arterial persistent, insuficiență aortică, hipertireoză, bloc atrioventricular, fistule arteriovenoase, anemii, stări febrile pulsul este săltăreț.

*Frecvența pulsului* la copii se poate aprecia și după pulsația fontaneli mari, arterelor temporale, carotide. Frecvența contracțiilor cardiace în mod normal trebuie să coincidă cu frecvența pulsului, în caz contrar se constată un deficit de puls.

### Particularitățile metodei de percuție a sistemului cardiovascular la copii

**Percuția inimii**, ca metodă de examinare a cordului și de apreciere a eventualelor modificări, a pierdut mult din valoarea atribuită în trecut, mai ales acum, când există mijloace paraclinice accesibile și cu rezultate mult mai exacte (radiografie, ultrasonografie). Rezultatele obținute prin percuție sunt în mare parte influențate și de experiența celui care o aplică, având la copii o valoare reală numai după vârsta de 4 ani. Metoda rămâne, totuși, utilă în condițiile lipsei dotării – în cazul bolnavilor nedeplasabili sau în diverse urgențe.

Prin percuția zonei precordiale se obțin două tonalități, comparativ cu sonoritatea pulmonară:

- una submată – matitate relativă (definește cordul acoperit de plămâni).
- una mată – matitate absolută (neacoperită de langhetele pulmonare).

Pentru executarea percuției nu este necesară aparatură sau dotare specială. Percuția cordului la aprecierea matității se face prin lovituri cu degetul nemijlocit pe cutia toracică, în poziție orizontală a copilului.

#### Tehnica percuției:

*I. Delimitarea vârfului cordului* – percuție superficială – verifică datele obținute la palpare:

se percută pe 3 linii:

- vertical, de jos în sus, pe linia medioclaviculară, până când se întâlnește matitatea;
- orizontal – din lateral spre medial, pe o linie ce trece prin punctul determinat anterior – șocul apexian se va afla la intersecția celor două linii;
- a treia linie de „verificare” este bisectoarea unghiului determinat de primele două linii, iar primul punct percutat ca matitate pe această linie trebuie să coincidă cu șocul apexian determinat.

*II. Determinarea marginii superioare a matității hepatice* (se interpune plămânu):

- se face prin percuție profundă
- se percută de sus în jos – de obicei, pe linia medioclaviculară dreaptă.

*III. Delimitarea marginii drepte a cordului:*

- se face prin percuție superficială;
- se percută paralel cu coastele, perpendicular pe stern, desfășurându-se pe spațiile II-V (VI), până când se întâlnește matitatea, iar unind punctele matității din fiecare spațiu intercostal se obține o linie ce corespunde marginii drepte a cordului;
- la un cord normal ea nu depășește marginea dreaptă a sternului;
- unghiul format de marginea superioară a ficatului cu marginea dreaptă a cordului poartă numele de „unghi cardiohepatic” și nu trebuie să fie mai mare de 90°.

*IV. Delimitarea marginii stângi a cordului:*

- se percută superficial;
- se începe percuția din spațiul II intercostal până la vârful inimii (șocul apexian);
- se execută din afară spre centru, mergând paralel cu coastele;
- în condiții normale, marginea stângă a cordului este dată de linia ce unește șocul apexian normal cu zonele submate;
- în mod normal nu trebuie să depășească marginile laterale ale manubriului.

În final, matitatea cardiacă este suprafața cuprinsă între șocul apexian, unghiul cardiohepatic, marginea dreaptă, pediculul vascular și marginea stângă a inimii.

Limitele matității relative cardiace la copii sunt relativ mai mari decât la maturi („cord dilatat”):

- a) Vârsta de până la 2 ani:
  - dreapta: linia parasternală dreaptă
  - stânga: 1,5-2 cm exterior de linia medioclaviculară stângă
  - superioară: coasta II.
- b) Vârsta de 2-7 ani:
  - dreapta: 0,5-1 cm exterior de linia parasternală dreaptă
  - stânga: 0,5-1 cm exterior de linia medioclaviculară stângă
  - superioară: spațiul II intercostal.
- c) Vârsta de 7-12 ani:
  - dreapta: linia sternală dreaptă
  - stânga: linia medioclaviculară stângă
  - superioară: coasta III.

Matitatea cardiacă este mărită în pericardite, miocardite, cardiomiopatii dilatative și scade la percuție în emfizemul pulmonar și în pneumotorax.

### Particularitățile metodei de auscultație a sistemului cardiovascular la copii

**Auscultația** constituie metoda fizică cea mai avantajoasă pentru examenul cordului. Auscultația și focarele de auscultație respectă aceleași reguli ca și la adult, dar se utilizează un stetoscop adecvat vârstei bolnavului.

Auscultația la copil cere multă abilitate, precum și cunoașterea unor particularități ale sistemului cardiovascular. Astfel, la sugar și copilul de vârstă fragedă pot apărea factori suplimentari în timpul auscultației (agitație la examinare, plâns, lipsă de cooperare), care pot influența concluziile examinatorului. Din acest motiv este recomandabil ca auscultația să fie efectuată, pe cât e posibil, în timp ce copilul este liniștit sau când doarme.

Auscultația se va efectua la toate focarele, pe toată aria matității precordiale, pe traiectul vaselor și posterior între scapulă și coloană. Metoda permite aprecierea frecvenței cardiace, a ritmului și caracterelor zgomotelor normale sau supraadăugate (clacmente, clickuri) a suflurilor etc.

**Zgomotele cardiace** la copil sunt mai frecvente, mai intense (sugarul are un torace mai subțire), cu tendință spre egalizare (la sugar). Pe măsură ce copilul crește, zgomotul I se întărește la vârf, iar zgomotul II – la artera pulmonară, uneori dedublându-se variabil cu respirația. Prezența zgomotului III la tineri este fiziologică, datorită tonusului bun al miocardului, care face ca acesta să vibreze în faza de umplere rapidă diastolică. În miocardite, prezența lui echivalează cu ritmul de galop și semnifică hipotonie miocardică. Diminuarea intensității zgomotelor cardiace apare în miocardite, pericardite, emfizem pulmonar etc.; creșterea intensității zgomotului I apare în stenoza mitrală, iar a zgomotului II în hipertensiunea arterială. Ambele zgomote sunt accentuate în efort, emoții, hipertiroidism etc. Tulburările de ritm sunt depistate cel mai adesea prin auscultație, urmând ca ECG să precizeze natura disritmiei cardiace.

#### Auscultativ:

- primul zgomot cardiac la copii, care înseamnă începutul sistolei ventriculare, se auscultă maximal la apex;
- zgomotul II, care încheie sistola ventriculară, mai intens se auscultă la baza cordului;
- zgomotul II, pe artera pulmonară se auscultă accentuat sau dedublat din cauza situației topografice a arterei pulmonare mai aproape de peretele toracic și din cauza activității preponderente a ventriculului drept;
- în primele 3 luni zgomotele cardiace au aproape aceeași intensitate, iar pauzele sunt egale (embriocardie).

**Suflurile cardiace**, apreciate auscultativ, se caracterizează prin locul de producere, durată, intensitate, timbru, propagare și asociere sau lipsa asocierii freamătului.

În baza scării Lewine (intensitate), suflurile cardiace sunt evaluate de la gradul 1 la 6.

După perioada de apariție, suflurile se clasifică în:

- sistolice
- diastolice
- sistolo-diastolice
- continue.

După durată, suflurile pot fi:

- protosistolice
- mezosistolice
- telesistolice
- holosistolice.

**Suflurile cardiace** se mai clasifică în organice și funcționale.

**Suflurile organice** se caracterizează prin: intensitate mare, de obicei de gradul 4-6, se propagă după limitele cordului, sunt însoțite de freamăt.

Suflurile organice mai pot fi:

- valvulare – în defecte valvulare congenitale sau dobândite;
- miocardiale – care apar în cadrul proceselor inflamatorii sau distrofie a miocardului;
- sufluri organice în caz de anomalii congenitale ale cordului/ vaselor magistrale.

**Suflurile funcționale** se caracterizează prin intensitate slabă, de regulă, de gradul 1, 2. Sunt scurte, mezodiastolice, nu sunt însoțite de freamăt, nu se propagă, sunt localizate în spațiul intercostal II-IV din stânga, dispar după efort sau schimbarea poziției corpului.

Suflurile funcționale pot avea geneză și localizare diferită, cum ar fi:

- ✓ anemice – apar la modificarea proprietăților reologice ale sângelui circulant (în caz de anemie, tireotxicoză, febră);
- ✓ cardiopulmonare – apar la compresia căilor respiratorii;
- ✓ sufluri funcționale din cauza compresiei vaselor mari;
- ✓ sufluri hipertentive din cauza hipertoniilor mușchilor papilari;
- ✓ sufluri la artera pulmonară, la bifurcarea ei;
- ✓ sufluri miocardice, care apar la copii ca rezultat al menținerii de durată a focarelor cronice bacteriene (tonzilita cronică), cu acțiune toxico-infecțioasă nemijlocită asupra cordului.

Suflurile funcționale nu sunt stabile, apar la copii sănătoși, fără plângeri, fără patologii ale cordului, sau la copii cu infecții acute, dar la care nu se constată afectare organică a cordului.

În funcție de localizare, suflurile pot furniza o informație despre patologia prezentă la pacient.

#### Suflurile sistolice:

- se percep auscultativ la baza cordului în patologii cardiace congenitale;
- se percep auscultativ la apex în patologii dobândite;
- se percep auscultativ la baza cordului în stenoză.

#### Suflurile diastolice:

- au la origine valvulopatii dobândite;
- percepute la apex, sugerează o stenoză dobândită;
- percepute la bază, pot caracteriza o insuficiență valvulară dobândită.

**Aprecierea TA.** Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, de la vârsta de 3 ani tensiunea arterială se măsoară la orice examen de rutină. Inițial se determină TA la ambele brațe; în caz dacă TA diferă, ulterior se va aprecia la brațul cu TA mai mare. La prima vizită se măsoară TA la unul din membrele inferioare, folosind manșeta standard pentru adulți (de circa 12,5 cm). În cazul adolescenților obezi lățimea manșetei este de 17,5 cm.

#### Condiții pentru pacient:

- încăperea confortabilă după temperatură și anturaj;
- în condiții de repaus fizic și psihic timp de cel puțin 3-5 minute;
- după o oră de la ingerarea alimentelor, în poziție clinostatică: copilul așezat și sprijinit de speteaza scaunului, cu picioarele pe podea și brațul sprijinit la nivelul cordului.

#### Condiții pentru echipament:

- sfigmomanometrul se echilibrează la fiecare 6 luni;
- manșeta se aplică pe brațul dezgolit, cu marginea inferioară a manșetei cu 2-2,5 cm deasupra plicii cubitale;
- gradul de constrângere a manșetei se apreciază prin posibilitatea de introducere a unui deget între manșetă și braț;
- dimensiunile manșetei se selectează în așa mod, ca lățimea balonului de cauciuc să acopere 40% din distanța dintre olecranon și acromion, iar lungimea – 80-100% din circumferința brațului (4x8 cm, 6x12 cm, 9x18 cm, 10x24 cm).

#### Tehnica măsurării TA

- prin palpare se apreciază pulsația arterei radiale la nivelul plicii cubitale pentru stabilirea locului unde urmează să se aplice stetoscopul;
- prin pompare cu para de cauciuc se umflă aer în camera de presiune mai mult cu 30 mmHg de la dispariția pulsului radial, apoi se dezumflă cu 2 mmHg la fiecare secundă;
- TAS este considerată cea valoare la care apar primele zgomote (faza I Korotkoff), iar TAD corespunde valorii la care dispar zgomotele (faza V Korotkoff);
- tensiunea arterială se determină la ambele brațe (trei măsurări succesive cu interval de 3 minute, se ia valoarea medie a ultimelor 2 măsurări) și se înregistrează datele de la brațul cu cifre mai înalte ale TA; valorile TA obținute se compară

cu harta percentilelor pentru TA în funcție de vârstă, sex și înălțime.

#### Indicații de măsurare a TA la copii < 3 ani

- Prematuritatea, greutatea foarte mică la naștere, alte patologii în perioada neonatală.
- Malformații congenitale de cord.
- Malformații congenitale renale sau urologice.
- Infecții urinare recurente, hematurie, proteinurie.
- Transplante de organe.
- Maladii sistemice care evaluează cu hipertensiune arterială (neurofibromatoză, scleroză tuberoasă etc.).
- Administrarea preparatelor care măresc TA.
- Hipertensiune intracraniană avansată.

#### Indicații principale pentru Monitorizarea ambulatorie automată a TA (MAATA):

- Pentru confirmarea diagnosticului de HTA până la inițierea tratamentului antihipertensiv.
- Identificarea fenomenului „hipertensiunea de halat alb”.
- Identificarea fenomenului „hipertensiune mascată”.
- Identificarea profilurilor circadiene anormale ale tensiunii arteriale.
- Evaluarea eficienței tratamentului.
- Obezitate severă cu/fără apnoe nocturnă.
- Afectarea organelor țintă.
- Diabet zaharat tip I și II.

Înainte de efectuarea MAATA, inițial, pacienții nu administrează medicație antihipertensivă timp de 3-4 zile, inclusiv în ziua de investigație.

Se analizează următorii indici:

1. **Valorile medii pentru TAS și TAD în perioada de zi, noapte și 24 de ore.** Interpretarea valorilor TA medii conform MAATA la copii se apreciază în baza hărții percentilelor TA în funcție de vârstă, sex și înălțime.

2. **Indicele de timp (% Δ)** – procentul valorilor TA mai mare de normă.

% Δ 12,5-25% – corespunde valorilor normale;

% Δ 25-50% – hipertensiune arterială în salturi;

% Δ > 50% – hipertensiune arterială stabilă.

Gradul de micșorare a tensiunii arteriale în orele nocturne (GMTAN) se consideră optim, dacă variază în limitele de la 10 la 20%. Există 4 tipuri de profil diurn:

1. „dipper” – profil diurn normal (optim), 10% < GMTAN < 20%;

2. „non-dipper” – grad insuficient de micșorare a TA în orele nocturne 0 < GMTAN < 10%;

3. „over-dipper” – micșorarea TA în orele nocturne mai mare decât norma, 20% < GMTAN;

4. „night-picker” – majorarea constantă a TA în orele nocturne, GMTAN < 0.

### Radiografia cutiei toracice

Deși există acces larg la tehnici imagistice avansate, cum ar fi ecocardiografia, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), radiografia cutiei toracice rămâne un instrument de diagnostic extrem de valoros și este adesea primul studiu imagistic efectuat la un copil suspectat de a avea o malformație congenitală de cord. Ea poate furniza informații despre mărirea și forma cardiacă, fluxul sangvin pulmonar (vascularitate), edemul pulmonar și anomaliile pulmonare și toracice asociate care pot fi asociate cu sindroame congenitale (de exemplu, displazii scheletice, număr suplimentar sau deficitar de coaste, vertebre anormale, stare postchirurgie cardiacă). Combinată cu o examinare fizică atentă, radiografia toracică poate ajuta clinicianul să stabilească un diagnostic de malformație cardiacă congenitală (MCC) și să restrângă diagnosticul diferențial la categorii specifice de MCC (de exemplu, șunturi stânga-dreapta versus leziuni obstructive).

**Indicele cardiotoracic** este lățimea maximă a umbrei cardiace pe o peliculă radiologică în incidența anteroposterioară apreciată la mijlocul inspirației. Este trasată o linie verticală în mijlocul umbrei sternale, iar liniile perpendiculare sunt trase de la linia sternală la extremitatea dreaptă și stângă a inimii; suma lungimilor acestor linii este lățimea maximă cardiacă. Lățimea maximă toracică se obține prin trasarea unei linii orizontale între granițele interioare drepte și stângi ale cutiei toracice. Când lățimea maximă cardiacă este mai mare de jumătatea lățimii maxime a toracelui, este constatată o cardiomegalie.

Indicele cardiotoracic este un indice mai puțin util la sugari decât la copiii mai mari, deoarece poziția orizontală a inimii poate crește raportul >50% în absența unei cardiomegalii adevărate. Mai mult, timusul se poate suprapune nu numai la baza inimii, ci și practic pe tot mediastinul, întunecând astfel adevărata siluetă cardiacă. O radiografie laterală toracică poate fi utilă la sugari, precum și la copiii mai mari cu pectus excavatum sau alte afecțiuni care duc la o creștere a diametrului anteroposterior. În proiecția anteroposterioară, marginea

stângă a umbrei cardiace este formată din 3 umbre convexe produse, de sus în jos, de arcul aortic, arterele pulmonare principale și stângi și ventriculul stâng.

În cazurile de mărire atrială stângă moderată până la marcată, atriul se poate proiecta între artera pulmonară și ventriculul stâng. Traiectul de ieșire a ventriculului drept nu contribuie la umbrele formate de marginea stângă a inimii. Arcul aortic nu este la fel de ușor observat la sugari și copii ca la adulți. Partea arcului aortic (stânga sau dreapta) poate fi adesea dedusă ca fiind opusă laturii liniei medii, din care este vizualizată traheea plină de aer. Această observație este importantă deoarece un arc aortic pe partea dreaptă este adesea prezent în MCC cianotice, în special în tetralogia Fallot. Trei structuri formează marginea dreaptă a siluetei cardiace, acestea sunt vena cavă superioară, aorta ascendentă și atriul drept.

Radiografia toracică este, de asemenea, un instrument important pentru evaluarea gradului de vascularitate pulmonară. Supracirculația pulmonară este de obicei asociată cu MCC cu șunt stânga-dreapta, în timp ce reducerea circulației pulmonare este asociată cu MCC obstructive.

### Electrocardiografia

Modificările marcate care apar în fiziologia cardiacă în timpul tranziției perinatale sunt reflectate pe traseul electrocardiograamei (ECG) în perioada neonatală. Deoarece rezistența vasculară în circulațiile pulmonare și sistemice este aproape egală la făt, intrauterin masa miocardului ventriculului drept este egală cu cea a ventriculului stâng. După naștere, după oprirea circulației placentare crește rezistența vasculară sistemică (RVS), iar rezistența vasculară pulmonară (RVP) scade odată cu extinderea plămânilor. Aceste modificări sunt reflectate în ECG, deoarece peretele ventriculului drept (VD) începe să se subțieze.

ECG ar trebui întotdeauna evaluat sistematic, pentru a evita trecerea la o anomalie minoră, dar importantă. Descifrarea ECG se începe cu o evaluare a ritmului cardiac, urmată de un calcul al axei electrice, măsurători ale intervalelor și segmentelor, evaluarea voltajelor (amplitudei), în sfârșit, o evaluare a anomaliilor undei T și segmentului ST.

**Tabelul 2. Valorile normale ale parametrilor ECG la copii.**

Vârsta	Interval PR (ms)	Complexul QRS (ms)	Amplituda undeii R (mm)		Amplituda undeii S (mm)	
			Derivația V1	Derivația V6	Derivația V1	Derivația V6
Nou-născut	80-160	<75	5-26	0-12	1-23	0-10
6 luni	70-150	<75	3-20	6-22	1-17	0-10
1 an	70-150	<75	2-20	6-23	1-20	0-7

5 ani	80-160	<80	1-16	8-25	2-22	0-5
10 ani	90-170	<85	1-12	9-26	3-25	0-4

### Rata și ritmul

Pentru aprecierea ritmului cardiac este necesar a estima dacă unda P precedă întotdeauna complexul QRS. Axa undei P indică ritmul care provine din nodul sinusal. În poziția corectă a atriilor în cutia toracică, unda P ar trebui să fie verticală în derivațiile I și aVF și inversată în derivația aVR. Odată cu inversarea atrială (situs inversus), unda P poate fi inversată în derivația I. Undele P negative în derivațiile II și aVF se văd în ritmuri atriale, nodale sau joncționale joase. Absența undelor P indică un ritm originar mai distal în sistemul de conducere. În acest caz, caracteristicile morfologice ale complexelor QRS sunt importante în diferențierea unui ritm joncțional (de obicei un complex QRS îngust) de un ritm ventricular (de obicei un complex QRS larg).

### Unda P

Unda P înaltă (>2,5 mm), îngustă și cu vârf sunt indicatori ai măririi atriale drepte și sunt observate în stenoza pulmonară congenitală, anomalia Ebstein a valvei tricuspide, atrezia tricuspida și uneori în cord pulmonar. Aceste unde anormale sunt cele mai evidente în derivațiile standard II, V3 și V1. Undele similare sunt uneori observate în tiriotoxicoză. Undele largi P, de obicei, bifide și uneori bifazice, sunt indiciatori ai măririi atriale stângi. Sunt observate la unii pacienți cu șunturi mari stânga-dreapta (DSV, CAP) și cu stenoză mitrală severă sau regurgitare mitrală. Undele plate P pot fi întâlnite la pacienții cu hiperkalemie.

**Intervalele P-R și Q-T.** Durata intervalului P-R se scurtează odată cu creșterea frecvenței cardiace; astfel, evaluarea acestui interval ar trebui să se bazeze pe nomograme corectate de vârstă și frecvență. Un interval lung de P-R este diagnosticul unui bloc cardiac de prim grad, a cărui cauză poate fi congenitală, postoperator (după operația pe cord deschis), inflamator (miocardită, pericardită, boala Lyme, febră reumatică) sau farmacologic (digitalice).

**Durata intervalului Q-T** variază în funcție de ritmul cardiac; un interval Q-T corectat (Q-Tc) poate fi calculat prin împărțirea intervalului Q-T măsurat la rădăcina pătrată a intervalului R-R precedent. Un Q-Tc normal ar trebui să fie <0,45. Adesea este prelungit în hipokalemie și hipocalcemie; în prima, o undă U poate fi notată la sfârșitul undei T. O serie de medicamente pot, de asemenea, prelungi intervalul Q-T. Un interval Q-T prelungit congenital poate fi, de asemenea, observat la copiii cu unul dintre sindroamele QT lungi.

Inversarea undelor T poate să apară în miocardită și pericardită sau poate fi un semn fie de HVD, fie de HVS, fie de hiperfuncție ventriculară. Hipotiroidismul poate produce

unde T plane sau inversate în asociere cu hipovoltaj generalizat. În hiperkalemie, undele T sunt de obicei cu voltaj mare și au formă de cort, deși undele T înalte pot fi un semn precoce în infarctul miocardic.

**Monitorizarea Holter ECG 24 de ore** înregistrează ritmul cardiac continuu timp de 24 de ore, folosind electrozi ECG atașați pe piept. Pe durata monitorizării cu Holter, pacientul trebuie să noteze activitățile întreprinse: dacă a făcut efort fizic, dacă a avut episoade de palpitații, dispnee sau cardialgii. Monitorul are un cronometru încorporat, care este sincronizat cu rezultatele înregistrate în jurnalul pacientului, ceea ce permite corelarea ulterioară a simptomelor și activităților cu aritmiile depistate. Acest tip de înregistrare este util atunci când copilul prezintă simptome aproape zilnic, iar la ECG în 12 derivații nu se depistează modificări.

Holter ECG ne permite estimarea:

- ritmului cardiac;
- frecvenței cardiace medii, minime și maxime în 24 de ore;
- prezența aritmiilor, inclusiv caracteristica acestora, durata și frecvența acestora, modul de inițiere/încheiere a aritmiilor cardiace;
- prezența extrasistolelor și tipului acestora (numărul absolut și procentul acestora în 24 de ore) etc.;
- tulburărilor de conductibilitate atrioventriculară;
- corelației dintre tulburările de ritm și activitățile și simptomele pacientului;
- modificărilor segmentului ST în concordanță cu activitatea efectuată.

### Ecocardiografia

Ecocardiografia transtoracică (ETT) a înlocuit studiile invazive, cum ar fi cateterismul cardiac pentru diagnosticul majorității formelor de MCC. Examenul ecocardiografic poate fi utilizat pentru a evalua structurile cardiace în leziuni cardiace congenitale, folosind imagini bidimensionale (2D) și tridimensionale (3D), și poate estima presiunile și gradientii intracardiaci pe valvele și vasele stenotice folosind Doppler-color, poate cuantifica funcția contractilă cardiacă (atât sistolică, cât și diastolică), poate determina direcția de flux peste un defect, examinează integritatea arterelor coronare și detectează prezența vegetațiilor din endocardită, precum și prezența lichidului pericardic, a tumorilor cardiace și a trombilor intracavitari.

Ecocardiografia poate fi, de asemenea, utilizată pentru a ajuta la efectuarea procedurilor de intervenție, inclusiv pericardiocenteză, septostomie atrială cu balon, închidere DSA

sau DSV, implantare transcater de valve și biopsie endocardică. Ecocardiografia transesofagiană (ETT) este utilizată de rutină pentru a monitoriza funcția ventriculară la pacienți în timpul procedurilor chirurgicale și poate oferi o evaluare imediată a rezultatelor corecției chirurgicale a leziunilor cardiace congenitale. O examinare completă ETT implică, de obicei, o combinație de mod M și 2D și imagistică 3D, precum și studii cu flux pulsatil, continuu și Doppler color. Imagistica tisulară Doppler oferă o evaluare mai cantitativă a funcției sistolice și diastolice ventriculare.

### **Ecocardiografia în modul M**

Este utilizată mai ales pentru măsurarea dimensiunilor cardiace (grosimea peretelui și a dimensiunii cavităților) și a funcției cardiace (fracția de scurtare și ejecție, îngroșarea pereților). Ecocardiografia în modul M este utilă și pentru evaluarea mișcării structurilor intracardiace (deschiderea și închiderea valvelor, mișcarea pereților și septurilor) și anatomia valvelor. Indicele cel mai frecvent utilizat al funcției cardiace la copii este reducerea procentuală a fracției de scurtare (FS%), ceea ce contrastează cu adulții, la care fracția de ejecție este cea mai frecventă măsurare funcțională. FE este calculat ca  $(DTDVS - DTSVS) / DTDVS$ , unde DTDVS este diametrul VS în enddiastolă și DTSVS este diametru VS în endsistolă. Frația de scurtare în limitele normale este de aproximativ 28-42%.

Măsurătorile în modul M sunt foarte sensibile la erori din cauza diferențelor de mișcare a peretelui dintre diferite segmente ale inimii (mai frecvent întâlnite la adulții cu boală cardiacă ischemică, dar care pot fi observate la copiii cu boli cardiace congenitale și dobândite, în special după corecția chirurgicală).

### **Ecocardiografia bidimensională**

Ecocardiografia bidimensională oferă o imagine în timp real a structurilor cardiace. Cu ecocardiografie 2D, inima contractantă este imaginată în timp real, folosind mai multe vederi standard, inclusiv axa lungă parasternală, axa scurtă parasternală, cord 4 camere, subcostală și suprasternal, fiecare subliniind structuri specifice. Ecocardiografia bidimensională a înlocuit angiografia cardiacă pentru diagnosticul preoperator și urmărirea majorității MCC. Cu toate acestea, atunci când informațiile din examenul cardiac sau alte studii nu sunt în concordanță cu EcoCG (de exemplu, dimensiunea șuntului de la stânga la dreapta), cateterismul cardiac rămâne un instrument important pentru a confirma diagnosticul anatomic.

### **Ecocardiografia Doppler**

Ecocardiografia Doppler arată fluxul de sânge intracardiac și pe vase magistrale pe baza modificării frecvenței de date a unei unde sonore prin mișcarea eritrocitelor. În Doppler

pulsatil și continuu, viteza și direcția fluxului de sânge în linia fasciculului ecou modifică frecvența de referință a transductorului. Această schimbare de frecvență poate fi tradusă în date de flux volumeric (L / min.) pentru estimarea fluxului de sânge sistemic sau pulmonar și în date de presiune (mm Hg) pentru estimarea gradientilor pe valvele semilunare sau atrioventriculare sau prin defecte septale sau comunicații vasculare, cum ar fi șunturile. Doppler Color permite evaluarea extrem de precisă a prezenței și direcției șunturilor intracardiace și permite identificarea de mici sau multiple șunturi de la stânga la dreapta sau de la dreapta la stânga. Severitatea insuficienței valvulare poate fi evaluată calitativ atât cu Doppler pulsatil, cât și color. Modificările în modelele de flux Doppler venoase pot fi utilizate pentru a detecta anomalii ale venelor sistemice și pulmonare și modificări ale valvei atrioventriculare.

### **Ecocardiografia tridimensională**

Reconstrucția ecocardiografică 3D în timp real este cea mai valoroasă pentru evaluarea detaliată a morfologiei cardiace. Ea arată structura valvei, mărimea și localizarea defectelor septale, anomaliile miocardului ventricular și detaliile marilor vase, care poate că nu sunt depistate folosind imagini 2D.

### **Ecocardiografia transesofagiană (ETE)**

ETE este o tehnică imagistică extrem de sensibilă care oferă o vizualizare mai clară a leziunilor mai mici, cum ar fi vegetațiile în endocardită, în special la pacienții mai mari. Este utilă în vizualizarea structurilor localizate posterior, cum ar fi atriile, rădăcina aortică și valvele atrioventriculare. ETE este extrem de utilă ca tehnică intraoperatorie pentru monitorizarea funcției cardiace atât în timpul operației cardiace, cât și a celei non-cardiace și pentru screening al defectelor cardiace reziduale. Această tehnică a fost deosebit de utilă în evaluarea gradului de regurgitare reziduală sau stenoză după reparațiile valvei și în căutarea DSV musculare mici care ar putea fi nedepistate în timpul închiderii defectelor mai mari. Este întotdeauna de preferat să se facă diagnosticul de regurgitare excesivă a valvei în timp ce pacientul se află încă în sala de operație, astfel încât reparația să poată fi revizuită sau înlocuită valva, mai degrabă decât după o intervenție chirurgicală, când pacientul se află deja în unitatea de îngrijire postoperatorie.

### **Ecocardiografia fetală**

Ecocardiografia fetală poate fi utilizată pentru a evalua structurile cardiace sau tulburările în ritmul cardiac. Se examinează toate gravidele, dar îndeosebi în caz de hidrops fetal inexplicabil, antecedente familiale de MCC sau la mame cu maladii asociate cu patologia cardiacă fetală, cum ar fi diabetul gestațional. Ecocardiografia fetală poate diagnostica cele mai importante leziuni cardiace congenitale semnificative încă de la 17-19 săptămâni de gestație. Precizia în această etapă timpurie este limitată, iar familiile ar trebui să

înțelegă că aceste studii nu pot exclude în totalitate MCC. Ecocardiografia fetală în dinamică poate depista evoluția intrauterină a unei leziuni moderate, cum ar fi stenoza aortică, într-o leziune mai severă, cum ar fi sindromul hipoplastic al inimii stângi. Ecocardiografia în modul M poate diagnostica tulburări de ritm la făt și poate determina succesul terapiei antiaritmice administrate mamei. Detectarea precoce oferă posibilitatea de a consilia și educa părinții în ceea ce privește gravitatea leziunii cardiace și potențialele opțiuni terapeutice sau de îngrijire paliativă. Se face apoi trimiterea la un serviciu perinatal cu risc ridicat, pentru depistarea ecografică suplimentară a anomaliilor asociate altor organe și prin amniocenteză studierea ADN-ului prin cariotipare. Pentru fătul cu leziuni ducto-dependente, nașterea poate fi planificată la un centru de îngrijire terțiară, evitând necesitatea transportului postnatal al unui sugar instabil. În caz de MCC cu grad înalt de complexitate cu risc înalt de complicații imediat postnatal, nașterea poate fi aranjată cu o sală de operație și un cardiocirurg. Tratamentul utero al MCC este deocamdată o procedură experimentală, cea mai frecventă procedură fiind valvuloplastia cu balon aortic pentru cord stâng hipoplasic. Rezultatele actuale sunt mixte.

#### Teste cu efort

Sistemul cardiorespirator în mod normal se adaptează la solicitările extinse de exerciții fizice, cu o creștere de câteva ori a consumului de oxigen și a debitului cardiac. Din cauza capacității mari de rezervă pentru exerciții fizice, anomaliile semnificative ale performanței cardiovasculare pot fi prezente fără simptome în repaus sau în timpul activităților obișnuite. Atunci când pacienții sunt evaluați în stare de repaus, anomaliile semnificative ale funcției cardiace pot să nu fie apreciate sau, dacă sunt detectate, implicațiile lor pentru calitatea vieții nu pot fi recunoscute. Permisivitatea pentru copiii cu boli cardiovasculare să participe la diferite forme de activitate fizică se bazează frecvent pe criterii complet subiective. Întrucât importanța exercițiului aerob este recunoscută din ce în ce mai mult, chiar și pentru copiii cu leziuni cardiace congenitale complexe, testarea exercițiilor poate oferi o evaluare cantitativă a capacității copilului de a participa în siguranță atât la sporturi competitive, cât și la cele necompetitive. Testarea exercițiilor poate juca, de asemenea, un rol important în evaluarea simptomelor și cuantificarea gravității anomaliilor cardiace. La copiii mai mari, testul cu efort se efectuează, în general, pe un aparat de alergare gradat (*treadmill*), cu intervale temporizate de creștere a gradului și a vitezei. La copiii mai mici, studiile de exercițiu sunt deseori efectuate pe un ergometru pentru biciclete. Multe laboratoare au capacitatea de a măsura non-invaziv atât funcția cardiacă, cât și cea pulmonară. Aceasta permite măsurarea atât a consumului de oxigen

în repaus, cât și a punctului în care este atins pragul anaerob, care sunt indicatori importanți ai fitnessului cardiovascular. Pe măsură ce un copil crește, capacitatea de muncă musculară este îmbunătățită odată cu creșterea dimensiunii corpului și a masei musculare scheletice.

Testarea dinamică a exercițiilor definește nu numai rezistența și capacitatea de exercițiu, ci și efectul unui astfel de exercițiu asupra fluxului sangvin miocardic și ritmului cardiac. Depresia semnificativă a segmentului ST reflectă anomalii în perfuzia miocardică, cum ar fi ischemia subendocardică, care apare în mod obișnuit în timpul exercițiilor fizice la copiii cu HVS. ECG de exercițiu este considerată anormală dacă depresia segmentului ST este  $> 2$  mm și se extinde timp de cel puțin 0,06 sec. după punctul J (debutul segmentului ST) în combinație cu un segment ST orizontal, supra- sau sub-nivelat. O scădere a tensiunii arteriale înainte de atingerea exercițiilor maxime este un indicator de risc la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Provocarea tulburărilor de ritm în timpul unui studiu de exercițiu este o metodă importantă de evaluare a pacienților selectați cu tulburări de ritm cunoscute sau suspectate. Efectul managementului farmacologic poate fi, de asemenea, testat în acest mod.

#### Studii de imagistică cardiacă

Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) și angiografia prin rezonanță magnetică sunt extrem de utile în diagnosticul și managementul pacienților cu MCC. Aceste tehnici produc imagini tomografice ale inimii în orice proiecție cu o rezoluție excelentă de contrast a țesutului adipos, miocardului și plămânului, precum și mișcarea sângelui. RMN este util în evaluarea zonelor care sunt mai puțin vizualizate prin ecocardiografie, cum ar fi anatomia arterei pulmonare a ramurilor distale și anomaliile în returul venos sistemic și pulmonar.

RMN permite obținerea de imagini în mai multe planuri tomografice în diferite faze ale ciclului cardiac. Astfel, atunci când sunt afișate într-un format dinamic, pot fi analizate modificările în îngroșarea pereților, volumul cavităților cardiace și funcția valvelor. Pot fi calculate viteza și volumul fluxului sangvin. RMN este o tehnică excelentă pentru urmărirea în dinamică a pacienților după corecția MCC complexă, cum ar fi tetralogia Fallot. La acești pacienți, examenul RMN poate fi utilizat pentru a evalua volumul și masa VD, precum și pentru a cuantifica cantitatea de regurgitare prin intermediul valvei pulmonare sau tricuspide. Cu ajutorul RMN cardiac se detectează zonele de cicatrici miocardice la pacienții cu cardiomiopatie sau la pacienții după repararea MCC.

#### Spectroscopia de rezonanță magnetică

În prezent este un instrument de cercetare ce oferă un mijloc de a demonstra concentrații relative de metaboliți

cu energie mare (adenozintrifosfat, adenoindifosfat, fosfat anorganic și fosfocreatină) în regiunile miocardului contractil.

Procesarea computerizată a imaginilor RMN permite vizualizarea noninvasivă a sistemului cardiovascular din interiorul inimii sau vaselor, o tehnică cunoscută sub denumirea de imagini „fly-through”. Aceste imagini îi permit cardiologului să vizualizeze imagini cu interiorul diferitor structuri cardiovasculare. Aceste tehnici sunt deosebit de utile în reconstituirea imaginilor stenozelor arteriale periferice complexe, în special după angioplastia cu balon.

**Angio CT.** Reconstituirea tridimensională a imaginilor CT este utilă în special în evaluarea ramurilor distale ale arterelor pulmonare, anomaliilor de retur venos sistemic și pulmonar și a anomaliilor vaselor mari, cum ar fi coarctația de aortă.

**Angiografia cu radionuclizi** poate fi utilizată pentru a detecta și cuantifica șunturile și pentru a analiza distribuția fluxului de sânge la fiecare plămân. Această tehnică este deosebit de utilă pentru cuantificarea volumului distribuției fluxului de sânge între cei 2 plămâni la pacienții cu anomalii ale arborelui vascular pulmonar sau după o operație de șunt (Blalock-Taussig sau Glenn), sau pentru a cuantifica succesul angioplastiei cu balon și stentării intravasculare. Se utilizează pentru a cuantifica regurgitarea valvulară și pentru a detecta anomalii ale mișcării regionale a peretelui. Imagistica cu talii poate fi realizată pentru a evalua perfuzia musculară cardiacă.

#### **Diagnosticul intervențional**

Laboratorul de cateterizare, utilizat în diagnosticul inițial al bolilor cardiace congenitale, în prezent a devenit centrul procedurilor de intervenție de înaltă performanță, permițând corecția nechirurgicală a defectelor cardiace (inițial tratate prin cord deschis).

#### **Cateterizarea cardiacă cu scop diagnostic**

Cateterismul diagnostic este efectuat pentru a facilita diagnosticul unor leziuni cardiace congenitale complexe (de exemplu, tetralogia Fallot cu atrezie pulmonară și artere colaterale aortopulmonare majore, atrezie pulmonară cu sept ventricular intact și sinusoid coronare, cord stâng hipoplazic cu stenoză mitrală); în cazurile în care alte studii imagistice sunt contradictorii; la pacienții pentru care evaluarea hemodinamică este critică (pentru a determina dimensiunea șuntului stânga-dreapta sau pentru a determina prezența sau absența bolii vasculare pulmonare la un pacient mai în vârstă cu șunt stânga-dreapta); între etapele de reparație a MCC complexe (de exemplu, sindroame hipoplastice ale inimii stângi sau drepte); pentru supravegherea pe termen lung a pacienților cu MCC complex (de exemplu, după intervenția Fontan în unic ventricul); pentru biopsie miocardică în diagnosticul cardiomiopatiei sau în screening pentru respingerea cardiacă

după transplantul cardiac; pentru studiul electrofiziologic în evaluarea aritmiilor cardiace.

Cateterizarea poate fi limitată la structurile cardiace din partea dreaptă, la structurile din partea stângă sau la partea dreaptă și la cea stângă a inimii. Cateterul este trecut în inimă sub îndrumare fluoroscopică printr-un punct de intrare percutană într-o venă femurală sau jugulară. La sugari și la unii copii mai mari, partea stângă a inimii poate fi accesată trecând cateterul printr-un foramen ovale patent către atriul stâng și ventriculul stâng. Dacă foramenul ovale este închis, partea stângă a inimii poate fi cateterizată trecând cateterul retrograd printr-un loc de intrare percutanată în artera femurală sau, dacă este necesar, printr-o puncție septală transatrială. Cateterul poate fi manipulat prin defecte intracardiace anormale (DSA, DSV). Sunt obținute probe de sânge pentru măsurarea saturației de oxigen în fiecare cameră cardiacă sau vas de sânge, permițând calculul volumelor de șunt. Presiunile sunt măsurate pentru calcularea gradientilor în defectele septale.

#### **Cateterismul cardiac intervențional**

Tratamentul prin cateter este standardul de bază pentru majoritatea cazurilor de stenoză izolată a valvei pulmonare sau aortice. Prin valva obstrucționată este trecut un cateter special cu un balon. Umplerea rapidă a balonului cu un amestec de material de contrast și soluție salină are ca rezultat ruperea țesutului valvei stenotice. Stenoza pulmonară valvulară poate fi tratată cu succes prin angioplastie cu balon. Rezultatele clinice ale acestei proceduri sunt similare cu cele obținute prin operația pe cord deschis, dar fără a fi nevoie de sternotomie sau spitalizare prelungită. Valvuloplastia cu balon pentru stenoza aortică a dat, de asemenea, rezultate excelente, deși, la fel ca în cazul intervenției chirurgicale, stenoza aortică poate progresa în timp pe măsură ce copilul crește și astfel poate fi necesară repetarea procedurii. O complicație atât a valvuloplastiei, cât și a chirurgiei este crearea insuficienței valvulare. Această complicație are implicații mai grave atunci când apare pe partea aortică față de partea pulmonară, deoarece regurgitarea este mai puțin tolerată la presiunile arteriale sistemice. Angioplastia cu balon este procedura de alegere pentru pacienții cu restenoză de coarctare a aortei după o intervenție chirurgicală anterioară. Din cauza rapoartelor de formare a anevrismului târziu nu se poate afirma cu certitudine că angioplastia este cea mai bună procedură pentru coarctarea nativă (neoperată) a aortei. Cu toate acestea, la pacienții mai în vârstă cu coarctare nediagnosticată anterior, în special la cei cu funcție de VS scăzută, poate fi luată în considerare angioplastia primară cu plasare de stent. Alte aplicații ale tehnicii angioplastiei balonului includ ameliorarea stenozei mitrale, dilatarea conductelor chirurgicale, reducerea



îngustării arterei pulmonare distale, dilatarea obstrucțiilor venoase sistemice sau pulmonare, septostomia atrială (procedura Rashkind) în transpoziția de vase magistrale. În prezent tehnicile de cateterizare intervențională sunt adaptate pentru

a fi utilizate și la făt cu leziuni precum stenoza aortică, pentru a preveni progresia lor către leziuni mai complexe, cum ar fi hipoplazia de ventricul stâng.

#### Înălțimea la băieți în funcție de vârstă

Vârsta (ani)	Percentile înălțime (cm)						
	5	10	25	50	75	90	95
1	71,7	72,8	74,3	76,1	77,7	79,8	81,2
2	82,5	83,5	85,3	86,8	89,2	92,0	94,4
3	89,0	90,3	92,6	94,9	97,5	100,1	102,0
4	95,8	97,3	100,0	102,9	105,7	108,2	109,9
5	102,0	103,7	106,5	109,9	112,8	115,4	117,0
6	107,7	109,6	112,5	116,1	119,2	121,9	123,5
7	113,0	115,0	118,0	121,7	125,0	127,9	129,7
8	118,1	120,2	123,2	127,0	130,5	133,6	135,7
9	122,9	125,2	128,2	132,2	136,0	139,4	141,8
10	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1
11	132,6	135,1	138,7	143,3	147,8	152,1	154,9
12	137,6	140,3	144,4	149,7	154,6	159,4	162,3
13	142,9	145,8	150,5	156,5	161,8	167,0	169,8
14	148,8	151,8	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7
15	155,2	158,2	163,3	169,0	174,1	178,9	181,9
16	161,1	163,9	168,7	173,5	178,1	182,4	185,4
17	164,9	167,7	171,9	176,2	180,5	184,4	187,3

## Înălțimea la fete în funcție de vârstă

Vârsta (ani)	Înălțimea (cm)						
	5	10	25	50	75	90	95
<b>1</b>	69,8	70,8	72,4	74,3	76,3	78,0	79,1
<b>2</b>	81,6	82,1	84,0	86,8	89,3	92,0	93,6
<b>3</b>	88,3	89,3	91,4	94,1	96,6	99,0	100,6
<b>4</b>	95,0	96,4	98,8	101,6	104,3	106,6	108,3
<b>5</b>	101,1	102,7	105,4	108,4	111,4	113,8	115,6
<b>6</b>	106,6	108,4	111,3	114,6	118,1	120,8	122,7
<b>7</b>	111,8	113,6	116,8	120,6	124,4	127,6	129,5
<b>8</b>	116,9	118,7	122,2	126,4	130,6	134,2	136,2
<b>9</b>	122,1	123,9	127,7	132,2	136,7	140,7	142,9
<b>10</b>	127,5	129,5	133,6	138,3	142,9	147,2	149,5
<b>11</b>	133,5	135,6	140,0	144,8	149,3	153,7	156,2
<b>12</b>	139,8	142,3	147,0	151,5	155,8	160,0	162,7
<b>13</b>	145,2	148,0	152,8	157,1	161,3	165,3	168,1
<b>14</b>	148,7	151,5	155,9	160,4	164,6	168,7	171,3
<b>15</b>	150,5	153,2	157,2	161,8	166,3	170,5	172,8
<b>16</b>	151,6	154,1	157,8	162,4	166,9	171,1	173,3
<b>17</b>	152,7	155,1	158,7	163,1	167,3	171,2	173,5

## Tensiunea arterială la băieți în funcție de vârstă și înălțime

Vârsta (ani)	P T A	TA sistolică (mmHg)							TA diastolică (mmHg)						
		<Percentilele înălțimii>							<Percentilele înălțimii>						
		5%	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
<b>1</b>	<b>50</b>	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	<b>90</b>	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	<b>95</b>	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	<b>99</b>	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
<b>2</b>	<b>50</b>	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	<b>90</b>	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	<b>95</b>	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	<b>99</b>	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
<b>3</b>	<b>50</b>	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	<b>90</b>	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	<b>95</b>	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	<b>99</b>	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
<b>4</b>	<b>50</b>	88	849	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	<b>90</b>	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	<b>95</b>	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	<b>99</b>	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
<b>5</b>	<b>50</b>	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	<b>90</b>	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	<b>95</b>	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	<b>99</b>	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
<b>6</b>	<b>50</b>	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	<b>90</b>	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	<b>95</b>	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	<b>99</b>	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
<b>7</b>	<b>50</b>	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	<b>90</b>	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	<b>95</b>	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	<b>99</b>	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
<b>8</b>	<b>50</b>	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	<b>90</b>	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	<b>95</b>	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	<b>99</b>	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88

<b>9</b>	<b>50</b>	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	<b>90</b>	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	<b>95</b>	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	<b>99</b>	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
<b>10</b>	<b>50</b>	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	<b>90</b>	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	<b>95</b>	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	<b>99</b>	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
<b>11</b>	<b>50</b>	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	<b>90</b>	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	<b>95</b>	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	<b>99</b>	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
<b>12</b>	<b>50</b>	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	<b>90</b>	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	<b>95</b>	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	<b>99</b>	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
<b>13</b>	<b>50</b>	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	<b>90</b>	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	<b>95</b>	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	<b>99</b>	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
<b>14</b>	<b>50</b>	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	<b>90</b>	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	<b>95</b>	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	<b>99</b>	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
<b>15</b>	<b>50</b>	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	<b>90</b>	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	<b>95</b>	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	<b>99</b>	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
<b>16</b>	<b>50</b>	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	<b>90</b>	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	<b>95</b>	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	<b>99</b>	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
<b>17</b>	<b>50</b>	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	<b>90</b>	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	<b>95</b>	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	<b>99</b>	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

## Tensiunea arterială la fete în funcție de vârstă și înălțime

Vârsta (ani)	P. TA	TA sistolică (mmHg)							TA diastolică (mmHg)						
		←Percentilele înălțimii→							←Percentilele înălțimii→						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
<b>1</b>	<b>50</b>	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	<b>90</b>	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	<b>95</b>	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	<b>99</b>	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
<b>2</b>	<b>50</b>	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	<b>90</b>	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	<b>95</b>	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	<b>99</b>	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
<b>3</b>	<b>50</b>	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	<b>90</b>	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	<b>95</b>	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	<b>99</b>	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
<b>4</b>	<b>50</b>	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	<b>90</b>	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	<b>95</b>	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	<b>99</b>	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
<b>5</b>	<b>50</b>	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	<b>90</b>	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	<b>95</b>	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	<b>99</b>	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
<b>6</b>	<b>50</b>	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	<b>90</b>	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	<b>95</b>	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	<b>99</b>	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
<b>7</b>	<b>50</b>	93	93	95	96	97	99	99	56	56	56	57	58	58	59
	<b>90</b>	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	<b>95</b>	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	<b>99</b>	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
<b>8</b>	<b>50</b>	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	<b>90</b>	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	<b>95</b>	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	<b>99</b>	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86

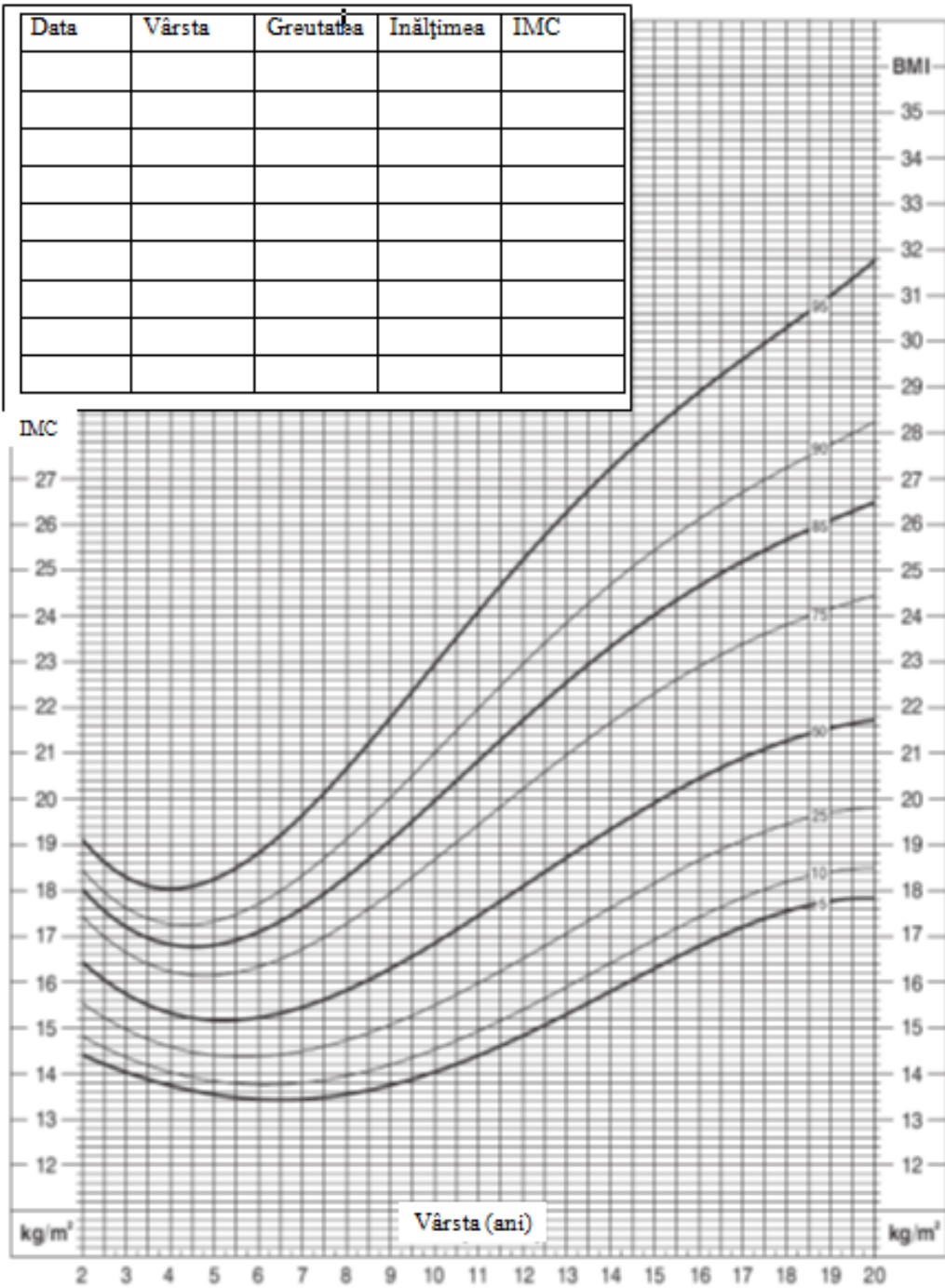
<b>9</b>	<b>50</b>	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	<b>90</b>	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	<b>95</b>	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	<b>99</b>	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
<b>10</b>	<b>50</b>	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	<b>90</b>	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	<b>95</b>	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	<b>99</b>	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
<b>11</b>	<b>50</b>	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	<b>90</b>	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	<b>95</b>	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	<b>99</b>	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
<b>12</b>	<b>50</b>	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	<b>90</b>	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	<b>95</b>	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	<b>99</b>	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
<b>13</b>	<b>50</b>	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	<b>90</b>	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	<b>95</b>	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	<b>99</b>	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
<b>14</b>	<b>50</b>	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	<b>90</b>	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	<b>95</b>	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	<b>99</b>	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
<b>15</b>	<b>50</b>	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	<b>90</b>	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	<b>95</b>	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	<b>99</b>	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
<b>16</b>	<b>50</b>	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	<b>90</b>	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	<b>95</b>	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	<b>99</b>	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
<b>17</b>	<b>50</b>	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	<b>90</b>	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	<b>95</b>	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	<b>99</b>	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

## Indicele de masă corporală la fete în funcție de vârstă

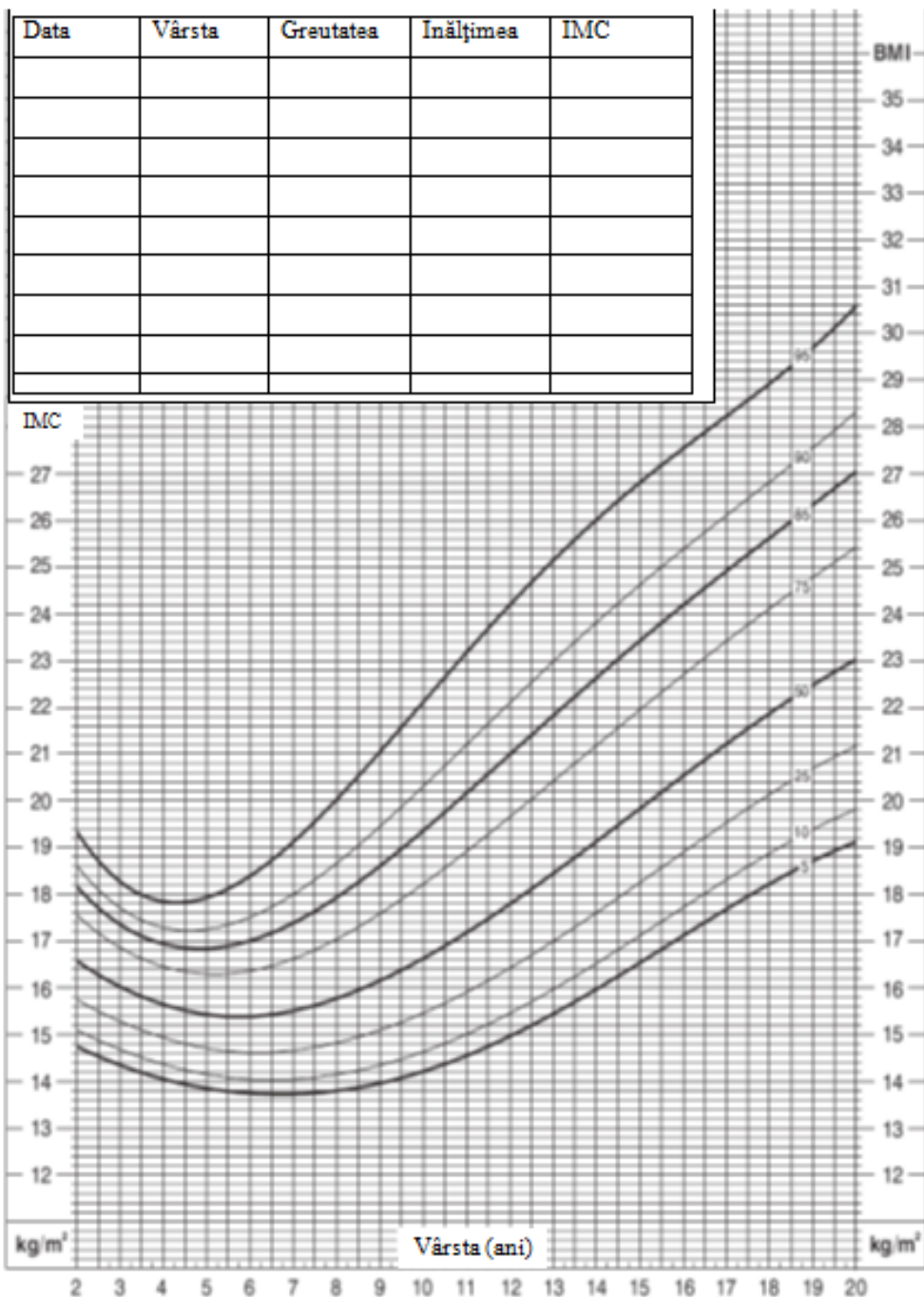
Fete vârstă de la 2 la 20 ani

Nume Prenume

IMC în funcție de vârstă



**Indicele de masă corporală la băieți în funcție de vârstă**  
**Băieți vârsta de la 2 la 20 ani**  
**IMC în funcție de vârstă** Nume Prenume



<http://www.cdc.gov/growthcharts>



## MALFORMAȚIILE CONGENITALE DE CORD CU ȘUNT STÂNGA-DREAPTA

Schimbările hemodinamice la bolnavii cu șunt stânga-dreapta trec prin 3 faze:

I. **Hipervolemică** – se mărește volumul sangvin în circuitul pulmonar. Vasele pulmonare sunt supraîncărcate. În acest caz la auscultația pulmonilor se depistează raluri mici umede, presiunea în artera pulmonară este în limite normale sau moderat mărită. Rezistența pulmonară nu este schimbată.

### II. Mixtă

- Survine spasmul vaselor sangvine ca o consecință a hipervolemiei (se include așa-numitul reflex Kitaev);
- se mărește presiunea sistolică în artera pulmonară;
- crește rezistența vasculară pulmonară, ceea ce duce la micșorarea fluxului stânga-dreapta.

Vasoconstricția vaselor pulmonare la copiii în vârstă de până la 2 ani joacă un rol hotărâtor în patogenia hipertensiunii pulmonare (HTP). După 3 ani rolul decisiv în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare revine obstrucției organice a arteriolelor.

III. **Faza de sclerozare** – hipervolemia și spasmul îndelungat al vaselor pulmonare provoacă schimbări ireversibile de sclerozare la nivelul vaselor sangvine pulmonare. În unele cazuri această fază poate surveni chiar îndată după nașterea copilului ca rezultat al retenției dezvoltării vaselor pulmonare – ele își păstrează dezvoltarea intrauterină.

Tratamentul chirurgical este indicat nu mai târziu decât la debutul fazei de hipertensiune pulmonară.

## DEFECTUL SEPTAL ATRIAL

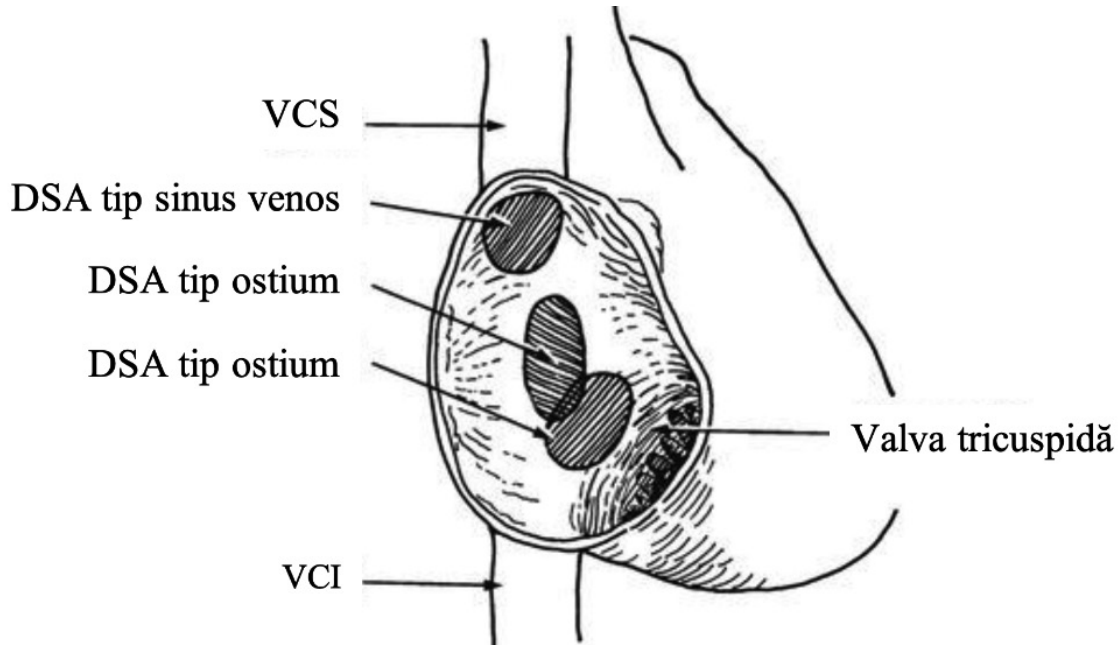
**Definiție.** Defectul septal atrial (DSA) se caracterizează prin comunicarea anormală între cele două atrii situată la nivelul septului interatrial cu realizarea unui șunt între circulația sistemică și cea pulmonară.

**Incidența** este estimată în limitele 5,3-33,3 la 1000 nou-născuți vii. DSA ca o anomalie izolată reprezintă 5-10% din totalul malformațiilor congenitale de cord la copii. În 30-50% dintre cazuri DSA se asociază cu alte malformații.

**Morfopatologie.** În funcție de sediul defectului septal se descriu următoarele forme anatomice:

- DSA tip ostium secundum (50-70%);
- DSA tip ostium primum (30%);
- DSA tip sinus venos (10%);
- DSA tip sinus coronar (2-8%).

**Manifestări clinice.** Majoritatea pacienților cu MCC de tip DSA sunt asimptomatici. La 6-8 săptămâni de viață poate fi prezent un suflu sistolic fin și dedublarea zgomotului II. Copiii cu șunt stânga-dreapta important se pot plânge de oboseală, dispnee moderată, dureri precordiale, rareori pot apărea infecții recurente ale tractului respirator, insuficiență cardiacă. Semnele fizice relevante apar doar în cazurile unui șunt stânga-dreapta important.



**Fig. 3.** Tipuri anatomice de defecte septale atriale. VCI – vena cavă inferioară; VCS – vena cavă superioară.

**Inspecția.** În defectele mari regiunea precordială este de obicei deformată.

**Palparea.** Palparea cordului poate releva un impuls sistolic proeminent. Șocul apexian este etalat pe mai multe spații intercostale și deplasat spre stânga.

**Percuția** constată extinderea moderată a limitelor cordului spre stânga.

**Auscultația.** Dedublarea zgomotului II (debit crescut al sistolei ventriculului drept), în focarul arterei pulmonare se percepe un suflu sistolic de eiecție fin sau de intensitate moderată (gr. II-III) și suflu mezodiastolic în regiunea apofizei xifoide. În caz de HTP arterială, zgomotul II dedublat poate dispărea, apare accentul zg. II la AP, suflul sistolic devine mai scurt, iar suflul diastolic dispare.

#### **Explorări paraclinice**

**Radiografia cutiei toracice.** Pot fi prezente cardiomegalia și/sau proeminența segmentului AP.

**ECG.** Ritm sinusal, axa electrică a cordului deplasată spre dreapta, hipertrofie ventriculară dreaptă ușoară, bloc de ram drept al fascicului His.

**Ecocardiografia Doppler** arată poziția, precizează forma anatomică, precum și dimensiunea defectului, care poate fi observată cel mai bine în abordul subcostal, patru camere. Semnele indirecte ale unui șunt atrial semnificativ de la stânga la dreapta includ mărirea cavităților VD și AD, precum și AP dilatată, care adesea însoțește o viteză crescută a fluxului pe valva pulmonară. La copiii mai mari și adolescenți pentru un diagnostic mai precis poate fi utilizată ca alternativă ecocardiografia transesofagiană (ETE).

**Cateterismul cardiac și angiografia** nu sunt necesare pentru diagnosticul DSA.

**Evoluția naturală și prognosticul bolii:** închiderea spontană a defectului secundar are loc la aproximativ 40% dintre pacienți în primii 4 ani de viață (14%-55% dintre pacienți). La unii pacienți defectul poate diminua în dimensiune. Cu toate acestea, datele recente de literatură indică o rată generală a închiderii spontane a DSA în 87% din cazuri. La pacienții cu DSA debit mic (sub 3 mm) diagnosticați până la vârsta de 3 luni, închiderea spontană are loc în 100% din cazuri până la vârsta de 18 luni și în 80% din cazuri la cei cu defecte între 3 și 8 mm. Închiderea spontană este mai rară după vârsta de 4 ani. Majoritatea copiilor cu DSA rămân îndelungat asimptomatici, însă uneori, insuficiența cardiacă congestivă (ICC) se poate dezvolta chiar în copilărie (îndeosebi la cei cu DSA debit mare). În cazul în care un defect de sept atrial mare nu este tratat, la vârsta de 20-30 de ani se dezvoltă ICC și hipertensiunea pulmonară severă, mai ales după vârsta de 40 de ani. La adulți pot apărea aritmiile atriale (flutter și fibrilație) cu sau fără tratament chirurgical. Endocardita infecțioasă nu

apare la pacienții cu DSA izolat. Accidentele cerebrovasculare cauzate de embolismul paradoxal constituie o complicație rară.

**Managementul medical.** Activitatea fizică de obicei nu este restricționată. Tratamentul medicamentos este adjuvant și se prescrie la pacienții cu ICC la care intervenția chirurgicală este imposibilă (mai frecvent la copii se indică inhibitorii enzimei de conversie și diuretice).

**Tratament intervențional.** Deși este o metodă de preferință în tratamentul DSA de tip OS, nu poate fi aplicată în DSA de tip ostium primum, sinus venos și sinus coronar. Această metodă se utilizează pentru DSA cu diametrul 5-32 mm pentru dispozitivul Amplatzer și mai puțin de 18 mm pentru dispozitivul Helex, și un șunt stânga-dreapta semnificativ cu încărcare de volum a VD (adică raport Qp/Qs de 1,5:1 sau mai mare). Pentru plasarea corespunzătoare a dispozitivului trebuie să existe suficient țesut septal în jurul defectului (4 mm), deși unele dispozitive noi nu necesită o margine septală prezentă pe întreaga marjă a defectului. Dimensiunile defectului și marginile acestuia se apreciază prin EcoCG. Dispozitivele de închidere DSA pot fi implantate cu succes la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, deși greutatea corporală mai mare de 15 kg poate oferi unele avantaje tehnice și simplifica procedura. Rata de succes este foarte înaltă, doar la 5% din pacienți, la 1 an de urmărire, pot fi detectate șunturi mici reziduale. Complicațiile sunt extrem de rare. Riscul general al procedurii este de 7,2%, cu o rată a complicațiilor majore de 1,6%, incluzând embolismul dispozitivului. Avantajele închiderii intervenționale: include evitarea completă a bypass-ului cardiopulmonar cu riscul însoțitor, evitarea durerii și a cicatricilor postoperatorii, durata spitalizării mai mică de 24 de ore și recuperare rapidă.

**Evaluarea în dinamică.** Timp de 6 luni după tratamentul intervențional se indică acidul acetilsalicilic câte 81 mg/zi. Prin ecocardiografie se verifică existența unui șunt rezidual; flux neobstrucționat prin venele pulmonare, sinus coronarian și vena cavă; se estimează funcția valvelor mitrală și tricuspida. Dacă rezultatele ecocardiografice timp de un an sunt normale, va fi suficientă urmărirea anuală sau bienală. Unii cardiologi indică acidul acetilsalicilic la pacienții cu șunt rezidual pentru a preveni embolizarea paradoxală, dar majoritatea cardiologilor nu indică.

**Indicațiile pentru tratamentul chirurgical în DSA.** Tratamentul chirurgical este indicat numai atunci când închiderea cu ocluder nu este posibilă. Indicația pentru intervenție chirurgicală este șuntul stânga - dreapta cu un raport de flux pulmonar-sistemic (raport Qp/Qs) de 1,5:1 sau mai mare. Chirurgia este de obicei amânată până la vârsta de 2-4 ani, deoarece există posibilitatea închiderii spontane. Dacă ICC

nu răspunde la tratamentul medicamentos, intervenția chirurgicală se efectuează la vârstă fragedă. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) ridicată ( $> 10 \text{ Un/m}^2$ ,  $> 7 \text{ Un/m}^2$ ) constituie o contraindicație pentru intervenția chirurgicală sau închiderea cu ocluder.

**Mortalitatea.** Mai puțin de 0,5% din pacienți mor; un risc mai mare îl au sugarii mici și cei cu rezistența vasculară pulmonară crescută.

**Complicațiile postchirurgicale:** accidentul cerebrovascular și aritmiile postoperatorii pot apărea în perioada postoperatorie precoce.

**Evaluarea în dinamică.** Poate persista cardiomegalia la radiografia cutiei toracice și dilatarea cavității VD estimată prin ecocardiografie, precum și dedublarea zgomotului II, timp de 1-2 ani după operație. La ECG - bloc de ram drept al fasciculului His sau tulburări de conductibilitate ventriculară dreaptă. Aritmiile atriale sau joncționale apar la 7-20% dintre pacienți în perioada postoperatorie. Ocazional, sindromul de sinus bolnav, care apare mai ales după corecția unui defect de sinus venos, necesită tratament antiaritmie, stimulator cardiac sau ambele.

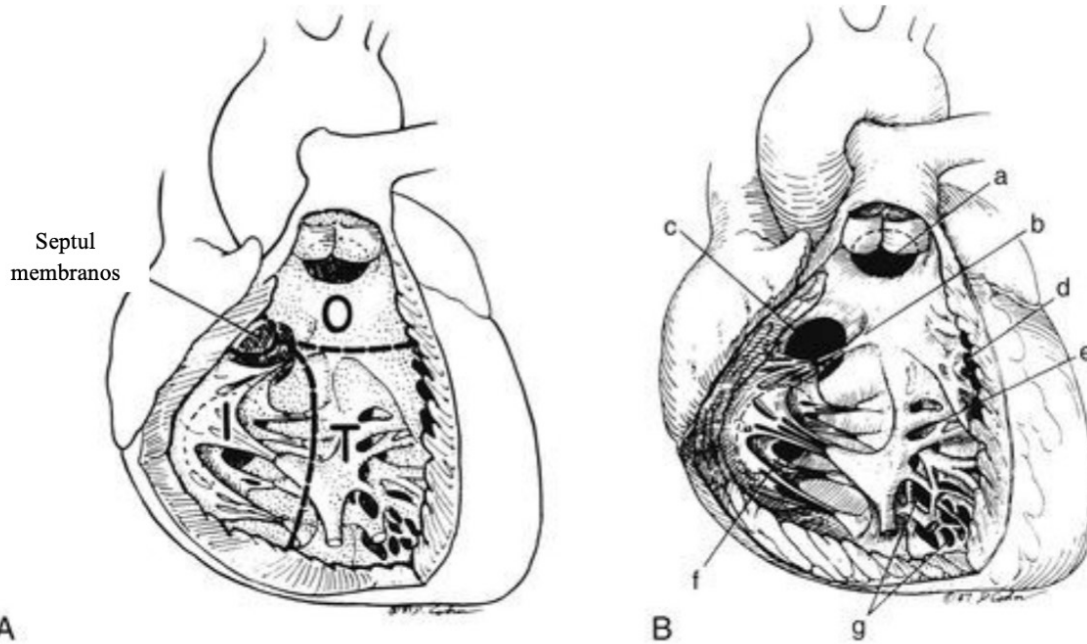
## DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

**Definiție.** Defectul septal ventricular se caracterizează printr-o comunicare anormală între cele două ventricule, situată în orice porțiune a septului interventricular și se realizează printr-un șunt între circulația sistemică și cea pulmonară.

**Incidența.** Defectul septal ventricular este cea mai frecventă formă de MCC și reprezintă de la 15% până la 20% din toate defectele cardiace.

**Morfopatologie.** În clasificarea propusă de Soto și coaut. după sediul defectului, deosebim următoarele variante anatomice ale septului interventricular:

- DSV perimembranos trabecular (constituie circa 70% din totalitatea DSV).
- DSV perimembranos, tip canal atrioventricular (5%) situat în locul de contact al valvelor tricuspide și bicuspid.
- DSV perimembranos infundibular înalt este situat în apropierea valvelor sigmoide aortale (5%).
- DSV muscular: apical, în calea de admisie, central, marginal și în mușchii papilari (20%).



**Fig. 4.** Anatomia septului interventricular și a defectului septal ventricular .

Septul ventricular privit din partea ventriculului drept. Septul membranos este mic. Septul muscular mare are trei componente: septul de intrare (I), septul trabecular (T) și septul de ieșire (sau infundibular).

Tipuri anatomice: a. defect de ieșire; b. mușchiul papilar; c. defect perimembranos; d. defect muscular marginal; e. defect muscular; f. defect de intrare (infundibular); g. defect muscular apical. (După Graham TP Jr. și alții: Moss's Heart Disease la sugari, copii, adolescenți. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

**Fiziopatologie.** În defectele mici și medii se produce un șunt stânga-dreapta care funcționează sub presiunea crescută, mai principal în timpul sistolei. Organismul răspunde prin dilatarea vaselor pulmonare până la limita complianței lor. Depășirea acestei complianțe antrenează apariția HTP. În urma creșterii rezistențelor pulmonare, cu timpul se pot egala sau depăși rezistențele sistemice și fluxul sangvin va fi caracterizat prin șunt dreapta-stânga. În defectele moderate, unde diferența dintre presiunea VS față de VD este mai mare sau egală cu 20 mmHg, HTP nu este marcată. Defectele sunt considerate largi atunci când se echivalează în dimensiuni cu orificiul aortei, HTP se dezvoltă din primele luni de viață. Dacă supraîncărcarea de volum este marcantă, ICC poate apărea în săptămânile 2-8 de viață.

**Manifestări clinice.** Copiii cu DSV debit mic sunt asimptomatici și au creștere și dezvoltare normală. Pacienții cu DSV de dimensiuni moderate și mari au creștere și dezvoltare întârziată, prezintă scăderea toleranței la efort fizic, infecții pulmonare recurente și dezvoltă ICC în frageda copilărie.

**Inspecția** constată un spectru larg de manifestări clinice: staționarea sau ascendența lentă a curbei ponderale, tegumentele palide, tiraj intercostal, torace deformat, bombat în porțiunea superioară (torace Devis).

**Palparea** constată șocul apexian deplasat în jos și spre stânga; este prezent freământul cardiac sistolic. Frecvent, la acești copii se constată hepatomegalia. Însă în defectele mici, copiii par aparent sănătoși și regiunea precordială palpator este normală.

**Percuția** denotă extinderea limitelor cardiace.

**Auscultația.** La copiii cu DSV mic, cel mai frecvent între săptămânile 1-6 de viață, este detectat un suflu, iar la unii copii chiar din primele zile. Defectele mici nu cauzează probleme în dezvoltarea fizică a copilului. Suflul este sistolic, cu frecvența înaltă de gradul IV-VI, holosistolic, crescendo sau crescendo-descrescendo, cu iradiere în regiunea parasternală stângă sau, foarte rar, în regiunea parasternală dreaptă. La copiii cu defect în regiunea tractului de ieșire al VS, suflul și vibrația pot fi maxime în spațiul intercostal II pe stânga sau în fosa jugulară.

Copiii cu defecte musculare pot avea suflu mai fin și mai scurt, întrerupt la mijlocul sistolei, din cauza închiderii defectului de musculatură septală care se contractă. Copiii cu defect moderat sau larg pot dezvolta simptome în primele două săptămâni de viață: tahipnee care crește la efort, transpirație excesivă datorată sporirii tonusului simpatic, oboseală pe parcursul alimentației, crește hipertensiunea pulmonară.

**Explorări paraclinice.**

**Radiografia cutiei toracice.** La copiii cu DSV debit mic, cordul și vascularizarea pulmonară sunt în limitele normale.

La copiii cu DSV debit moderat și mare apare lărgirea umbrei cardiace și îmbogățirea desenului pulmonar. Câmpurile pulmonare sunt intens vascularizate, arcul arterei pulmonare se vizualizează bine, AS este lărgit, umbra cardiacă este global mărită, pulmonii hipervascularizați, iar arcul arterei pulmonare proeminent.

**Electrocardiografia.** ECG este normală la pacienții cu DSV mic. La unii copii poate fi prezent rsR în V1 sau R în V4, devierea AE spre stânga, hipertrofia VS sau a ambelor ventricule, ocazional HAS, pacienții cu DSV larg cu presiuni ventriculare egale prezintă hipertrofia biventriculară, cu sau fără HAS, unde P bifazice. În caz de apariție a bolii pulmonare vasculare obstructive – doar HVD.

**Ecocardiografia.** Studiile ecocardiografice 2D și Doppler color pot identifica numărul, dimensiunea și localizarea exactă a defectului; pot estima presiunea în artera pulmonară (utilizând ecuația Bernoulli modificată); identifică alte defecte asociate și estimează amploarea șuntului. Deoarece septul ventricular este o structură mare și complexă, examinarea unui DSV trebuie efectuată într-o manieră sistematică, pentru a putea specifica localizarea exactă și dimensiunea defectului. Atunci când este posibil, trebuie obținute mai multe vizualizări, de preferință o combinație de vizualizări cu axa lungă și scurtă.

**Rezonanța magnetică nucleară** este utilă atunci când EcoCG nu poate fi efectuată sau prezintă rezultate incerte.

**Cateterismul cardiac (CC)** este efectuat pentru a documenta numărul defectelor, evaluarea magnitudinii șuntului, estimarea HTP, documentarea sau excluderea defectelor asociate, evaluarea tabloului anatomic al defectului pentru aprecierea tacticii chirurgicale.

**Evoluția naturală și prognosticul bolii.** Închiderea spontană în primele 6 luni de viață (în aproximativ 60% din cazuri) poate fi observată în DSV mici de tip perimembranos și muscular, dar nu după vârsta de 8 ani.

La sugarii cu DSV mari, după vârsta de 6-8 săptămâni se dezvoltă ICC. Stenoza infundibulară la nivelul tractului de eiecție al ventriculului drept poate să ducă la o scădere a mărării șuntului de la stânga la dreapta cu apariția ocazională a unui șunt de la dreapta la stânga (cu apariția cianozei).

Boala obstructivă vasculară pulmonară poate începe să se dezvolte încă de la vârsta de 6-12 luni la pacienții cu DSV mari, dar șuntul de la dreapta la stânga, semnificativ de obicei, nu se dezvoltă până la adolescență.

**Tratamentul DSV. Tratament medicamentos.** Copiii cu DSV mic sunt asimptomatici și au un prognostic foarte bun fără terapie medicamentoasă. Poate fi utilă alimentația cu formule bogate în calorii, fie prin tub nazogastric, fie prin calea orală. Anemia trebuie corectată prin terapia orală

cu preparate de fier. Aceste măsuri permit deseori întârzierea tratamentului chirurgical și pot promova reducerea spontană sau închiderea DSV.

La copiii cu DSV moderat sau larg poate apărea ICC (manifestările clinice ale supraîncărcării vasculare pulmonare) și este indicată terapia medicamentoasă (furosemid, spironolactonă). Pentru reducerea postsarcinii sistemice se administrează IECA - captopril sau enalapril. Digoxina poate fi indicată atunci când diureticele și IECA nu au adus nicio ameliorare. Managementul medicamentos se axează pe controlul ICC și menținerea unei dezvoltări fizice bune. În caz de defecte largi cu șunt stânga-dreapta important se efectuează profilaxia endocarditei bacteriene. În absența ICC și a hipertensiunii pulmonare nu este necesară nicio restricție în activitatea fizică. Închiderea cu occluder a DSV-urilor musculare este posibilă atunci când defectul nu se află prea aproape de valvele cardiace și când este dificil tratamentul chirurgical. Închiderea cu occluder nu se utilizează în DSV perimembranos din cauza complicațiilor grave în perioada postoperatorie.

Închiderea cu occluder a DSV-urilor musculare este posibilă doar în cazul când defectul este localizat departe de valvele cardiace. Unele centre pentru a închide DSV-ul de tip muscular au folosit așa-numitele proceduri hibride prin toracotomie stângă și închiderea cu occluder „periventricular” fără bypass cardiopulmonar. Această metodă nu se utilizează în DSV perimembranos din cauza riscului înalt de dereglări de ritm cardiac.

**Tratamentul chirurgical al DSV** are ca scop închiderea șuntului înainte de instalarea hipertensiunii pulmonare avansate.

Indicațiile pentru corecția chirurgicală:

1. Copiii mici care au DSV mare cu ICC și retard în creșterea fizică sunt tratați cu diuretice și IECA, cu sau fără digoxină. În cazul în care eșecul de creștere nu poate fi îmbunătățit prin terapia medicamentoasă, DSV-ul trebuie operat în primele 6 luni de viață, de preferință la vârsta de 3-4 luni. Intervenția chirurgicală trebuie amânată pentru sugarii care răspund la terapia medicală.

2. Copiii cu DSV-uri mici și care au împlinit vârsta de 6 luni, fără ICC și/sau hipertensiune pulmonară, nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală.

3. Dacă presiunea în AP este mai mare de 50% din presiunea sistemică, închiderea chirurgicală trebuie făcută până la sfârșitul primului an.

4. După vârsta de 1 an, un șunt semnificativ stânga-dreapta cu raport Qp/Qs de cel puțin 2:1, este indicație pentru închiderea chirurgicală a defectului, indiferent de presiunea în

AP. Tratamentul chirurgical nu este indicat pentru DSV-uri mici, cu raportul Qp/Qs mai mic de 1,5:1.

5. Copiii mai în vârstă, cu DSV-uri mari și dovezi de rezistență pulmonară vasculară crescută trebuie să fie operați cât mai curând posibil.

6. Tratamentul chirurgical este contraindicat la pacienții cu un raport de rezistență vasculară pulmonară/ sistemică mai mare de 0,5 sau cu boală obstructivă vasculară pulmonară și șunt predominant dreapta-stânga.

#### **Procedura.**

1. Banding al AP, ca procedură paliativă, se efectuează doar dacă leziunile adiționale prezintă dificultăți pentru corecția radicală.

2. Închiderea directă a defectului se efectuează sub bypass cardiopulmonar hipotermic, de preferință fără ventriculotomie dreaptă. Majoritatea DSV perimembranoase și de intrare sunt operate printr-o abordare transatrială. Defectele de ieșire (conale) sunt abordate printr-o incizie în artera pulmonară principală. DSV-ul apical poate necesita ventriculotomie apicală dreaptă.

Ca și în cazul închiderii DSA, tehnicile chirurgicale minim invazive cu incizii mai mici ale pielii devin populare pentru închiderea DSV.

**Complicații postoperatorii.** Mai frecvent după intervenția chirurgicală este prezentă o persistență a unui suflu rezidual, tulburări de ritm și conductibilitate. Mai rar poate apărea blocul cardiac complet, tardiv pot apărea aritmiile ventriculare.

**Mortalitatea.** Rata mortalității chirurgicale este mai mică de 1%. Rata mortalității este mai mare pentru sugarii mici cu vârsta mai mică de 2 luni, sugarii cu defecte asociate și sugarii cu DSV multiple.

**Managementul în DSV operat.** Examinarea la medic trebuie efectuată la fiecare 1-2 ani. Activitatea fizică nu trebuie să fie restricționată decât dacă au apărut complicații în urma unei intervenții chirurgicale. ECG poate prezenta bloc de ram drept al fasciculului His de la 50% până la 90% dintre pacienții care au avut plastia DSV prin ventriculotomie dreaptă și până la 40% dintre pacienții care au avut reparații printr-o abordare atrială dreaptă.

## **DEFECTUL SEPTAL ATRIOVENTRICULAR (CANAL ATRIOVENTRICULAR COMUN)**

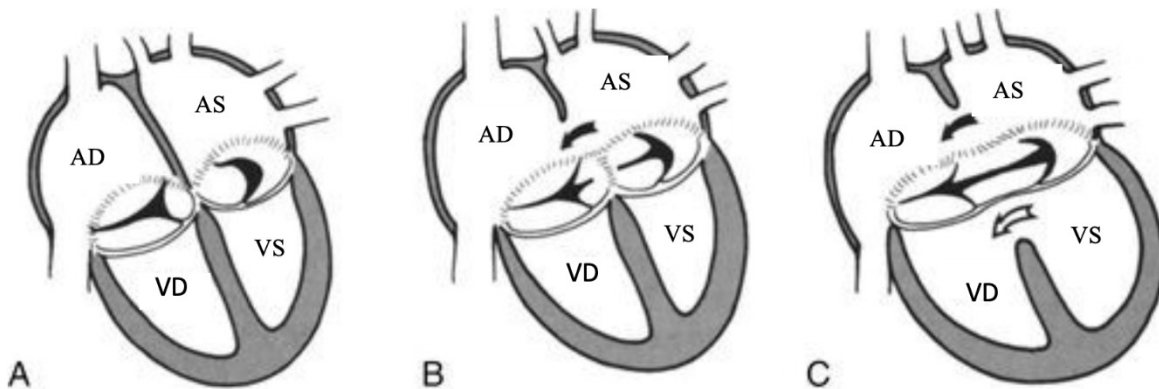
**Definiție.** Defectul septal atrioventricular este un grup de anomalii, generat de o tulburare a bureților

endocardici, care includ atât defectul septului atrioventricular, cât și anomalii ale valvelor atrioventriculare.

**Incidența.** DSAV este o maladie relativ rară, 2% din totalul MCC, iar incidența estimată este de 0,19 la 1000 nou-născuți vii. Dintre pacienții cu CAV complet, aproximativ 70% sunt copii cu sindrom Down. Dintre copiii cu sindrom Down, aproximativ 40% au MCC, iar 50% din defecte sunt diferite variante de CAV.

**Morfopatologie.** Anatomic, aceste leziuni sunt împărțite în forme parțiale și complete. Defectele structurale în DSAV complet sunt următoarele:

- Dehiszența septului interatrial pe o zonă întinsă sau restul septului interatrial poate fi intact, pot fi prezente alte defecte (foramen ovale, ostium secundum). În unele cazuri septul interatrial poate lipsi.
- Dehiszența septului interventricular în porțiunea musculară superioară, uneori și în cea inferioară și partea membranoasă.



**Fig. 5.** Diagrama valvei atrioventriculare (AV) și septum cardiac în defect parțial endocardic parțial și complet. A. Anatomie normală a valvei AV fără defect septal. B. CAV parțial cu fisuri în valvele mitrale și tricuspide și un defect septal atrial al OS (DSA). C. CAV complet.

AS – atriul stâng; VS – ventriculul stâng; AD – atriul drept; VD – ventriculul drept.

**Fiziopatologie.** Modificările hemodinamice caracteristice pentru DSAV se prezintă în funcție de forma anatomică a defectului complet: sunt stânga-dreapta la nivel atrial; sunt stânga-dreapta la nivel ventricular; sunt stânga-dreapta între ventriculul stâng și atriul drept cu creșterea accentuată a circulației pulmonare, cu dilatarea AP, supraîncărcarea de volum biventriculară, VD având sarcina cea mai mare; insuficiența valvelor atrioventriculare (mitrală sau tricuspidă) cu regurgitarea sângelui din ventricule în atrii.

**Manifestările clinice** sunt în raport cu minimum 4 factori: mărirea DSA, DSV, rezistența pulmonară, gradul insuficienței valvulare. În formele cu defecte largi cu șunt stânga-dreapta important apare insuficiența cardiacă din primele

- Afectarea valvelor mitrală și tricuspidă.
- Uneori poate fi prezent doar un singur orificiu atrioventricular care conține atât inelul mitral, cât și tricuspidian.

Se descriu două forme ale DSAV:

- DSAV complet este caracterizat prin prezența unui orificiu unic între atrii și ventricule, care are 4 valvule (2 ale valvei mitrale și 2 ale valvei tricuspide), situat în centrul inimii, deasupra septului interventricular.
- DSAV parțial se caracterizează prin inelele mitral și tricuspid separate. Cea mai frecventă formă a CAVC parțial constă dintr-un DSA larg antero-inferior tip ostium primum și un defect al cuspei mitrale anterioare. Anomalii asociate cu CAVC parțial sunt DSA tip ostium secundum și persistența venei cave superioare stângi care se conectează la sinusul coronar. Mai rar CAVC poate fi asociat cu stenoza arterei pulmonare, stenoza sau atrezia tricuspidei, cord triatriatum, coarctația de aortă.

luni de viață: infecții bronhopulmonare frecvente, tahipnee, dispnee, transpirații. La copiii sugari are loc staționarea sau ascendența lentă a curbei ponderale, fatigabilitatea, intoleranța la efort fizic, dispneea pronunțată. Odată cu creșterea hipertensiunii pulmonare apare cianoza, policitemia, hipocratismul digital.

**Semnele fizice. Inspecția.** Cel mai frecvent, copilul este tahipneic și are deficit staturo-ponderal. Tegumentele sunt palide cu o ușoară cianoză la efort fizic moderat, cutia toracică este deformată, bombată. Șocul apexian este extins.

**Palparea.** Este prezent freacășul sistolic pe marginea stângă a sternului. Pulsul periferic este normal sau diminuat, hepatomegalie.

**Percuția** relevă limitele cordului extinse.

**Auscultația.** Suflul are caracteristici tipice pentru unul sistolic de ejecție și cel mai bine este perceput deasupra marginii superioare stângi a sternului, cu iradiere spre ariile pulmonare. În cazul HTP zgomotul II este dedublat și accentuat de-a lungul actului respirator. În insuficiența cardiacă se percepe zgomotul III. Poate fi auscultat un suflu holosistolic datorat regurgitării mitrale prin defect, cel mai bine auscultat la apex.

#### **Explorări paraclinice**

**Radiografia cutiei toracice** va prezenta cardiomegalie și desen pulmonar accentuat, se atestă o dilatare a atriului drept, mult mai frecvent decât cea a atriului stâng.

**Electrocardiografia.** La majoritatea pacienților cu DSAV este prezent ritmul sinusal. Prelungirea intervalului P-R, atestată la 18-70% din pacienți. Unda P modificată, indice al măririi unuia sau ambelor atri. AE deviată spre stânga variază între 30 și 120 de grade, se asociază cu anomalii ale sistemului de conductibilitate; hipertrofia VD și/sau VS.

**Ecocardiografia Doppler** depistează: defectul porțiunii superioare a septului interventricular; amplasarea joasă a valvelor atrioventriculare; atașarea unei porțiuni a valvei mitrale de sept și deplasarea valvelor atrioventriculare înaintea ventriculelor. Ecografia cu Doppler color prezintă imaginea tuturor componentelor CAV complet. Pot fi obținute următoarele informații importante din punct de vedere chirurgical: dimensiunea DSA și DSV, dimensiunea inelului valvei atrioventriculare comune, anatomia pliantelor, atașarea cordală, dimensiunea relativă și absolută a VS și AS (echilibrul canalului) și arhitectura mușchiului papilar (unu vs. doi) în VS. Pentru cuantificarea presiunii sistolice din VD este utilizată Dopplerometria color și spectrală.

**Cateterismul cardiac** este necesar pentru managementul pacienților cu CAVC parțial.

**Istoricul natural al bolii.** Pacienții cu CAV complet dezvoltă ICC de la 1 până la 2 luni de la naștere, iar pneumonia recurentă se asociază foarte frecvent. Fără intervenție chirurgicală, majoritatea pacienților mor până la vârsta de 2-3 ani. În a doua jumătate a primului an de viață, supraviețuitorii încep să dezvolte o boală obstructivă vasculară pulmonară. Acești supraviețuitori mor de obicei în copilărie sau în adolescență. Prin urmare, intervenția chirurgicală trebuie efectuată în copilăria fragedă.

**Tratamentul DSAV. Tratamentul medicamentos** este indicat copiilor mici cu ICC. Se administrează diuretice, IECA, digoxina în dozele corespunzătoare vârstei. La fel, se efectuează profilaxia endocarditei infecțioase și optimizarea alimentației.

**Tratamentul chirurgical al DSAV parțial.** Obiectivele tratamentului chirurgical includ:

- închiderea comunicării interatriale;
- restaurarea și conservarea competenței valvei atrioventriculare stângi.

Complicații postoperatorii: bradiaritmia cu disfuncție severă a nodului sinusal, blocul cardiac complet și flutterul atrial se instalează rar. Acești pacienți necesită pacemaker permanent.

**Tratamentul chirurgical al CAVC complet.** Tratamentul chirurgical al formelor complete de CAVC este indicat mult mai precoce decât al celor cu CAV parțial. Reparația CAVC complet trebuie efectuată înaintea dezvoltării HTP, până la vârsta de 6 luni. Tratamentul de elecție la momentul actual este reparația chirurgicală completă.

#### **Paliative**

Bandingul AP este recomandat doar dacă sunt asociate anomalii cu risc înalt pentru corecția radicală, de exemplu – canal AV „dezechilibrat”. Rata mortalității pentru bandingul AP poate fi de până la 15%.

#### **Radicale**

Având în vedere două ventricule de dimensiuni adecvate și fără defecte suplimentare, închiderea primară a DSA, DSV și construcția a două valve AV separate și competente sunt efectuate sub bypass cardiopulmonar, hipotermie profundă sau ambele. Unii chirurghi folosesc un singur patch (petec) pentru a închide DSA, DSV și reconstrucția valvei AV stângi; alții folosesc o tehnică cu două patch-uri. Valva AV stângă se lasă să persiste ca structură trileaflet. Înlocuirea valvei mitrale poate deveni necesară la unii pacienți.

Pacienții cu canal AV dezechilibrat (cu hipoplazie de VD sau VS) pot fi tratați paliativ prin banding al AP și ulterior printr-o operație Fontan modificată.

**Complicații postoperatorii:** defecte reziduale mici, regurgitare mitrală (stenoză), stenoza subaortică, afecțiuni vasculare pulmonare (sindromul Eisenmenger). Reoperația se efectuează în caz de: semne de disfuncție a valvei mitrale; șunturi reziduale; stenoze strânse ale aortei; progresarea semnelor blocului A-V.

**Mortalitate.** Rata mortalității este de 3-10%. Rata de supraviețuire este aceeași pentru pacienții cu și fără sindromul Down. Factorii care cresc riscul chirurgical sunt: vârsta fragedă, regurgitarea severă a valvei AV, hipoplazia VS și simptome preoperatorii severe. Alte defecte, precum: valvă mitrală cu dublu orificiu, mușchi papilar unic pe partea stângă, DSV muscular suplimentar cresc riscul chirurgical.

#### **Urmărirea postoperatorie:**

1. Reevaluare la medic o dată la 6 luni – 1 an.

2. Dacă există anomalii hemodinamice reziduale, poate fi necesar suport medicamentos cu: diuretice, IECA, digoxină.

3. Restricția activității fizice poate fi indicată dacă există regurgitare mitrală semnificativă sau alte complicații.

## CANALUL ARTERIAL PERMEABIL

**Definiție.** Canalul arterial permeabil (CAP) este o cardiopatie congenitală necianogenă caracterizată prin persistența după naștere a comunicării dintre artera pulmonară și aortă, cu realizarea unui șunt sistemico-pulmonar la acest nivel. Comunicarea există în mod normal și este necesară numai în perioada intrauterină.

**Incidența** constituie 5-10% din totalul MCC ca anomalie izolată și până la 25% în asociere cu alte MCC (DSV, CoAo, SP, atrezia AP). La prematuri cu masa mai mare de 2000 g incidența CAP poate ajunge până la 37%, la cei cu masa corporală până la 1700 g – 20-60%, iar la copiii născuți cu greutatea sub 1200 g – până la 80% din cazuri.

**Morfopatologia.** CAP este un canal larg care în limite normale se găsește la toți fetușii de mamifere, se dezvoltă din porțiunea distală a arcului aortic stâng și unește trunchiul pulmonar principal cu aorta descendentă, 5-10 mm distal de originea arterei subclaviculare stângi, la un copil născut la termen. Ductusul este de obicei în formă de con cu un mic orificiu către AP, care este limitat la fluxul de sânge. Ductusul poate fi scurt sau lung, drept sau tortuos.

**Fiziopatologie.** Canalul arterial (CA) permite fluxului sangvin să evite circulația pulmonară, care are o rezistență mare, dirijându-l înspre aorta descendentă și spre circulația placentară de o rezistență mică. Prostaglandina E2 (PGE2) și prostaciclina (PGI2) produc și mențin relaxarea activă a canalului arterial.

Închiderea postnatală a CA este efectuată în 2 faze. Imediat după naștere, contracția și migrația celulară a mușchiului neted din media CA produce scurtarea și închiderea acestuia cel mai frecvent în primele 12 ore de viață la copiii născuți la termen. A doua fază are loc, de obicei, la a 2-a – a 3-a săptămână de viață, când fibrele musculare se înlocuiesc cu țesut conjunctiv și fibroză, cu închiderea permanentă a lumenului, CA devenind ligament arterial. Persistența CA are o incidență crescută la nou-născuții prematuri. Răspunsul de constricție este tardiv, deoarece funcția pulmonară este redusă la prematuri.

**Tabloul clinic la sugar în CAP mic.** La acești copii, după naștere, rezistența vasculară pulmonară scade și apare un șunt sistemico-pulmonar mic. Fluxul pulmonar crește puțin, iar insuficiența VS nu apare. De obicei, acești pacienți sunt asimptomatici și dezvoltarea fizică este normală.

**Tabloul clinic la sugar în CAP moderat.** La sugari, șuntul moderat stânga-dreapta produce simptomatologia insuficienței VS. Sunt deseori prezente următoarele semne clinice: apetit scăzut, iritabilitate, tahipnee, adaosul scăzut în greutate. Simptomele de obicei cresc pe parcursul primelor 2-3 luni de viață. Dacă insuficiența VS nu produce vreo clinică severă, apare hipertrofia compensatorie a miocardului, deseori acești copii ameliorându-se considerabil. Progresia suflului este de la sistolic la unul continuu, intens, care poate fi auscultat și posterior. Frecvent zgomotele cardiace nu pot fi bine auscultate din cauza acestui suflu.

**Tabloul clinic la sugar în CAP larg.** Acești copii sunt asimptomatici, iritabili, cu apetit scăzut, retard al adaosului ponderal, oboseală rapidă mai ales în timpul alimentației, transpirație excesivă. Efortul respirator este sporit, se agravează și mai mult în timpul alimentației, având frecvente episoade de infecții respiratorii și pneumonii. Edemul pulmonar apare încă din perioada de sugar.

Pe măsură ce crește rezistența vasculară pulmonară, HTP crește până se egalează cu cea sistemică, șuntul la acel moment va descrește, iar acest fapt va duce la ameliorarea clinicii copilului, de obicei în jurul vârstei de 15-18 luni. Problemele de alimentație, transpirațiile, episoadele de infecții dispar sau se reduc la minimum. Suflul devine mai scurt, iar componentul diastolic poate fi pierdut complet. Zgomotul II rămâne accentuat, iar zgomotul III poate dispărea.

**Auscultația.** La prematurii cu masa la naștere de 1500 g și mai mică, în primele 24-72 de ore se auscultă un suflu sistolic, iar pe măsură ce șuntul stânga-dreapta crește, suflul devine mai intens, mai prelungit și după zgomotul II până în diastola precoce. Suflul se auscultă cel mai bine în spațiul II-III intercostal pe stânga, este continuu, clasic, „de mașinărie”, cu frecvență înaltă, cu iradiere interscapulovertebrală stângă. Componentul pulmonar al zgomotului II poate deveni moderat accentuat. Cu cât este mai sporit șuntul, cu atât pulsația periferică este mai pronunțată, cel mai bine apreciată la antebraț.

**Radiografia cutiei toracice** arată lărgirea atât a AS, cât și a VS, îmbogățirea desenului pulmonar.

**Electrocardiografia.** În fazele precoce ale bolii, dacă șuntul lărgit persistă mai mult timp, apare hipertrofia AS și VS.

**EcoCG cu Doppler coloreste** procedura de alegere pentru confirmarea diagnosticului și evaluarea semnificației funcționale. Mărimea acestuia poate fi evaluată printr-un EcoCG 2D într-o vizualizare parasternală sau într-o vizualizare suprasternală.



**Cateterizarea cardiacă și angiografia** nu sunt necesare la acești copii, deoarece informațiile obținute la EcoCG sunt complete.

**Examenul radiologic:** volumul cardiac este normal sau ușor crescut, arcul mijlociu stâng este alungit, iar circulația pulmonară este normală sau moderat crescută.

**Diagnosticul diferențial** al CAP se efectuează cu următoarele patologii:

- suflul venos continuu produs de trecerea sângelui prin venele largi ale gâtului;
- drenajul venos pulmonar aberant total;
- ruptura sinusului Valsalva;
- comunicarea arteriovenoasă;
- originea aberantă a arterei coronare stângi de la artera pulmonară;
- insuficiența aortală asociată cu DSV;
- stenoza pulmonară periferică;
- truncus arteriosus;
- fereastra aorto-pulmonară;
- atrezia pulmonară.

#### Complicații

**Endocardita bacteriană** a devenit ceva neobișnuit în țările dezvoltate, cu toate că rămâne a fi o complicație serioasă. Din cauza posibilităților tot mai largi de corecție chirurgicală a CAP, prevalența endocarditei a scăzut mult. În țările subdezvoltate, EB dezvoltată ca urmare a CAP îi revine 15% din toate cazurile de EB. Microorganismele implicate cel mai frecvent sunt *Streptococcus viridans* și *Stafilococcus aureus*. Vegetațiile apar în peste 80% din cazuri și mereu sunt vizibile la capătul pulmonar al CAP.

**Anevrisme/formarea de calcinate:** au fost descrise dilatări marcante ale ampulei CA închis. Dilatarea masivă poate fi diagnosticată ca masă tumorală mediastinală. La nou-născuții normali apare în mai puțin de 1,5% din cazuri. La adulți calcificarea CAP este frecventă și poate duce la creșterea riscului chirurgical.

**Tratamentul CAP.** La prematuri tratamentul trebuie direcționat spre închiderea cât mai precoce a CAP și înlăturarea șuntului. La un prematur momentele-cheie în tratament sunt menținerea hemoglobinei și hematocritului, electroliților, glucozei, suportului nutrițional. Închiderea chirurgicală înaintea vârstei de 10 zile reduce durata ventilației artificiale a pulmonilor și a spitalizării, micșorând morbiditatea. Utilizarea indometacinei per os sau preferabil pe cale intravenoasă (liofilizată) pentru constricția CAP a dus la închiderea cu succes a CAP, fără necesitatea intervenției chirurgicale. Efectele indometacinei sunt cel mai bine vizibile dacă acest preparat se utilizează înaintea vârstei de 10 zile. Spre deosebire de sugarii prematuri cu CAP, indometacina este ineficientă

la sugarii născuți la termen și nu se utilizează. Recent a fost evaluat și ibuprofenul ca alternativă terapeutică la prematuri. Există date că acesta ar fi mai puțin toxic pentru rinichi, în schimb, poate crește hipertensiunea pulmonară.

Închiderea prin cateter cu dispozitive speciale a devenit de elecție la copiii mai mici de câteva luni de viață și cu CAP mai mici de 3 mm în diametru. Cateterul este înaintat prin artera sau vena femurală până la CAP. Procedura este una de succes în peste 97% cazuri. Pentru CAP cu diametrele mai mici de 12 mm, sunt utilizate dispozitive speciale. Procedura este similară cu cea efectuată în CAP cu diametrul mic.

Indicațiile:

a. Închiderea CAP este cu siguranță indicată la pacienții cu CAP hemodinamic semnificativ cu ICC, supraîncărcare pulmonară sau mărirea AS și VS.

b. Este rezonabil de închis un CAP mic atunci când un suflu continuu (sistolo-diastolic) este audibil prin tehnici standard de auscultare.

c. Există controverse legate de închiderea așa-numitului CAP silențios. Există puține date despre beneficiile închiderii canalului de acest tip din cauza lipsei de daune endoteliale semnificative pentru a provoca endocardită.

d. Închiderea CAP este contraindicată la pacienții cu sindromul Eisenmenger sau cu boala obstructivă vasculară pulmonară.

Avantajele închiderii endovasculare a CAP sunt: evitarea anesteziei generale; durata spitalizării și perioadă de convalescență mai scurtă; lipsa cicatricilor posttoracotomie. Dezavantajele și potențialele complicații ale acestei metode sunt: embolizarea arterelor pulmonare, hemoliza, stenoza AP stângi, ocluzia aortică cu dispozitivul Amplatzer sau ocluzia vaselor femurale.

Intervenția chirurgicală este de elecție la prematuri și la copiii cu CAP largi. O metodă recent implementată este închiderea CAP prin toracoscopie cu următoarele avantaje: durata mai scurtă a intervenției; durere mai mică; timpul de recuperare mai scurt.

#### Mortalitate

Rata mortalității chirurgicale este de 0% pentru ambele tehnici.

#### Complicațiile

Complicațiile sunt rare. Este posibilă lezarea nervului laringian recurent (răgușeală), nervului frenic stâng (paralizia hemidiafragmului stâng) sau a ductului toracic (chilotorax). Recanalizarea (redeschiderea) ductului este posibilă, dar foarte rar.

## DEFECTUL SEPTAL AORTOPULMONAR. FISTULA AORTOPULMONARĂ (FAOP)

**Definiție.** Fereastra aortopulmonară este o anomalie a septului ce divide trunchiul arterial comun, a cărei caracteristică anatomică este reprezentată de o comunicare între aorta și artera pulmonară prin prezența a două valve separate, aortică și pulmonară.

**Incidența.** FAoP îi revine 0,5-0,8% din toate MCC.

**Morfopatologie.** Există 3 tipuri de fereastră aortopulmonară:

- tip I: comunicare circulară între aorta ascendentă și artera pulmonară;
- tip II: comunicare ovalară între aorta ascendentă și artera pulmonară situată la nivelul bifurcației arterei pulmonare;
- tipul III: comunicare ovalară între aorta ascendentă și artera pulmonară în cazul când artera pulmonară dreaptă își are originea de la nivelul peretelui postero-lateral al aortei ascendente.

Aproape jumătate din cei cu FAoP au malformații asociate. În majoritatea cazurilor este vorba de defectul porțiunii proximale a septului aortopulmonar, la mijlocul distanței dintre valvele semilunare și bifurcația trunchiului pulmonar. Fără corecție chirurgicală, în pulmoni se dezvoltă modificări vasculare ireversibile, urmate de decesul pacientului în al doilea deceniu al vieții.

**Fiziopatologie.** Imediat după naștere, inima are dimensiuni mari, din contul lărgirii cordului stâng. Ramurile principale ale arterei pulmonare sunt și ele lărgite, din cauza fluxului pulmonar sporit, iar aorta ascendentă este deseori mică. Sunt descrise 3 tipuri de conexiune aortopulmonară. Tipul I este cel mai frecvent descris: un defect mic aflat între valvele semilunare și bifurcația trunchiului pulmonar. Tipul II este ceva mai distal, marginea distală a acestuia fiind bifurcația trunchiului pulmonar. Tipul III este un defect larg, implicând întregul sept aortopulmonar.

### Manifestări clinice

**Inspecția** relevă paloarea sau cianoza discretă, tahipnee, diaforeză, respirație tip abdominal, supraexpansiunea pulmonilor cu retracții intercostale, extinderea ariei șocului apexian (cardiomegalie marcată), hiperpulsatie în spațiile II-III-IV, precum și în epigastru, precoce apare ghebul cardiac, retardul în dezvoltarea fizică și infecții respiratorii recurente.

**Palparea** denotă freamăt cardiac în regiunile parasternale. Pulsul este caracterizat ca altus et celer.

**Percuția.** Se determină mărirea ariei matității cardiace transversale.

**Auscultația.** La auscultație zgomotul II este de obicei dedublat, sugerând HTP marcată. La unii pacienți este atestat un clic proeminent de eiecție deasupra ariei pulmonare, suflu sistolic intens la marginea sternală stângă superioară sau un suflu de mașinărie asemănător celui din CAP.

### Explorări paraclinice

**Radiografia** cutiei toracice indică semnele șuntului stânga-dreapta. Cordul este moderat lărgit, cu desen pulmonar accentuat. Segmentul arterei pulmonare este lărgit, la fel ca și marginile AS și VS.

**Electrocardiografia.** Nu există trăsături specifice la ECG, sunt prezente semnele hipertrofiei VD, în defecte largi poate fi prezentă hipertrofia biventriculară.

**Ecocardiografia bidimensională** poate stabili diagnosticul și poate descrie anomaliile asociate. Atriul stâng și ventriculul stâng sunt dilatate datorită șuntului stânga-dreapta. VD poate fi hipertrofiat, valvele semilunare sunt de obicei normale. Arterele pulmonare sunt semnificativ lărgite. Eco-Doppler descrie șuntul și demonstrează prezența HTP sau insuficiența valvei tricuspide.

**Cateterizarea cardiacă**, de obicei, nu este necesară.

### Diagnosticul diferențial

Deoarece FAoP este un defect extrem de rar, trăsăturile clinice sunt deseori asociate DSV, CAP, truncus arteriosus. Examinarea fizică nu este suficientă pentru diferențierea acestor leziuni. Suflul sistolic de eiecție sau suflul continuu sunt prezente și la pacienții cu CAP. Pacienții cu truncus arteriosus au o desaturare arterială mai pronunțată. Suflul din DSV este de obicei auscultat mai mult la baza sternului.

**Tratamentul.** Închiderea defectului este indicată la toți pacienții cu FAoP. Majoritatea autorilor recomandă abordul transaortic, prin sternotomie mediană și bypass cardiopulmonar. Defectul poate fi închis și cu diverse dispozitive manipulate prin cateter.

**Prognosticul** unui pacient cu FAoP este excelent atunci când corecția chirurgicală a fost efectuată precoce, înaintea modificărilor pulmonare ireversibile.

## LEZIUNILE OBSTRUCTIVE

În acest capitol sunt descrise leziuni ce produc obstrucție la nivelul fluxului ventricular, cum ar fi stenoza pulmonară (SP), stenoza aortică (SA) sau coarctația de aortă (CoAo).

## STENOZA PULMONARĂ

### Prevalența.

SP izolată se întâlnește în 7% până la 10% din toate malformațiile cardiace congenitale (MCC). SP este deseori

asociată cu alte MCC, cum ar fi Tetralogia Fallot (TF), ventriculul unic și altele.

În cazurile în care SP este asociată cu un defect septal ventricular (DSV), dar fără devierea anterioară a septului infundibular și schimbări la nivelul aortei, această afecțiune este mai bine clasificată ca stenoză pulmonară cu DSV, mai degrabă decât ca Tetralogie Fallot. Stenoza pulmonară și un defect septal atrial (DSA) sunt, de asemenea, deseori decrișe ca defecte asociate.

**Patologie.** SP poate fi:

- valvulară;
- subvalvulară (infundibulară);
- supralvulară sau în interiorul cavității VD (adică „VD cu camera dublă”).

În SP valvulară, valva pulmonară este îngroșată, cu comisuri fuzibile sau absente și un mic orificiu. Deși VD are de obicei dimensiuni normale, poate fi hipoplastic la sugarii cu SP critică (cu o valvă aproape atretică). Valve displastice (constând din țesuturi îngroșate, neregulate, imobile și un annulus al valvei pulmonare mic) sunt frecvent întâlnite în sindromul Noonan.

SP infundibular izolat este rar; de obicei este asociat cu un defect septal ventricular (DSV) mare, așa ca în TF. Lanțurile musculare hipertrofiate aberante (între septul ventricular și peretele anterior) împart cavitatea ventriculară dreaptă (VD) într-o cameră proximală de înaltă presiune și o cameră distală de presiune joasă (VD cu cameră dublă).

SP supralvulară (sau stenoză arterelor pulmonare), izolată sau în asociere cu alte MCC, apare la 2% până la 3% din toți pacienții cu MCC. Stenoza poate fi unică, implicând artera pulmonară principală (PA) sau oricare dintre ramurile sale, sau multiplă, care implică atât ramurile principale,

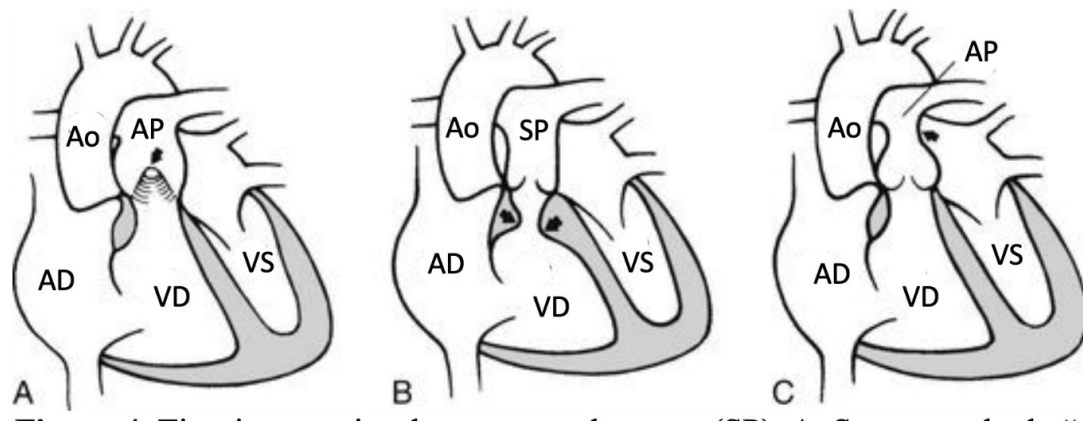
cât și AP periferice. Defectele asociate frecvente sunt stenoză valvei pulmonare, DSV și TF. Stenoza AP periferice este adesea observată în asociere cu sindroame genetice, cum ar fi sindromul Williams, sindromul Noonan, sindromul Alagille, sindromul Ehlers-Danlos și sindromul Silver-Russell sau ru-beola congenitală.

#### Patofiziologie.

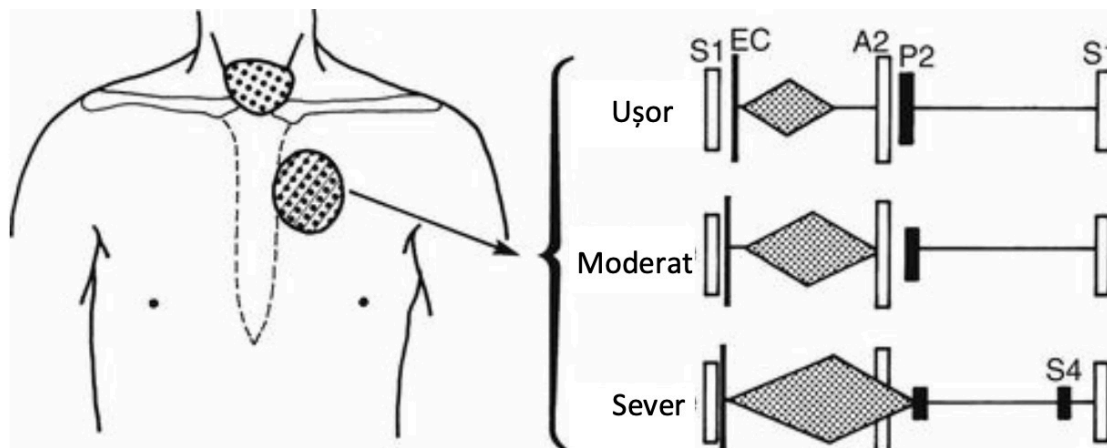
Obstrucția tractului de ieșire din ventriculul drept duce la creșterea presiunii sistolice în VD, având ca rezultat hipertrofia pereților ventriculului drept. Severitatea acestor anomalii depinde de diametrul deschiderii valvelor afectate. În cazuri severe, presiunea în VD poate fi mai mare decât presiunea sistemică, iar la cei cu obstrucție ușoară, presiunea în VD este doar crescută ușor sau moderat. Presiunea arterială pulmonară este normală sau scăzută. Saturația cu oxigen arterial va fi normală chiar și în cazurile de stenoză severă, cu excepția cazului în care este un șunt intracardiac, cum ar fi un DSV sau DSA. Când stenoză pulmonară severă apare la nou-născut, scăderea complianței VD duce adesea la cianoză ca urmare a șuntului de la dreapta la stânga printr-un foramen ovale patent (FOP), numită stenoză pulmonară critică.

**Manifestări clinice.** Copiii cu SP largă sunt complet asimptomatici. Dispneea la efort și fatigabilitatea ușoară pot fi prezente la pacienții cu SP moderat-severă. Insuficiența cardiacă sau dureri toracice la efort fizic pot apărea în cazuri de stenoză pulmonară severă. Nou-născuții cu SP critică pot prezenta alimentație dificilă, tahipnee și cianoză.

**Examinarea fizică** (figura 6) Majoritatea pacienților sunt acianotici și bine dezvoltati. Nou-născuții cu SP critică prezintă cianoză și tahipnee. Un suflu sistolic poate fi prezent la marginea sternală superioară stângă.



**Fig. 6.** Tipuri anatomice de stenoză pulmonară (SP). A. Stenoza valvulară. B. Stenoza infundibulară. C. Stenoza pulmonară supralvulară (sau stenoză AP principală). Anomaliile sunt indicate prin săgeți. AO – aortă; VS – ventriculul stâng; AD – atriu drept; VD – ventriculul drept.



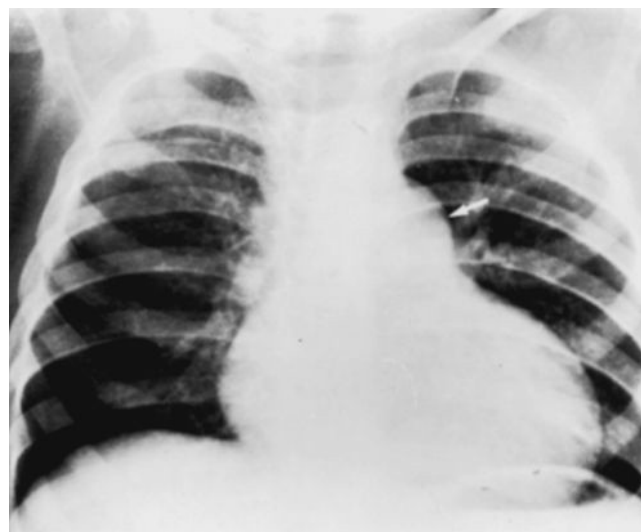
**Fig. 7.** Auscultație în stenoza valvei pulmonare. Sunetele anormale sunt prezentate în culoare neagră. Punctele reprezintă zone cu suflu sistolic. EC – clic de ejecție.

Un clic de ejecție sistolică este prezent la marginea sternală superioară stângă numai în stenoza valvulară. S2 poate fi dedublat, P2 diminuat în intensitate. Un suflu sistolic eiecțional (gradul II-V din VI după Levine) este cel mai bine auzit la marginea sternală superioară stângă și se transmite bine și în spate. Cu cât suflul este mai puternic și mai lung, cu atât stenoza este mai severă.

Hepatomegalia poate fi prezentă dacă apare insuficiența cardiacă congestivă (ICC). La nou-născuții cu SP critică poate fi prezentă cianoza (cauzată de un șunt dreapta-stânga) și pot fi găsite semne de ICC cu hepatomegalie și vasoconstricție periferică. La pacienții cu stenoză AP periferică, un murmur mezosistolic în zona valvei pulmonare este bine transmis în zona axilară și a spatelui.

**Electrocardiografia.** În stenoza AP largă, datele electrocardiografei sunt în limitele normale. În SP moderată pot fi prezente: devierea axei electrice spre dreapta și hipertrofia ventriculului drept. Nou-născuții cu SP critică pot prezenta hipertrofie ventriculară stângă din cauza unui VD hipoplasic și a ventriculului stâng relativ mare.

**Radiografie.** Mărimea inimii este de obicei normală, dar segmentul principal de AP cu stenoza valvulară poate fi prominent (cauzat de dilatarea poststenotică). Cardiomegalia este prezentă numai dacă apare ICC. Desenul vascular pulmonar este în limite normale sau scăzut în SP severă. La nou-născuții cu SP critică, câmpurile pulmonare sunt oligemice cu un grad diferit de cardiomegalie.



**Fig. 8.** Vizualizarea posteroanterioară a radiografiei toracice în stenoza valvei pulmonare. Observați o dilatare marcată poststenotică (săgeată) și vascularitate pulmonară normală.

(Dr. Ewell Clarke, San Antonio, TX.)

**Ecocardiografia.** Ecocardiografia bidimensională poate depista cuspe pulmonare groase cu mișcare sistolică restrânsă. Poate fi estimată dimensiunea inelului valvei pulmonare. AP principală este adesea dilatată (dilatarea poststenotică). Studiul Doppler poate estima gradientul de presiune pe valva stenotică prin ecuația Bernoulli simplificată. Pentru obținerea vitezei maxime a debitului ar trebui utilizate multiple vizualizări ecocardiografice, inclusiv axa scurtă parasternală și axa subcostală cu axa lungă. Gradientul de presiune estimat

de EcoCG Doppler este puțin mai mare decât gradientul de presiune sistolică obținut prin cateterism cardiac.

Severitatea SP (după Doppler) poate fi clasificată:

- Largă: gradient de presiune mai mic de 35 până la 40 mm Hg (sau presiune sistolică VD < 50% din presiunea VS).
- Moderată: un gradient de presiune de 40 până la 70 mm Hg (sau presiunea VD 50% - 75% din presiunea VS).
- Severă: un gradient de presiune mai mare de 70 mm Hg (sau presiunea VD mai mare de 75% din presiunea VS).

La nou-născuți, gradientul de presiune Doppler poate subestima severitatea SP, deoarece presiunea AP poate fi mai mare decât în mod normal, în special la cei cu CAP și șunt stânga-dreapta.

**Evoluția.** În SP largă de obicei nu are lor progresarea stenozei. De exemplu, mai mult de 95% dintre pacienții cu un gradient Doppler inițial mai mic de 25 mm Hg nu au avut nevoie de operație pe o perioadă de 25 de ani. Majoritatea pacienților cu SP largă (< 35 mm Hg) nu necesită corecție chirurgicală. În SP moderată sau severă, gradul de stenozare tinde să progreseze odată cu vârsta cu apariția semnelor de ICC. Moartea subită este posibilă la pacienții cu stenoză severă în timpul activităților fizice. Fără un management adecvat, majoritatea nou-născuților cu SP critică decedează.

#### Managementul.

Nou-născuții cu SP și cianoză critică necesită tratament de urgență pentru a reduce mortalitatea. Ameliorarea temporară a semnelor clinice poate fi obținută cu perfuzie de prostaglandină E1, care redeschide CAP.

Valvuloplastia cu balon este procedura de elecție la nou-născuții critici. Reducerea imediată a gradientului de presiune poate fi obținută la peste 90% dintre acești nou-născuți. În unele cazuri, nu este posibilă menținerea unui flux eficient prin valva pulmonară din cauza VD necompliant sau hipoplastic. Acești pacienți vor avea nevoie de una dintre următoarele proceduri de paliere: (1) o perfuzie prelungită de prostaglandină (timp de 3 săptămâni), (2) stentarea CAP, (3) șuntare intersistemică.

Valvuloplastia cu balon este procedura de alegere pentru stenoza valvulară la toate vârstele. La nou-născuți, complicațiile procedurii de dilatare cu balon sunt mai frecvente decât la pacienții mai mari, cu o rată a mortalității de până la 3%, o rată de complicație majoră de 3,5% și o rată de complicație minoră de 15%. Aproximativ 15% dintre pacienți necesită re-intervenție (fie valvuloplastie repetată, fie ulterior intervenție chirurgicală pentru stenoză infundibulară sau valvă displastică). Indicațiile pentru dilatarea cu balon sunt:

- Un gradient de presiune mai mare de 40 mm Hg, la pacientul sedat în laboratorul de cateterizare.

- Dacă gradientul de cateterizare este de 30 până la 39 mm Hg, valvuloplastia cu balon poate fi rezonabilă.

- Simptome atribuite SP cu un gradient de cateterizare mai mare de 30 mm Hg pot include angină, sincopă și dispnee la efort fizic.

Procedura este utilă și rezonabilă la pacienții cu valve pulmonare displastice, așa cum se observă frecvent în sindromul Noonan. Are o rată de succes mai mică decât valvuloplastia clasică (65%). Dacă valvuloplastia cu balon nu are succes, este indicată intervenția chirurgicală. Procedura de dilatare cu balon prezintă un risc extrem de scăzut, este nedureroasă, este mai puțin costisitoare decât intervenția chirurgicală și scurtează durata spitalizării. La 85% dintre pacienții cu stenoză valvulară este obținut un rezultat bun, iar restenoza este extrem de rară. Regurgitația pulmonară (RP) după procedura de dilatare cu balon este frecventă și apare de la 10% până la 40% din pacienți. RP este, de obicei, bine tolerată, deși unii dintre acești pacienți pot deveni candidați pentru implantarea valvelor pulmonare.

După ameliorarea SP severă (fie prin balon, fie prin intervenție chirurgicală), un infundibulum hipertrofiat poate provoca un gradient de presiune persistent până la un rezultat fatal - „ventriculul drept suicidal”. Pentru a reduce obstrucția infundibulară poate fi administrat propranololul. Reducerea acestui gradient se produce treptat de-a lungul săptămânilor.

Restricția activității nu este necesară la copiii cu această afecțiune, cu excepția cazurilor de SP severă (gradient Doppler > 70 mm Hg).

#### Tratamentul chirurgical. Indicații.

Valvulotomia chirurgicală trebuie să fie limitată la pacienții cu leziuni mai complexe sau la cei la care procedura de dilatare cu balon este contraindicată sau a eșuat. Dacă valvuloplastia cu balon nu are succes sau nu este disponibilă, sugarii cu SP și ICC critică necesită intervenție chirurgicală urgentă. Mortalitatea chirurgicală apare la mai puțin de 1% din copiii mai mari. Rata este de aproximativ 10% la sugarii critici.

#### Prognostic și complicații.

Insuficiența cardiacă apare numai în cazuri grave și cel mai des în timpul primului an de viață. Dezvoltarea cianozei din cauza unui șunt dreapta-stânga prin FOP se vede aproape exclusiv în perioada neonatală, când stenoza este severă. Acești pacienți au risc de endocardită infecțioasă, dar nu este frecventă în copilărie.

Copiii cu stenoză ușoară pot duce o viață normală, dar trebuie să fie evaluați la intervale regulate. Boala rareori progresează la pacienții cu gradient mic de stenoză, iar la cei cu gradient moderat-sever este mai probabil să progreseze pe măsură ce cresc și se maturizează. În stenoza severă netratată, starea pacientului se poate agrava brusc odată cu dezvoltarea

disfuncției VD și insuficiență cardiacă. Bebelușii cu stenoză pulmonară critică necesită urgent valvuloplastie cu balon sau valvulotomie chirurgicală. Dezvoltarea insuficienței VD la mulți ani după valvuloplastie cu balon pulmonar este rară. Cu toate acestea, pacienții trebuie urmăriți în dinamică pentru a evita agravarea insuficienței pulmonare și dilatarea VD.

## STENOZA VALVEI AORTICE

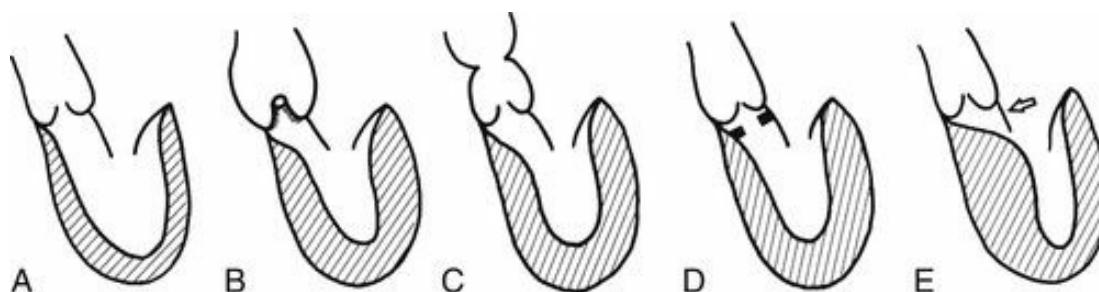
### Prevalența.

Obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng reprezintă până la 5% din toate MCC. SA poate fi:

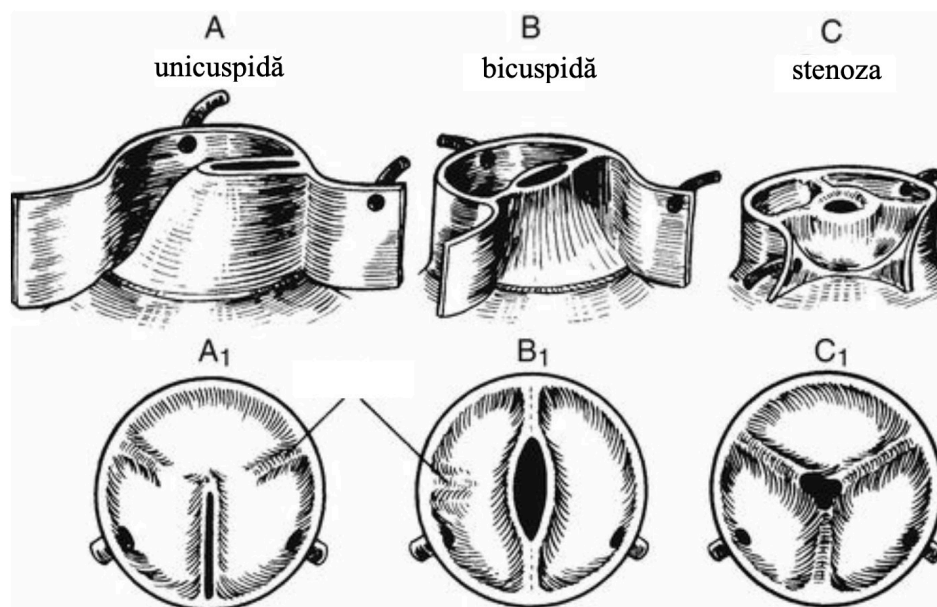
- valvulară (71%)
- subvalvulară (23%)
- supravalvulară (6%).

Stenoza valvei aortice apare mai des la băieți (raport masculin-feminin de 4:1).

**Patologie.** Stenoza poate fi la nivel valvular, subvalvular sau supravalvular (figura 9). SA valvulară poate fi cauzată de o valvă aortică bicuspidă, o valvă aortică unicuspidă sau stenoză valvei aortice tricuspide (sau tricomisurale) (vezi figura 9 B). O valvă aortică bicuspidă cu o comisură fuzibilă și un orificiu excentric reprezintă cea mai comună formă de stenoză a valvei aortice (75%) (figura 9 B). Mai puțin obișnuită este valva unicuspidă cu o atașare laterală (vezi figura 10 A). O valvă care are trei cuspe neseperate cu un orificiu central stenotic este cea mai puțin obișnuită formă (figura 10 C). Multe valve aortice bicuspidă sunt neobstructive în copilărie și devin stenotice în viața adultă din cauza calcificării valvei.



**Fig. 9.** Tipurile de stenoze aortice. A. Normală. B. Stenoză valvulară. C. Stenoză supravalvulară. D. Stenoză subaortică discretă. E. Stenoză subaortică hipertrofică idiopatică.



**Fig. 10.** Tipuri anatomice de stenoze ale valvei aortice. Rândul de sus este vedere laterală, iar rândul de jos este vedere în timpul aortotomiei. A. Valva aortică unicuspidă. B. Valva aortică bicuspidă. C. Stenoza unei valve aortice tricuspide. (Goor DA, Lillehei CW: Malformații congenitale cardiace. New York, Grune & Stratton, 1975.)

În SA valvulară critică, inelul valvei aortice și aorta ascendentă sunt aproape întotdeauna hipoplastice. De asemenea, se poate asocia hipoplazia valvei mitrale, a cavității sau a tractului de ieșire din VS și a unui DSV, necesitând deseori intervenții ventriculare (operația Norwood urmată de operația Fontan).

SA supravalvulară este o constricție inelară la marginea superioară a sinusului Valsalva (figura 9 C). Ocazional, aorta ascendentă poate fi difuză hipoplazică (deseori întâlnită în sindromul Williams).

Stenoza subvalvulară (subaortică) poate fi sub formă de îngustare discretă sau de îngustare fibromusculară asemănătoare tunelului tractului de ieșire a VS. Un alt tip de stenoză subvalvulară este stenoză subaortică hipertrofică idiopatică (figura 9 E), o afecțiune primară a mușchiului cardiac.

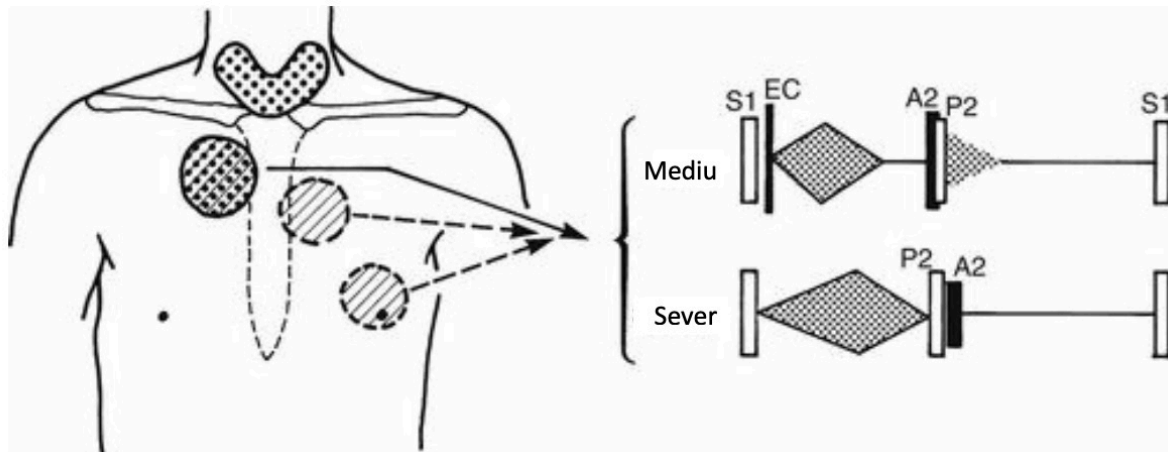
#### Manifestări clinice.

Simptomele la pacienții cu stenoză aortică depind de gravitatea obstrucției. Nou-născuții cu stenoză critică sau severă a valvei aortice pot dezvolta semne de hipoperfuzie sau detresă respiratorie cauzată de edem pulmonar în câteva zile-săptămâni după naștere. Insuficiența cardiacă, cardiomegalia și

edemul pulmonar sunt severe, pulsurile sunt slabe în toate extremitățile, iar pielea poate fi palidă sau cenușie. Producția de urină poate fi diminuată. Dacă debitul cardiac este semnificativ scăzut, intensitatea suflului la marginea sternală superioară dreaptă poate fi minimă.

Majoritatea copiilor cu forme mai puțin severe de stenoză aortică rămân asimptomatici și prezintă o creștere și dezvoltare normală. Ocazional, poate fi prezentă intoleranța la efort fizic. Murmurul este de obicei descoperit în timpul examinării fizice de rutină. Rar, se poate dezvolta oboșală, angină, amețeli sau sincopă la un copil mai în vârstă cu SA severă nediagnosticată anterior. Dureri în piept, sincopă și chiar moarte subită (1-2% din cazuri) pot apărea la copii cu SA severă.

**Examenul fizic** (figura 11). Sugarii și copiii cu SA sunt acianotici și dezvoltați în mod normal. Cu excepția nou-născuților cu SA critică, tensiunea arterială este normală la majoritatea pacienților. Pacienții cu SA supravalvulară pot avea o presiune sistolică mai mare la brațul drept decât stâng (cauzată de jetul stenozei direcționat în artera inominată, așa-numitul efect Coanda).

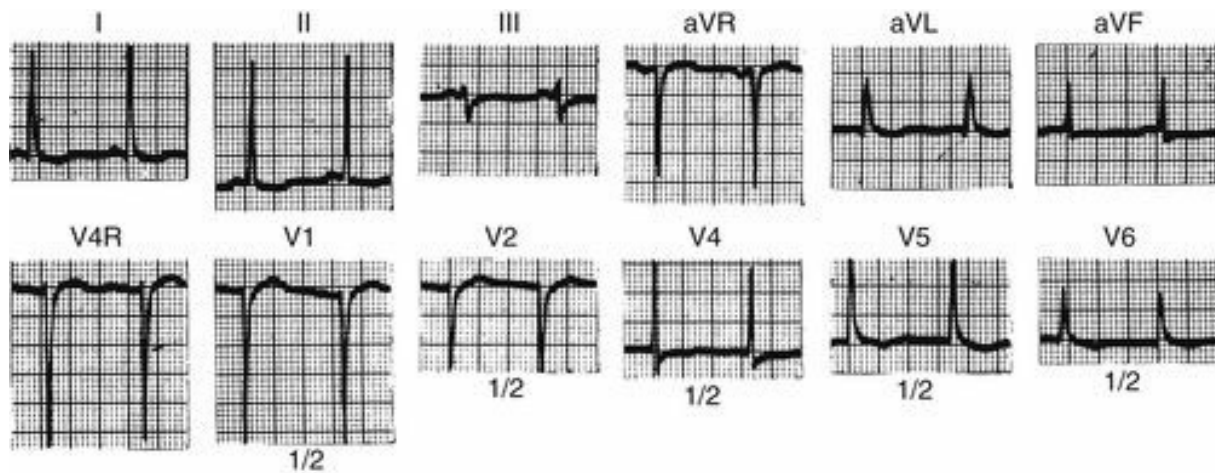


**Fig. 11.** Auscultație în cazul SA. Sunetele anormale sunt indicate cu negru. Suflul sistolic poate fi prezent în zonele cu puncte. CE. Clic de ejecție.

Suflul sistolic poate fi auscultat parasternal pe dreapta (spațiul II intercostal), suprasternal sau la nivelul arterelor carotide. În SA valvulară se poate ausculta un clic de ejecție. S2 este dedublat, fie normal, fie puțin îngust. S2 poate fi paradoxal dedublat în SA severă (figura 11). Un suflu dur, de gradul 2 până la 4 din 6, este cel mai bine auzit în cel de-al doilea spațiu intercostal drept sau stâng, cu o bună transmitere pe vasele gâtului. Un suflu diastolic precoce, care rezultă din regurgitarea aortică (RA), poate fi auzit la pacienții cu valva aortică bicuspidă și la cei cu stenoză subvalvulară discretă.

Nou-născuții cu SA critică pot dezvolta semne de perfuzie periferică redusă (cu pulsuri slabe, piele palidă și reumple-re capilară lentă) declanșate de constricția ductală. Tabloul clinic poate imita sepsis cu debit cardiac scăzut. Suflul cardiac poate fi absent sau slab, dar devine mai intens atunci când ICC se îmbunătățește.

**Electrocardiografie.** În SA largă, ECG este normală. În SA severă pot fi prezente semne de HVS (figura 12). Corelația severității SA și a anomaliilor ECG este relativ slabă.



**Fig. 12.** ECG la un băiat de 7 ani cu stenoză aortică severă. Prezintă hipertrofie ventriculară stângă, cu un model probabil de „tulpină”.

**Radiografie.** Dimensiunile cordului sunt de obicei normale la copii. Aorta ascendentă dilatată sau partea aortică proeminentă poate fi observată în SA valvulară, care rezultă din dilatarea poststenotică. Cardiomegalia semnificativă nu se dezvoltă decât dacă apare ICC sau dacă RA devine substanțială. Nou-născuții cu SA critică prezintă cardiomegalie generalizată cu congestie venoasă pulmonară.

**Ecocardiografia SA valvulare.** În vizualizarea parasternală cu axa scurtă a ecocardiogramei bidimensionale (2D), valvele aortice normale sunt tricuspide, cu trei cuspe de dimensiuni aproximativ egale. În diastolă, marginile normale ale cuspelor aortice formează un model Y. În sistolă, o valvă aortică bicuspidă apare ca un orificiu necircular. Stenoza valvei aortice tricuspide apare ca un model Y în diastolă și ca un orificiu mic, situat central în sistolă, cu trei comisuri îngroșate distinct vizibile. O valvă aortică unicomisurală, întâlnită la sugarii cu SA critică, este văzută ca un orificiu circular poziționat excentric în interiorul rădăcinii aortice și fără cuspe distincte vizibile.

Gradientul de presiune Doppler este cel mai bine obținut din vederea apicală cu cinci camere, cu cursorul plasat distal la valva aortică stenotică din sinusul Valsalva. Studiile Doppler pot estima severitatea stenozei folosind ecuația Bernoulli simplificată. Cu toate acestea, gradientul derivat Doppler (adică gradient instantaneu) poate fi cu aproximativ 20% mai mare decât gradientul de presiune sistolică obținut în timpul cateterismului cardiac. În funcție de gradient, severitatea SA poate fi clasificată (după Graham și colab., 2005) ca fiind:

- Largă: mai mică de 40 mm Hg;
- Moderată: 40 până la 70 mm Hg;
- Severă: mai mare de 70 mm Hg.

**SA subvalvulară.** Tipul stenozei subaortice este prezentat cel mai bine în secțiunea parasternală cu axa lungă sau secțiunea apicală pe axa lungă și secțiunea apicală cu cinci camere chiar sub valva aortică. Dacă stenoza este membranară, creasta fibromusculară sau îngustarea fibromusculară este asemănătoare cu tunelul difuz (stenoza tunelului). Pentru tipul SA membrană subaortică, trebuie să se noteze (1) lungimea membranei, (2) gradientul de presiune de-a lungul obstrucției, (3) distanța membranei față de punctul de atașare a valvei aortice, (4) extensia membranei pe valva aortică sau mitrală, (5) prezența regurgitării aortice, (6) leziunea cardiacă asociată. Gradientul de presiune în stenoza subaortică este cel mai bine obținut în secțiunea apicală cu 5 camere, cu cursorul plasat imediat distal după obstrucție, dar apropiat de valva aortică.

**SA supravalvulară** este evidențiată ca o îngustare a aortei ascendente în secțiunea parasternală cu axa lungă și secțiunea apicală pe axa lungă. Secțiunea suprasternală arată cel mai bine hipoplazia difuză a aortei ascendente. Gradientul de presiune Doppler se obține cu cursorul distal de stenoză în aorta ascendentă.

**Managementul intervențional.** Nou-născuții critici cu ICC sunt stabiliți înainte de intervenția chirurgicală sau valvuloplastia cu balon prin utilizarea de preparate cu efect inotrop cu acțiune rapidă (de obicei dopamină) și diuretice pentru tratarea ICC și necesită perfuzie intravenoasă de prostaglandină E1 pentru a redeschide ductul arterial. Ventilația mecanică poate fi utilă. Nou-născuții și copiii cu ICC în SA critică necesită urgent valvuloplastia cu balon.

Pacienții asimptomatici cu SA ușoară până la moderată necesită a fi evaluați în dinamică prin ecografie Doppler la intervale de aproximativ 1-2 ani. La pacienții cu stenoză severă,



evaluarea prin ecografie Doppler se efectuează mai des, deoarece gradul de stenozare tinde să progreseze în timp.

Testul de efort este indicat la copiii asimptomatici cu gradientul presional peste 50 mm Hg care sunt interesați de practicarea sportului.

**Valvuloplastia cu balon.** Indicații: În majoritatea centrelor, valvuloplastia cu balon percutanat a înlocuit valvulotomia chirurgicală deschisă, fiind tratamentul de elecție pentru copiii cu stenoză congenitală valvulară aortică moderată până la severă. Pentru stenoza subaortică, această procedură nu este eficientă.

Indicații pentru valvuloplastia cu balon în conformitate cu American Heart Association (Feltes și colab., 2011):

- Nou-născuții cu SA valvulară critică izolată, care sunt dependenți de CAP.
- Copiii cu SA valvulară izolată, la care este prezentă deprimarea funcției sistolice a VS.
- Copiii cu SA valvulară izolată care au un gradient sistolic de repaus de 50 mm Hg sau mai mare (determinat prin cateterism cardiac).
- La copiii cu SA valvular izolată, care au un gradient sistolic de vârf în repaus 40 mm Hg sau mai mare, dacă există simptome de angină sau sincopă, sau modificări ischemice ale segmentului ST pe ECG în repaus sau la efort fizic.

Deși rezultatele valvuloplastiei cu balon sunt promițătoare, nu sunt la fel de bune ca în SP. Rezultatul de lungă durată după procedura reușită este bun, dar restenoza și RA necesită reintervenție la majoritatea pacienților. Pot apărea complicații grave (de exemplu, hemoragie majoră, pierderea pulsului arterei femurale, perforarea valvei mitrale sau a ventriculului stâng).

Pentru pacienții care au stenoză aortică în asociere cu o obstrucție subaortică severă asemănătoare tunelului, tractul de ieșire al VS poate fi mărit prin „împrumutarea” spațiului anterior (procedura Konno). Indiferent dacă a fost efectuat tratament chirurgical sau intervențional, peste ani sau chiar zeci de ani, poate să apară insuficiența aortică sau calcifierea cu restenoză, ce va necesita corecții repetate sau chiar protezarea valvei aortice. Atunci când este necesară protezarea valvei aortice, alegerea procedurii depinde de vârsta pacientului. Valvele homografice tind să se calcificeze mai rapid la copiii mici, dar nu necesită tratament anticoagulant cronic. Valvele protetice mecanice sunt mult mai durabile, dar necesită anticoagulare pe viață, care poate fi dificilă de gestionat la copiii mici. La adolescente care se apropie de vârsta fertilă, luarea în considerare a efectelor teratogene ale varfarinei poate justifica utilizarea unei valve homografe. Niciuna dintre aceste opțiuni nu este perfectă pentru un copil mic, deoarece nici valvele homografe și nici cele mecanice nu cresc odată

cu pacientul. O operație alternativă este translocarea aortopulmonară (procedura Ross); implică îndepărtarea propriei valve pulmonare și utilizarea acesteia pentru a înlocui valva aortică anormală. Un homograft este apoi plasat în poziția pulmonară. Avantajul potențial al acestei proceduri este posibilitatea creșterii valvei „neoaortice” vii translocate și longevitatea crescută a valvei homografe atunci când este plasată în circulația pulmonară cu presiune inferioară. Valvele prin stent transcater, care sunt valve de țesut cusute în interiorul unui stent metalic expandabil, se află în prezent în studii clinice la adulți, în principal la cei care au comorbidități pentru a fi candidați la înlocuirea chirurgicală standard. Acestea pot fi implantate în laboratorul de cateterism cardiac utilizând o abordare percutanată. Valvele de înlocuire proiectate pe țesut, cultivate în laborator din celulele endoteliale arteriale ale pacientului sunt o altă perspectivă pentru intervenție paliativă pe termen lung și sunt în curs de dezvoltare pe modele animale.

**Restricțiile pentru activitate fizică (Graham și colab., 2005).** Nu este necesară nicio limitare a activității fizice pentru SA largă. Pentru pacienții cu SA moderată, sunt necesare diferite niveluri de restricție ale activității:

- Cei cu sau fără HVS ușoară pot practica sporturi competitive (IA, IB și IIA).
- Cei cu tahicardie supraventriculară sau tahicardie ventriculară multiplă sau complexă în repaus sau în timpul exercițiilor fizice pot participa doar la sporturi competitive cu intensitate redusă din clasele IA și IB.
- Pacienții cu SA severă nu trebuie să practice niciun sport competitiv.

**Managementul chirurgical. Indicații. SA valvulară:** dacă valvuloplastia cu balon nu a reușit să amelioreze gradientul de presiune sau dacă avem ca rezultat RA severă.

**Membrana subaortică.** Indicațiile cele mai frecvente acceptate pentru intervenția chirurgicală sunt: un gradient mai mare de 35 mm Hg și cel puțin o RA ușoară. Majoritatea centrelor acceptă debutul RA ca o indicație pentru îndepărtarea chirurgicală a membranei.

Pacienții sunt considerați cu risc scăzut și se recomandă doar o evaluare în dinamică în următoarele cazuri:

- fără sau cu urme de RA;
- gradient presional sub 30 mm Hg;
- membrana care nu este în apropiere de valva aortică (> 6 mm);
- valva aortică subțire și mobilă.

**Stenoza subaortică de tip tunel:** un gradient de 50 mm Hg sau mai mare este considerat indicație pentru o intervenție chirurgicală.

**SA supravalvulară:** intervenția chirurgicală este recomandată pentru pacienții cu SA supravalvulară atunci când există un gradient presional mai mare de 50 mm Hg, HVS severă și apariția unei noi RA.

#### **Managementul după tratamentul intervențional sau chirurgical.**

Examinarea anuală repetată este necesară pentru toți pacienții care au efectuat procedura cu balon sau intervenția chirurgicală pe valva aortică pentru a detecta dezvoltarea stenozei sau a regurgitării. La un contingent de la 10% la 30% dintre pacienți, RA semnificativă se dezvoltă după valvotomie sau dilatare cu balon.

Reapariția stenozei subaortice discrete se produce în 25-30% din cazuri după rezecția chirurgicală a membranei și până la 17 ani după procedura inițială, necesitând o monitorizare periodică îndelungată. Unii dintre acești pacienți necesită reoperare cu timpul.

După o înlocuire cu valvă mecanică protetică este necesară evaluarea coagulogramei. INR trebuie menținut între 2,5 și 3,5 pentru primele 3 luni și 2,0 până la 3,0 după această perioadă. În plus la varfarină se adaugă aspirina în doze mici (75-100 mg/zi pentru adolescenți).

După înlocuirea valvei aortice cu bioproteză și fără factori de risc, este indicată aspirina (75-100 mg/zi), dar nu varfarină. Când există factori de risc (care includ fibrilația atrială, tromboembolismul în antecedente, disfuncția VS), este indicată warfarina, iar INR se menține în diapazonul 2,0 - 3,0 (ACC/AHA, 2013).

#### **Prognostic.**

Nou-născuții cu SA critică pot dezvolta IC severă până la o stare de șoc cu debit scăzut. Chirurgia de urgență sau valvuloplastia cu balon este salvatoare. Nou-născuții care mor de stenoză aortică critică au frecvent fibroelastoză endocardică a VS. Cei care supraviețuiesc pot dezvolta semne de disfuncție musculară diastolică LV (cardiomiopatie restrictivă) și au nevoie de transplant cardiac.

La sugarii mai mari și copiii cu stenoză aortică ușoară până la moderată prognosticul este bun, deși evoluția bolii este de peste 5-10 ani. Pacienții cu gradient la valva aortică < 40-50 mm Hg sunt considerați că au o boală ușoară; cei cu gradient de 40-70 mm Hg – moderată. Acești pacienți, de obicei, răspund bine la tratament (fie chirurgie, fie valvuloplastie), deși operațiile pe valva aortică sunt deseori necesare mai târziu în copilărie sau în viața adultă, iar mulți pacienți necesită în cele din urmă înlocuirea valvei. La pacienții neoperați cu obstrucție severă moartea subită reprezintă un risc semnificativ și apare adesea în timpul exercițiului sau imediat după acesta. Stenoza aortică este una din cauzele de moarte subită la vârstă pediatrică.

Pacienții cu grad moderat până la sever de stenoză aortică nu trebuie să practice sporturi competitive active. Starea fiecărui pacient trebuie revizuită cel puțin anual și se recomandă intervenția dacă apare progresia semnelor sau simptomelor. Profilaxia împotriva endocarditei infecțioase nu mai este recomandată decât dacă a fost introdusă o valvă protetică.

Copiii mai mari și adulții cu valvă aortică bicuspidă izolată prezintă un risc crescut de a dezvolta dilatația aortei ascendente, chiar și în absența stenozei semnificative. Acest risc crește odată cu vârsta, iar rata de creștere este cea mai mare la cei cu cele mai mari rădăcini aortice. La copii, această dilatare este de obicei ușoară și rămâne stabilă peste mulți ani de observație, dar la pacienții mai în vârstă aorta poate să se dilate substanțial și progresiv. Rămâne de determinat dacă acești pacienți au o formă nedignificată de tulburare a țesutului conjunctiv (această formă de dilatare este similară cu cea observată în sindromul Marfan). Pacienții cu sindrom Turner și valvă aortică bicuspidă au un risc crescut de dilatare aortică. Deși disecția și ruptura sunt descrise ca fiind complicații ale dilatării severe a rădăcinii aortice la adulți, nu există încă date suficiente pentru a determina aceste riscuri la copii. Au fost raportate doar cazuri izolate.

## **COARCTAȚIA AORTEI**

**Prevalența.** Coarctarea aortei se întâlnește în 8-10% din toate cazurile de MCC. Este mai frecventă la băieți decât la fetițe (raport 2:1). Aproximativ 30% din pacienții cu sindrom Turner au CoA și este asociată cu bicuspidia VAo în 70% de cazuri.

**Patologia.** Localizarea obișnuită a CoA este juxtaductală, distal de artera subclavia stângă; mai rar este proximală. Cea mai frecventă anomalie asociată este valva aortică bicuspidă, care apare la 50-85% din toți pacienții cu CoA.

CoA poate apărea în cadrul altor MCC, cum ar fi transpoziția arterelor magistrale și ventriculul drept cu calea dublă de ieșire (de exemplu, anomalie Taussig-Bing). Aneurismul intracerebral este prezent la aproximativ 10% dintre pacienții cu CoA.

La sugarii simptomatici cu CoA sunt prezente alte defecțe cardiace asociate, cum ar fi hipoplazia aortică, valva aortică anormală, DSV și anomaliile valvei mitrale. La acești sugari, în timpul vieții fetale, aorta descendentă este furnizată mai ales prin fluxul ductal de la dreapta la stânga, deoarece fluxul anterograd prin arcul aortic și istmul relativ mic este redus. Odată cu închiderea ductală, fluxul aortic anterograd este redus către aorta descendentă și produce simptome clinice respective. Ocazional, sugarii fără defecte asociate pot deveni

simptomatici din cauza insuficienței VS, care rezultă dintr-o creștere bruscă a presiunii în viața postnatală timpurie.

La sugarii asimptomatici cu CoA, în timpul vieții fetale, fluxul prin aorta descendentă este asigurat atât de o cantitate normală de flux aortic anterograd prin istmul aortic, cât și de fluxul ductal normal, deoarece defectele cardiace asociate sunt rare la acești copii, cu excepția valvei aortice bicuspidale. O bună circulație colaterală se dezvoltă treptat între aorta proximală și aorta distală în timpul vieții fetale.

Prezentarea pacienților cu CoA are loc într-o distribuție bimodală: nou-născuți cu simptome clinice în primele săptămâni de viață și sugari, și copii asimptomatici. Manifestările și managementul sunt destul de diferite în aceste două grupuri, prin urmare, acestea sunt prezentate separat.

**Sugari simptomatici. Manifestări clinice.** În primele 6 săptămâni de viață pot apărea probleme cu alimentația, dispneea sau semne de ICC acută. Aproximativ 20% până la 30% din toți pacienții cu CoA dezvoltă ICC până la vârsta de 3 luni. Dacă CoA este nedetectată și netratată la un sugar

simptomatic, moartea precoce poate rezulta din ICC și insuficiența renală.

**Examinarea fizică.** Copiii cu CoA sunt palizi și prezintă diferite grade de detresă respiratorie. Sunt frecvente: oliguria sau anuria, șocul circulator general și acidemia severă. Cianoza poate fi prezentă; de exemplu, numai jumătatea inferioară a corpului este cianotică din cauza unui șunt ductal de la dreapta la stânga (în special după perfuzia de prostaglandină E1 [PGE1]).

S2 este unic și dur, este prezent S3 (ritm de galop). În 50% din cazuri, la sugari nu se determină sufluri cardiace sau poate fi prezent un suflu de eiecție în toate punctele de auscultație. Pulsul periferic poate fi slab. Tensiunea arterială diferențială poate deveni evidentă numai după îmbunătățirea funcției cardiace cu administrarea de agenți inotropi cu acțiune rapidă.

**Electrocardiograma.** La majoritatea sugarilor cu CoA, axa electrică este normală sau cu deviere spre dreapta; HVD sau bloc de ram drept al fascicului His; HVS se observă numai la copiii mai mari (figura 13).

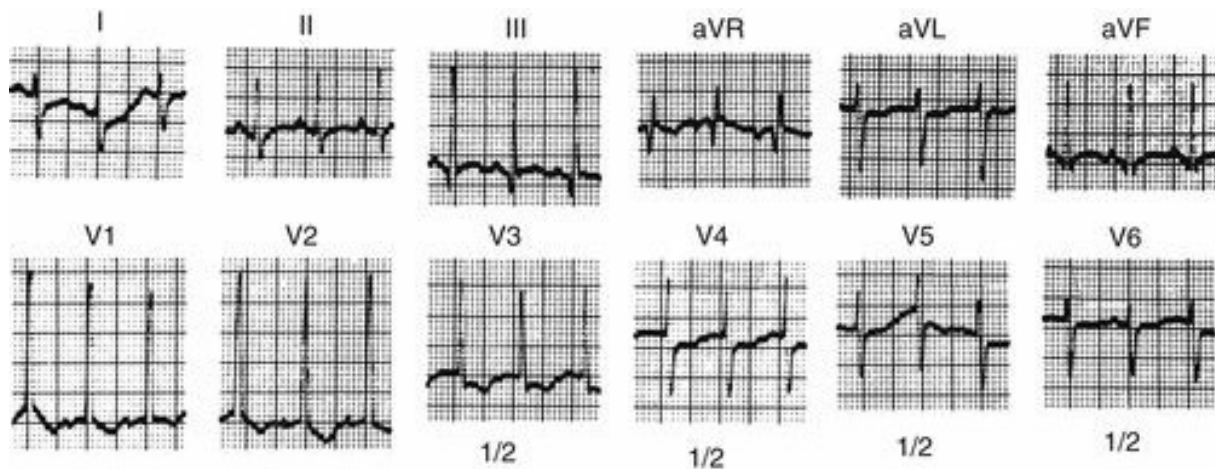


Fig. 13. ECG la un copil de 3 săptămâni cu CoAo. Este prezentă hipertrofia marcată a ventriculului drept.

**Radiografia.** De obicei sunt prezente cardiomegalia marcantă și edemul pulmonar sau congestia venoasă pulmonară.

**Ecocardiografia.** Studiile de ecocardiografie 2D și Doppler color arată locul coarctației. În vizualizare suprasternală, se observă un „raft posterior” în aspectul posterolateral al aortei descendente superioare, care este distal de artera subclavia stângă. Sunt prezente diferite grade de hipoplazie istmică. Arcul aortic transversal poate fi, de asemenea, hipoplasic. De obicei este documentată dilatarea poststenotică a aortei descendente. Valva aortică bicuspidă este frecvent prezentă. Diagnosticul ecocardiografic al CoA neonatală în prezența CAP este dificil.

**RMN, angioCT** au devenit investigații imagistice la alegere, dar câteodată necesare pentru precizări și după diagnosticul ecocardiografic al CoA.

**Cateterizarea cardiacă** nu mai este necesară pentru evaluarea anatomică. Se efectuează în principal pentru tratamentul intervențional.

**Managementul medical.** La nou-născuții simptomatici, infuzia de PGE1 ar trebui să înceapă pentru a asigura fluxul sangvin prin CAP către aorta descendentă și rinichi. Ar trebui să se înceapă acțiuni anticongestive intense cu agenți inotropi cu acțiune scurtă (de exemplu, dopamină, dobutamină), diuretice și oxigen.

Tulburările metabolice (de exemplu, acidoza și hipoglicemia) trebuie să fie recunoscute și tratate prompt. Atunci când pacientul este stabilizat, trebuie efectuată fie reparația chirurgicală, fie procedura de dilatare cu balon, deoarece îmbunătățirea cu tratament anticoagestiv este de obicei temporară.

Deși intervenția chirurgicală este tratamentul principal pentru CoA în majoritatea centrelor, angioplastia cu balon cu sau fără implantare de stent a apărut ca o alternativă mai puțin invazivă. Totuși, acest lucru este controversat. Angioplastia cu balon pare să fie asociată cu o rată mai mare de recidive decât reparația chirurgicală, iar rata complicațiilor (inclusiv lezarea arterei femurale) este mare în perioada neonatală precoce.

**Tratamentul chirurgical. Indicații.** Dacă precoce se dezvoltă ICC sau șocul cardiac, intervenția chirurgicală (rezeție extinsă cu anastomoză termino-terminală) trebuie efectuată de urgență. O perioadă scurtă de tratament medicamentos, după cum s-a descris anterior, îmbunătățește starea pacientului înainte de operație.

Dacă există un DSV mare asociat, care apare la 17-33% dintre pacienții cu CoA, se poate efectua una dintre următoarele proceduri:

- CoA și DSV pot fi tratate într-o singură intervenție chirurgicală dacă DSV nu este restrictiv. Ambele sunt efectuate printr-o sternotomie mediană.
- În cazul în care DSV este restrictiv, se efectuează doar rezeția CoA. Aproximativ 40% dintre DSV-urile restrictive se închid spontan. Dacă ICC nu poate fi administrată medicamentos, DSV este închis chirurgical în câteva zile sau săptămâni după intervenția inițială de coarctare.
- Dacă presiunea în AP rămâne ridicată după corecția CoA, poate fi efectuat bandingul AP. Ulterior, la vârsta între 6 și 24 de luni, DSV-ul este închis, iar bandingul AP este eliminat.

**Procedurile.** Rezeția extinsă și anastomoza termino-terminală sunt preferate altor opțiuni chirurgicale. Constă în rezeția segmentului de coarctare și anastomozarea aortei proximale și distal. Deoarece cea mai mare parte a CoA neonatală simptomatică este asociată cu hipoplazia istmului și ocazional cu arcul aortic, rezeția extinsă cu anastomoză T-T a fost efectuată cu o rată de recurență mai mică (< 10%).

**Mortalitatea.** Rata mortalității pentru chirurgia CoA este mai mică de 5%. Rata mortalității pentru repararea CoA și DSV în același timp este mai mică de 10%.

**Complicațiile.** Insuficiența renală postoperatorie este cea mai frecventă cauză de deces. Obstrucția sau recoarctarea are loc la 6-33% din toți pacienții, dar rata de recurență este mai mică după operație decât cea după angioplastie cu balon.

**Follow-up postoperator.** Este necesară o examinare la fiecare 6-12 luni pentru a verifica recoarctarea, mai ales atunci când este efectuată intervenția chirurgicală în primul an de viață. Medicii ar trebui să vegheze și să trateze hipertensiunea sistemică secundară.

**Sugarii și copiii asimptomatici.** Majoritatea copiilor sunt asimptomatici. Uneori, după efort fizic, copilul poate prezenta acuze de slăbiciune sau dureri în membrele inferioare.

**Examenul fizic.** Pacienții cresc și se dezvoltă normal. Pulsul la nivelul arterei femurale lipsește sau este slab perceptibil. La nivelul membrelor superioare se depistează hipertensiune arterială, iar la nivelul membrelor inferioare tensiunea sistolică este egală sau mai mică decât a membrelor superioare.

Suprasternal se poate ausculta un suflu sistolic. S2 este dedublat și accentuat în focarul valvei aortale. La apex sau la bază (sau ambele), este frecvent audibil un clic de eiecție, care poate avea originea în valva aortică bicuspidă asociată cu hipertensiunea sistemică. Parasternal pe dreapta se poate ausculta un suflu sistolic de eiecție de gradul 2-4 din 6, sau inferior pe stânga. Un suflu sistolic bine localizat este, de asemenea, auzit în zona interscapulară stângă din spate. Ocazional, un suflu diastolic precoce de RA de la valva aortică bicuspidă poate fi auzit în al treilea spațiu intercostal stâng.

**Electrocardiografia.** ECG este normală la aproximativ 20% dintre pacienți, dar poate fi prezentă devierea axei electrice spre stânga și HVS.

**Radiografia.** Indicele cardiotoracic poate fi normal sau ușor mărit. Poate fi observată dilatarea aortei ascendente. O anomalie în formă de litera E pe esofagul plin cu bariu sau un „semn 3” pe pelicule sugerează CoA.

**Ecocardiografia 2D** în vizualizarea suprasternală demonstrează o membrană discretă asemănătoare cu raftul în aspectul posterolateral al aortei descendente. Pot fi prezente MCC asociate, cum ar fi hipoplazia de istm, dilatația poststenotică și diminuarea pulsării în aorta descendentă. Valva aortică bicuspidă este frecvent prezentă.

Imagistica prin **RMN cardiac 3Dcu contrast** a devenit modalitatea imagistică la alegere. **Cateterizarea cardiacă** nu mai este necesară pentru evaluarea anatomică.

**Evoluția naturală a bolii.** Insuficiența VS, ruperea aortei, hemoragia intracraniană (adică, ruperea unui anevrism al cercului arterial al lui Willis), encefalopatia hipertensivă și bolile cardiovasculare hipertensive sunt complicații rare, depistate doar la vârsta adultă. O valvă aortică bicuspidă poate provoca stenoză sau regurgitare aortică în timp.

**Managementul medical.** Copiii cu CoA ușoară trebuie urmăriți cu regularitate pentru HTAsecundară și pentru

creșterea diferențelor de presiune între braț și picior. Cifrele reduse de TA la extremitățile inferioare pot fi cauzate de leziuni ale arterei femurale rezultate din intervenții chirurgicale anterioare.

Angioplastia cu balon pentru coarctarea nativă este controversată, deși majoritatea centrelor efectuează această tehnică pentru CoA recurentă. Unele centre continuă să utilizeze angioplastia cu balon pentru CoA nativă, dar alte centre preferă o abordare chirurgicală.

Indicațiile pentru angioplastia cu balon sunt:

- Gradientul sistolic transcater peste CoA mai mare de 20 mm Hg și anatomie adecvată, indiferent de vârsta pacienților.
- Gradientul sistolic transcater de peste 20 mm Hg cu anatomie angiografică adecvată.
- În prezența unor colaterale semnificative.
- La pacienții cu inimă univentriculară.
- La pacienții cu disfuncție semnificativă a VS.
- Poate fi ca o procedură paliativă la orice vârstă, când pacientul are disfuncție severă de VS, regurgitare mitrală severă ICC severă.

Cea mai frecventă complicație acută a angioplastiei cu balon a fost lezarea și tromboza arterei femurale, în special la copiii mici. Există posibilitatea formării de anevrism aortic cu complicații tardive grave.

**Managementul chirurgical. Indicații.** Îngustarea semnificativă a aortei cu un gradient de presiune mai mare de 20-30 mm Hg este considerată o indicație pentru intervenția chirurgicală la copiii asimptomatici.

Reducerea diametrului aortic cu 50% la nivelul CoA în prezența unui gradient de presiune mai mare de 20-30 mm Hg este considerată o indicație absolută pentru intervenția chirurgicală. Dimensiunea segmentului de coarctare poate fi determinată printr-un studiu ecocardiografic, iar RMN-ul poate fi o alegere mai bună pentru copiii mai mari și adolescenți.

În cazul copiilor cu CoA ușoară (<20 mm Hg gradient) poate fi indicată pentru intervenție chirurgicală, dacă gradientul crește în timpul efortului fizic.

Vârsta preferată pentru operație variază de la un centru la altul; unele centre preferă vârsta de 2-3 ani, iar altele preferă vârsta de 4-5 ani. O incidență mai mică a hipertensiunii arteriale se remarcă la pacienții care au avut corecția CoA înainte de vârsta de 1 an. Cu toate acestea, chirurgia timpurie (adică, înainte de vârsta de 1 an) pare să crească șansa de recuperare. Copiii mai mari sunt operați la scurt timp după stabilirea diagnosticului.

**Proceduri.** Printr-o incizie toracotomică stângă, rezecția extinsă a segmentului de coarctare și anastomoza T-T este procedura de alegere pentru CoA discretă la copii.

**Mortalitatea.** Rata mortalității este mai mică de 1% la copiii mai mari.

**Complicațiile.** Ischemia măduvei care produce paraplegie se poate dezvolta după strângerea aortei în timpul intervenției chirurgicale, ceea ce este probabil legat de circulația colaterală limitată. Aceasta se dezvoltă în 0,4% din cazuri. Hipertensiunea arterială recidivantă poate apărea în perioada postoperatorie imediată ca urmare a unei activități simpatice crescute (cu un nivel ridicat de norepinefrină). Alte complicații rare pot include leziuni recurente ale nervului laringian, chilotorax, sângerare și infecție.

Arterita mezenterică postoperatorie poate fi asociată cu hipertensiune acută și dureri abdominale în perioada postoperatorie imediată. Durerea variază în severitate și poate apărea împreună cu anorexie, greață, vărsături, leucocitoză, hemoragie intestinală, necroză intestinală și obstrucție a intestinului subțire. Tratamentul - medicamente antihipertensive (de exemplu, nitroprusidă, esmolol, captopril) și decompresie intestinală; explorarea chirurgicală este rareori necesară pentru obstrucția intestinală sau infarct.

**Follow-up postoperator.** În copilărie, examenul anual ar trebui să acorde atenție următoarelor aspecte:

- Diferențele de tensiune arterială la nivelul brațului și piciorului, ceea ce sugerează recoartarea. Se estimează posibilitatea afectării arterei femurale din procedurile anterioare.
- Anomalile asociate, cum ar fi valva aortică bicuspidă sau valvulopatia mitrală.
- Disfuncția miocardică persistentă care a fost prezentă înainte de operație.
- Stenoza subaortică poate progresa după intervenția inițială.
- Urmărirea pe tot parcursul vieții este indicată din cauza complicațiilor legate de CoA și asocierii frecvente a valvei aortice bicuspidă.
- Hipertensiunea arterială sistemică este frecventă la adulți și poate predispuce anevrisme cerebrale la acești pacienți și dezvoltarea unui accident vascular cerebral. Hipertensiunea arterială trebuie să fie tratată cu beta-blocante.
- Formarea anevrismului și probabilitatea disecției și a rupturii. Angiografia prin rezonanță magnetică sau imagistica prin tomografie computerizată (CT) este mai bună decât studiile ecocardiografice, efectuate posibil o dată la 2-5 ani.
- Toți pacienții cu valvă aortică bicuspidă trebuie monitorizați regulat, deoarece unii dintre acești pacienți pot necesita protezarea valvei aortice.

**Prognostic în cazul CoA.**

Deși restenoza la pacienții mai în vârstă după rezecția coarctăției de aortă este rară, un număr semnificativ de sugari operați înainte de vârsta 1 an necesită reevaluare în dinamică.

Toți pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dezvoltarea recoarctării și a anevrismului aortic anastomotic. În caz de recuperare, procedura de alegere este angioplastia cu balon. La acești pacienți, țesutul cicatricial din intervențiile chirurgicale anterioare poate face mai dificilă reoperarea, iar angioplastia cu balon este mai sigură datorită incidenței mai mici a formării de anevrism. Ameliorarea obstrucției cu această tehnică este de obicei excelentă. De obicei, stenturile intravasculare sunt utilizate în special la adolescenți și adulții tineri, cu rezultate în general excelente.

Corecția coarctăției de aortă în a doua decadă de viață poate fi asociată cu o incidență mai mare a bolilor cardiovasculare premature, chiar și în absența anomaliilor cardiace reziduale. Instalarea precoce a hipertensiunii arteriale cronice la adulți poate apărea chiar și la pacienții operați la timp.

Anomaliile valvei aortice sunt prezente la majoritatea pacienților. Valvele aortice bicuspidă sunt comune, dar nu produc în general semne clinice decât dacă stenoza/insuficiența este semnificativă. Asocierea unui CAP și coarctăția aortei este, de asemenea, frecventă. DSV-urile și DSA-urile pot fi suspectate în prezența semnelor unui șunt de la stânga la dreapta. De asemenea, ocazional sunt observate anomalii ale valvelor mitrale, la fel și stenoza aortică subvalvulară.

Rareori pot apărea leziuni neurologice severe sau poate surveni decesul din cauza bolilor cerebrovasculare asociate. Hemoragia subarahnoidiană sau intracerebrală poate rezulta din ruperea anevrismelor congenitale din cercul Willis, ruperea altor vase cu țesut elastic și medial defect sau ruptura vaselor normale; aceste accidente sunt secundare hipertensiunii. Copiii cu sindrom PHACE (anomalii ale fosei cerebrale posterioare, hemangioame faciale, anomalii arteriale, anomalii

cardiace și coarctăție de aortă, sindrom de anomalii oculare) pot avea accidente vasculare cerebrale. Anomaliile arterelor subclavii pot include implicarea arterei subclavia stângă în zona coarctării, stenoza orificiului arterei subclavia stângă și originea anomală a arterei subclavia dreapta.

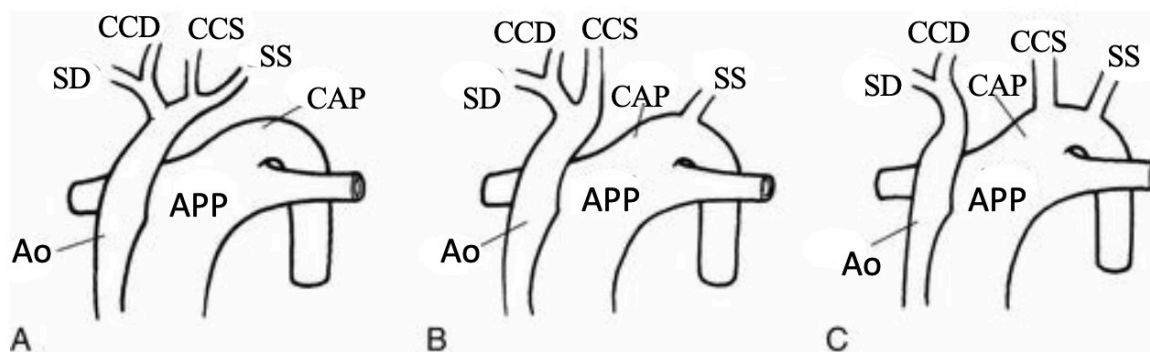
Netratați, marea majoritate a pacienților cu CoA vor deceda între 20 și 40 de ani. Complicațiile grave sunt legate de hipertensiunea sistemică, care poate duce la boala coronariană prematură, insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă sau hemoragie intracraniană. Insuficiența cardiacă poate fi agravată prin anomalii asociate. Endocardita infecțioasă sau endarterita este o complicație semnificativă la adulți. Se pot dezvolta anevrisme ale aortei descendente sau ale vaselor colaterale extinse.

## ARCUL AORTIC ÎNTRERUPT (AAOÎ)

**Prevalența.** Arcul aortic întrerupt se înregistrează la circa 1% din toți sugarii bolnavi critici care suferă de MCC.

**Patogenia.** Aceasta este o formă extremă de CoA, în care arcul aortic este atretic sau un segment al arcului este absent. În funcție de localizarea întreruperii, defectul este împărțit în următoarele trei tipuri (figura 14):

- Tipul A: Întreruperea este distală de artera subclaviană stângă (apare în 30% din cazuri).
- Tipul B: Întreruperea este între artera carotidă stângă și artera subclavia stângă (apare în 43% din cazuri). Este comună o arteră subclavia dreaptă aberantă. Sindromul DiGeorge este raportat la aproximativ 50% dintre pacienții cu tipul B.
- Tipul C: Întreruperea este între arterele carotide inominale și stângi (apare în 17% din cazuri).



**Fig. 14.** Trei tipuri de întreruperi ale arcului aortic. A – tipul A; B – tipul B; C – tipul C. AO – aortă; CCS – artera carotidă comună stângă; SS – artera subclavia stângă; APP – artera pulmonară principală; CAP – canal arterial permeabil; CCD – artera carotidă comună dreaptă; SD – artera subclavia dreaptă.

Arcul aortic întrerupt este de obicei asociat cu CAP și DSV (care apare în > 90% din cazuri). O valvă aortică

bicuspidă apare în 60% din toate cazurile. Adesea există o deformare a valvei mitrale (10% din cazuri), truncus arteriosus

persistent (10% din cazuri) sau stenoză subaortică (20% din cazuri). Sindromul DiGeorge apare la cel puțin 15% dintre acești pacienți.

**Manifestările clinice.** În primele zile de viață apar tulburări respiratorii, grade variabile de cianoză, puls periferic slab și semne de ICC.

**Radiografia toracică** prezintă cardiomegalie, creșterea vascularizării pulmonare și congestie venoasă pulmonară până la edem pulmonar. Mediastinul superior poate fi îngust din cauza absenței timusului, așa cum se întâlnește în mod obișnuit în sindromul DiGeorge.

ECG poate prezenta HVD în cazuri necomplicate.

**Ecocardiografia** este utilă în diagnosticul întreruperii arcului aortic și defectelor asociate. **CT cardiac și RMN** sunt utilizate mai frecvent decât angiografia pentru a clarifica anatomia înainte de operație.

**Managementul.** Tratamentul medicamentos constă în perfuzie cu PGE1 (de preferință inițiat înainte de vârsta de 4 zile) cu intubație și administrare de oxigen. Dacă AAOI este asociat cu alte anomalii complexe, se aplică doar proceduri paliative, cum ar fi: banding al AP și corecția întreruperii arcului aortei. Plastia DSV-ului și a altor anomalii cardiace trebuie făcută ulterior. Pentru a repara întreruperea, poate fi utilizată o anastomoză primară (grefă vasculară Dacron sau homogrefă venoasă).

## MCC CIANOGENE TETRALOGIA FALLOT

Tetralogia Fallot este MCC conotruncală și include 4 componente:

- obstrucția în tractul de ieșire a ventriculului drept (stenoză pulmonară: infundibulară (50%), valvulară (25%), supravalvulară sau asociate (25%));
- defect de sept ventricular;
- dextropoziția aortei;
- hipertrofia ventriculului drept.

### Fiziopatologia

**Stenoza pulmonară** are loc de obicei atât la nivelul infundibulului ventricular drept (zona subpulmonară), cât și la nivelul valvei pulmonare. Trunchiul pulmonar poate fi hipoplazic sau poate avea diferite grade de stenozare. Obstrucția completă a fluxului sangvin spre artera pulmonară (tetralogie cu atrezia valvei pulmonare) este o formă extremă de tetralogie Fallot.

Inelul valvei pulmonare poate varia de la o dimensiune aproape normală până la sever hipoplazic. Valva în sine este adesea bicuspidă sau funcțional bicuspidă și poate fi singurul loc de stenozare. Mai des, mușchiul subpulmonic

sau infundibular, cunoscut sub denumirea de crista supra-ventriculară, este hipertrofic, ceea ce contribuie la stenoza subvalvară. Atunci când tractul de ieșire a ventriculului drept (TEVD) este complet obstruat (atrezie pulmonară), anatomia ramurilor arterelor pulmonare este extrem de variabilă. Uneori la nivelul valvei arterei pulmonare este o membrană fibroasă imperforată ce nu permite trecerea fluxului sangvin prin trunchiul pulmonar, uneori trunchiul pulmonar poate fi moderat sau sever hipoplazic, dar totuși furnizează o parte de sânge spre pulmoni; sau întregul segment principal al arterei pulmonare poate fi absent. Uneori ramurile arterei pulmonare sunt discontinue. Fluxul de sânge spre pulmoni poate fi asigurat prin canalul arterial permeabil sau prin colaterale aortopulmonare majore (MAPCA) provenite din aorta ascendentă și/sau descendentă.

**Defectul de sept ventricular** este de obicei nerestrictiv și mare, aflându-se chiar sub cuspele posterioară și dreaptă ale valvei aortice. DSV poate să fie localizat în porțiunea de intrare a septului ventricular (defect de sept de tip atrioventricular). De obicei este menținută o continuitate fibroasă normală a valvelor mitrală și aortică. Dacă această continuitate lipsește, este o variantă de ventricul drept cu cale dublă de ieșire (VDCDI).

**Arcul aortic** de tip drept este prezent în 20% din cazuri, iar rădăcina aortică este de obicei mare și își are originea la nivelul DSV, astfel aorta se alimentează cu sânge din ambele ventricule. Dacă aorta își are originea în ventriculul drept mai mult de 50%, acest defect poate fi clasificat ca o formă de VDCDI; cu toate acestea, dinamica circulatorie și metoda de corecție chirurgicală sunt aceleași ca în cazul tetralogiei Fallot. Întoarcerea venoasă sistemică în atriumul drept și ventriculul drept este normală. Când ventriculul drept se contractă în prezența stenozei pulmonare severe, sângele este pompat prin DSV în aortă, drept consecință apare o desaturare arterială persistentă și cianoză, severitatea acestora fiind dependentă de gradul de stenozare pulmonară. Fluxul de sânge pulmonar, atunci când este restricționat sever de obstrucția în tractul de eiecție a ventriculului drept, poate fi corijat anatomic de persistența canalului arterial. Presiunile sistolice și diastolice maxime în fiecare ventricul sunt similare și la nivel sistemic. Un gradient de presiune mare apare pe tractul de eiecție al ventriculului drept obstrucționat, iar presiunea arterei pulmonare este normală sau mai mică decât cea normală. Gradul de obstrucție la nivelul tractului de eiecție a ventriculului drept determină momentul debutului simptomelor, severitatea cianozei și gradul de hipertrofie ventriculară dreaptă. Atunci când obstrucția în TEVD este ușoară până la moderată și este prezent un debit echilibrat în DSV, este posibil ca pacientul să nu fie cianotic (tetralogia acianotică sau

„roză”). Când obstrucția este severă, cianoza va fi prezentă de la naștere și se va agrava atunci când canalul arterial permeabil începe să se închidă.

#### Tabloul clinic

Copiii cu obstrucție ușoară a TEVD inițial pot avea simptome de insuficiență cardiacă determinată de un șunt la nivel ventricular de la stânga la dreapta. La acești pacienți, cianoza nu este prezentă la naștere; dar odată cu creșterea hipertrofiei infundibulului VD, pe măsură ce pacientul crește, cianoza apare mai târziu în primele câteva luni de viață. În schimb, la sugarii cu grade severe de obstrucție TEVD se observă imediat cianoza neonatală. La acești sugari, fluxul sangvin pulmonar poate depinde parțial sau aproape total de fluxul prin CAP. Când ductul începe să se închidă în primele câteva ore sau zile de viață, pot apărea cianoza severă și colapsul circulator. Toate gradele de variație există între aceste 2 extreme clinice. Copiii mai mari, cu cianoză de lungă durată, care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale, pot avea pielea albastră-întunecată, sclere cenușii cu vase de sânge îngroșate, precum și degete hipocratice. Copiii mai mari cu tetralogie necorectată prezintă dispnee la efort. Ei se pot juca activ o perioadă scurtă de timp și apoi se așază sau se culcă. Este caracteristică ocuparea unei poziții ghemuite pentru ameliorarea dispneei cauzate de efortul fizic; copilul este de obicei capabil să reia activitatea fizică după câteva minute de ghemuit. Aceste manifestări clinice apar cel mai des la pacienții cu cianoză semnificativă în repaus.

**Crizele hipoxice** apar în primul an de viață. Bebelușul devine hiperpneic și neliniștit, cianoza crește cu respirațiile dificile și apar sincope. Cel mai frecvent apar matinal sau în timpul plânsului intens. Dispariția temporară sau o scădere a intensității murmurului sistolic este obișnuită, deoarece fluxul spre TEVD se diminuează în timpul crizei hipoxice. Crizele pot dura de la câteva minute până la câteva ore. Episoadele scurte sunt urmate de slăbiciune generalizată și somn. Crizele hipoxice severe pot progresa spre inconștiență și, ocazional, până la convulsii sau hemipareză. Debutul crizelor este de obicei spontan și imprevizibil. Ele sunt asociate cu reducerea fluxului de sânge pulmonar deja compromis, care, atunci când este prelungit, duce la hipoxie sistemică severă și acidoză metabolică. Bebelușii care sunt doar ușor cianotici în repaus pot fi mai predispuși spre dezvoltarea crizelor hipoxice, deoarece nu au dobândit mecanisme homeostatice pentru a tolera scăderea rapidă a saturației de oxihemoglobină arterială ( $\text{SaO}_2$ ), cum ar fi policitemia. În funcție de frecvența și severitatea atacurilor hipercianotice, este necesar de a efectua următoarele proceduri terapeutice:

- plasarea copilului pe abdomen în poziție genopectorală;

- administrarea de oxigen (deși creșterea oxigenului inspirat nu va inversa cianoza cauzată de șuntul intracardiac);
- injectarea morfinei subcutanat până la 0,2 mg/kg.

Calmarea și menținerea sugarului într-o poziție genopectorală poate preîntâmpina progresia unei crize hipoxice. Deoarece acidoza metabolică se dezvoltă atunci când  $\text{PaO}_2$  este  $< 40$  mm Hg, corectarea rapidă (în câteva minute) cu administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu este necesară dacă criza hipoxică este severă și copilul nu răspunde la terapia de mai sus. Recuperarea este de obicei rapidă odată ce pH-ul revine la normal. Este necesară monitorizarea în dinamică a PH-ului sangvin, pentru a preîntâmpina reapariția rapidă a acidozei. În cazul în care terapia aplicată nu a avut rezultatul scontat, este necesară intubația și sedarea. Medicamentele care cresc rezistența vasculară sistemică, cum ar fi fenilefrina administrată intravenos, pot îmbunătăți fluxul pulmonar, reduc șuntul de la dreapta la stânga și pot îmbunătăți simptomele. De asemenea, se administrează intravenos  $\beta$ -adrenoblocante (propranolol 0,1 mg/kg, administrat lent, până la maxim 0,2 mg/kg).

**Examenul obiectiv.** La pacienții cu tetralogie Fallot severă netratată, creșterea, dezvoltarea și pubertatea pot fi întârziate, în special atunci când  $\text{SaO}_2$  cronic este sub 70%. Pulsul este de obicei normal, la fel ca și presiunea venoasă și cea arterială. Hemitoraxul stâng se poate plasa anterior din cauza HVD de lungă durată. Palpator parasternal pe stânga în spațiile intercostale 3-4 poate fi perceput un frează sistolic. Auscultativ se determină suflu sistolic intens și dur cu maximă intensitate parasternal pe stânga și propagare în toate punctele de auscultație și spate. Uneori poate fi prezent și suflul holosistolic pe marginea sternală inferioară, fiind precedat de un clic (cauzat de turbulențe prin TEVD). Acesta tinde să devină mai intens pe măsură ce severitatea stenozei pulmonare crește de la ușoară la moderată; cu toate acestea, poate deveni mai puțin intens în timpul crizei hipoxice. Zgomotul (S2) la nivelul arterei pulmonare este unic, deoarece scade componentul valvular al valvei pulmonare stenozate. În caz de colaterale majore (MAPCA) poate fi auscultat un suflu continuu (sistolo-diastolic).

#### Diagnosticul

**Radiografia cutiei toracice** în incidență anteroposterioară are o bază îngustă, concavitatea marginii inimii stângi în zona ocupată de obicei de artera pulmonară și dimensiunea generală normală a inimii. Ventriculul drept hipertrofiat face ca umbra apicală rotunjită să fie ridicată, astfel încât să fie situată mai sus deasupra diafragmei decât în mod normal și îndreptată orizontal spre pereții toracic stâng. Silueta cardiacă a fost asemănată cu cea a unei ghete („coeur en sabot”). Zonele parahilare și câmpurile pulmonare sunt relativ clare



din cauza diminuării fluxului de sânge pulmonar și/sau mărimii mici a arterelor pulmonare. Aorta este de obicei mare și în aproximativ 20% dintre cazuri este plasată pe dreapta.

**Electrocardiograma (ECG)** – se estimează devierea axei electrice spre dreapta și semne de HVD. Unda R înaltă în derivațiile precordiale drepte toracale (V1, V2) sau un model RSR'. În unele cazuri, singurul semn al HVD poate fi inițial o undă T pozitivă în derivațiile V1-V3. Unda P poate fi înaltă și maximă, ceea ce sugerează o mărire atrială dreaptă.

**Ecocardiografia bidimensională (2D) cu Doppler** stabilește diagnosticul și oferă informații despre originea aortei la nivelul septului interventricular și dextrapozitia arcului aortic, gradul obstrucției în TEVD, dimensiunea inelului valvei pulmonare, ramurile principale ale trunchiului pulmonar. Ecocardiograma este, de asemenea, utilă pentru a determina dacă CAP este funcțional. La pacienții cu atrezie pulmonară este necesară cateterizarea, pentru a estima sursa de alimentare cu sânge și dimensiunea fiecărui segment vascular pulmonar. Cateterismul cardiac demonstrează o presiune sistolică în ventriculul drept egală cu presiunea sistemică, deoarece ventriculul drept este conectat direct la aorta suprapusă. Presiunea arterială pulmonară este de obicei mai mică decât în mod normal (5-10 mm Hg). Nivelul SaO<sub>2</sub> depinde de mărimea șuntului de la dreapta la stânga; în „TF roz”, SaO<sub>2</sub> sistemic poate fi normal, în timp ce la un pacient moderat cianotic în repaus, acesta este de obicei de 75-85%. Ventriculografia selectivă dreaptă va demonstra toate caracteristicile anatomice. Mediul de contrast evidențiază ventriculul drept puternic trabeculat. Stenoza infundibulară variază în lungime, lățime, contur și distensibilitate. Valva pulmonară este de obicei îngroșată, iar inelul poate fi mic. La pacienții cu tetralogie și atrezie pulmonară este necesar de a efectua AngioCT cardiac pentru a evalua anatomia arterelor pulmonare și colaterale majore (MAPCA) și pentru a obține informații complete și exacte cu privire la mărimea și distribuția periferică a arterelor pulmonare principale și a oricăror vase colaterale (MAPCA). Aortografia sau arteriografia coronariană conturează cursul arterelor coronare. La 5-10% dintre pacienții cu tetralogie Fallot pot fi prezente anomalii coronariene, cel mai adesea o arteră coronariană aberantă care traversează TEVD; această arteră nu trebuie tăiată în timpul corecției chirurgicale.

### Complicații

**Trombozele cerebrale** apar de obicei în venele cerebrale sau sinusurile durale, ocazional, în arterele cerebrale sunt sechele de policitemie extremă și deshidratare. Trombozele apar cel mai des la pacienții mai mici de 2 ani. Acești pacienți pot avea anemie ferodeficitară, frecvent cu niveluri de hemoglobină și hematocrit în interval normal (dar prea scăzut

pentru bolile de inimă cianotice). Terapia constă în hidratare adecvată și măsuri de susținere. Flebotomia și înlocuirea volumului cu albumină sau soluție salină sunt indicate pacienților extrem de policitemici care sunt simptomatici.

**Abcesul cerebral** este mai puțin frecvent decât evenimentele cerebrovasculare și extrem de rar în zilele noastre. Pacienții cu abces cerebral sunt de obicei mai mari de 2 ani. Debutul bolii este adesea insidios, cu subfebrilitate și/sau tulburări de comportament. Unii pacienți au un debut acut al simptomelor, care se pot dezvolta după un istoric recent de dureri de cap, greață și vărsături. Pot apărea convulsii; semnele neurologice localizate depind de situsul și mărimea abscesului și de prezența presiunii intracraniene crescute. CT sau RMN confirmă diagnosticul. Terapia cu antibiotice poate ajuta la menținerea localizată a infecției, dar de obicei este necesară drenarea chirurgicală a abscesului.

**Endocardita infecțioasă** poate apărea în infundibulul ventriculului drept sau pe valva pulmonară, aortică sau mai rar tricupidă. Endocardita poate complica șunturile paliative sau, la pacienții cu intervenție chirurgicală corectivă, orice stenoza pulmonară reziduală și plastie de DSV.

**Insuficiența cardiacă** nu este o caracteristică obișnuită la pacienții cu tetralogie Fallot, cu excepția sugariilor cu tetralogie Fallot „roză” sau acianotică. Pe măsură ce gradul de obstrucție pulmonară se înrăutățește odată cu vârsta, simptomele insuficienței cardiace se rezolvă și, în cele din urmă, pacientul prezintă cianoză, de obicei, la vârsta de 4-6 luni, cu apariția crizelor hipoxice.

### Tratamentul

Tratamentul tetralogiei Fallot depinde de severitatea obstrucției TEVD. Sugarii cu tetralogie Fallot severă necesită tratament medical urgent și intervenție chirurgicală în perioada neonatală. Terapia are ca scop asigurarea unei creșteri imediate a fluxului sangvin pulmonar pentru a preveni continuarea hipoxiei severe. Hipoxia prelungită și severă poate duce la șoc, insuficiență respiratorie și acidoză și reduce semnificativ șansele de supraviețuire.

Nou-născuții cu obstrucție marcată de TEVD se pot agrava rapid, deoarece, pe măsură ce canalul arterial se închide, fluxul de sânge pulmonar în continuare este compromis. Administrarea i/v de prostaglandină E1 (PGE1; 0,01-0,20 μg/kg/min.), un relaxant puternic și specific al mușchiului neted ductal, determină dilatarea canalului arterial și asigură vascularizarea pulmonară adecvată până la corecția chirurgicală. Acest agent trebuie administrat intravenos de îndată ce este suspectată clinic o MCC cianotică și continuat în perioada preoperatorie și în timpul cateterismului cardiac. Deoarece prostaglandina E1 poate provoca apnee, este necesară estimarea necesității de intubare. Sugarii cu obstrucție TEVD mai

puțin severă, care sunt stabili și așteaptă intervenția chirurgicală, necesită o supraveghere atentă în dinamică. Pacienții acianotici pot progresa destul de rapid cu apariția crizelor hipoxice. Prevenirea sau tratarea promptă a deshidratării este importantă pentru a evita hemoconcentrarea și eventualele episoade trombotice. În trecut, propranololul oral (0,5-1 mg/kg la fiecare 6 ore) a fost utilizat pentru a scădea frecvența și severitatea crizelor hipoxice, dar cu rezultatele chirurgicale excelente disponibile este indicat tratamentul chirurgical, de obicei înainte de începerea crizelor hipoxice. Sugarii cu simptome și cianoză severă în primul an de viață au de obicei o obstrucție marcată a TEVD. Două opțiuni sunt disponibile la acești sugari. Prima opțiune este operația corectivă a inimii deschise efectuată la începutul copilăriei și chiar în perioada nou-născutului la sugari critici. În prezent, această abordare are o largă acceptare cu rezultate excelente pe termen scurt și lung și a înlocuit manevrele paliative pentru majoritatea cazurilor. Reparația totală timpurie are următorul avantaj teoretic – corectarea fiziologică timpurie permite creșterea îmbunătățită a arterelor pulmonare ale ramurii. La sugarii cu cianoză mai puțin severă, care pot fi menținuți cu o creștere bună și cu absență de crize hipoxice, reparația primară se efectuează electiv la vârsta de 4-6 luni. Terapia chirurgicală corectivă constă în ameliorarea obstrucției TEVD prin rezectarea fasciculelor musculare obstructive și prin plastia DSV. Dacă valva pulmonară este stenotică, așa cum este de obicei, se efectuează o valvulotomie. Dacă inelul valvei pulmonare este prea mic sau cuspele sunt extrem de îngroșate, se poate efectua o valvectomie, anularea valvei pulmonare se deschide și se plasează un plasture transanular pe inelul valvei pulmonare. Riscul chirurgical de corecție totală în centrele majore este < 5%.

O ventriculotomie corectă a fost odată abordarea standard; o abordare transatrial-transpulmonară este efectuată de rutină pentru a reduce riscurile pe termen lung ale unei ventriculotomii mari drepte. În trecut, chirurgii au plasat plasturi mari transanulari cu scopul de a elimina orice posibilitate de stenoză pulmonară reziduală, chiar dacă acestea au dus la insuficiență pulmonară cu deschidere largă.

În prezent, chirurgii apelează la utilizarea de plasturi mai mici și acceptă mai mult gradientii TEVD mici, dacă gradul de insuficiență a valvei poate fi redus la minimum. Care dintre aceste 2 abordări vor avea cele mai bune rezultate pe termen lung este încă o întrebare deschisă. A doua opțiune, mai frecventă în anii precedenți, este un șunt paliativ de arteră sistemico-pulmonară (Blalock-Taussig), efectuat pentru a crește fluxul de sânge din artera pulmonară. Motivul pentru această intervenție chirurgicală, anterior singura opțiune pentru acești pacienți, este creșterea fluxului sangvin pulmonar

pentru a reduce cantitatea de hipoxie și a îmbunătăți creșterea arterelor pulmonare ale ramurilor. Șuntul Blalock-Taussig modificat este în prezent cea mai obișnuită procedură de șunt aortopulmonară și constă dintr-o conductă Gore-Tex anastomozată o parte și alta din artera subclaviană până la ramura homolaterală a arterei pulmonare. Uneori, șuntul este adus direct de la aorta ascendentă la trunchiul arterei pulmonare; în acest caz se numește șunt central. Complicațiile postoperatorii după un șunt Blalock-Taussig includ chilotorax, paralizie diafragmatică și sindrom Horner. Supraîncărcarea pulmonară postoperatorie care duce la simptome de insuficiență cardiacă poate fi cauzată de un șunt prea mare. Problemele vasculare, altele decât scăderea pulsului radial și discrepanța ocazională de lungime a brațului, sunt rareori observate în extremitatea superioară furnizată de artera subclaviană utilizată pentru anastomoză. După o procedură paliativă, cianoza se diminuează. Dezvoltarea unui murmur continuu asupra câmpurilor pulmonare după operație indică o anastomoză funcțională. Un murmur continuu nu poate fi auzit decât după câteva zile de la operație. Durata perioadei asimptomatice este variabilă. Pe măsură ce copilul crește, este nevoie de mai mult flux de sânge pulmonar, iar șuntul devine în cele din urmă inadecvat. Atunci când se dezvoltă rapid cianoza, trebuie suspectată tromboza șuntului, necesitând deseori o intervenție chirurgicală de urgență. Șunturile Blalock-Taussig sunt rezervate de obicei pacienților cu comorbidități, cum ar fi alte anomalii congenitale majore sau prematuritate, ceea ce ar face din corecția radicală o opțiune cu risc mai mare. Cu toate acestea, mulți chirurghi recomandă în continuare corecția radicală în aceste situații, fiind de preferat riscurilor combinate ale unei proceduri etapizate, iar reparațiile de succes s-au făcut chiar și la sugarii mici prematuri.

#### **Prognosticul**

După o corecție totală reușită, pacienții sunt în general asimptomatici și sunt capabili să ducă o viață fără restricții.

Complicațiile postoperatorii precoce includ insuficiența VD, blocul atrioventricular tranzitor, DSV rezidual cu șunturi de la stânga la dreapta și infarctul miocardic din cauza rezecției unei artere coronare aberante în timpul corecției chirurgicale. Complicațiile tardive pot fi: insuficiențe valvulare pulmonare izolate, induse chirurgical sau persistența acestora postoperator, care sunt ușor tolerate în copilărie și adolescența timpurie. Pacienții cu insuficiență a valvei pulmonare mai severe sau de lungă durată pot avea, de asemenea, grade severe de dilatare a VD și pot dezvolta insuficiență tricuspidiană pe măsură ce inelul valvei tricuspide se dilată. Acești pacienți vor dezvolta un murmur holosistolic la marginea sternală inferioară stângă. Pacienții cu un gradient rezidual moderat până la sever (stenoză) de-a lungul TEVD necesită, de obicei,

reoperație, dar, în general, gradele mai ușoare de obstrucție reziduală nu necesită reintervenție. Urmărirea pacienților la 5-20 de ani după operație indică faptul că îmbunătățirea marcată a simptomelor este în general menținută. Cu toate acestea, pacienții asimptomatici au o capacitate de exercițiu mai mică decât în mod normal. Este necesară supravegherea în dinamică a acestor pacienți prin examene EcoCG și RMN cardiac pentru evaluarea gradului de dilatare a VD cu disfuncția de VD și cuantificarea gradului de regurgitare a valvei pulmonare și tricuspide.

Alte complicații precoce și tardive în corecția TF sunt tulburările de conducere. Nodul atrioventricular și căile de conducere sunt în apropierea DSV și pot fi lezate în timpul operației; cu toate acestea, blocul atrioventricular total după corecția TF este rar. Când este prezent, trebuie tratat prin implantarea unui stimulator cardiac permanent. În schimb, blocul de ramură dreaptă este destul de comun postoperator. Mulți copii dezvoltă extrasistolie ventriculară după corecția tetralogiei Fallot. Aceste bătăi, dacă sunt izolate și rare, pot fi benigne, dar prezintă o îngrijorare deosebită la pacienții cu tulburări hemodinamice reziduale. Aproximativ 10% dintre pacienții cu tetralogie operată prezintă riscul de aritmii ventriculare pe parcursul vieții, iar în 30% din cazuri prezintă riscul de aritmii atriale pe măsură ce ajung la vârsta adultă. Studiile de monitorizare electrocardiografică de lungă durată, cum ar fi Holter (24-48 ore), ar trebui să fie efectuate în mod regulat pentru depistarea episoadelor oculte de tahicardie ventriculară. De asemenea, sunt utile testele cu efort fizic pentru provocarea aritmiilor cardiace care nu sunt aparente în repaus. În prezența aritmiilor ventriculare complexe sau a tulburărilor hemodinamice reziduale severe este necesară terapia antiaritmică profilactică sau implantarea unui defibrilator.

## ATREZIA PULMONARĂ CU SEPT VENTRICULAR INTACT

### Fiziopatologie

În atrezia pulmonară cu un sept ventricular intact, cuspele valvei pulmonare sunt complet fuzionate pentru a forma o membrană, iar TEVD este atretic. Deoarece nu este prezent DSV, sângele care intră în ventriculul drept va regurgita prin valva tricuspida în atriul drept, ceea ce va determina creșterea presiunii în atriul drept și sângele prin foramen ovale va șunta în atriul stâng, unde se amestecă cu sângele venos pulmonar și intră în ventriculul stâng de unde este pompat în aortă. La un nou-născut cu atrezie pulmonară, singura sursă de flux de sânge pulmonar este asigurată prin CAP. Ventriculul drept și valva tricuspida sunt de obicei hipoplastice, deși gradul de hipoplazie variază considerabil. Pacienții cu atrezie pulmonară

și sept ventricular intact pot avea colaterale sinusoidale coronare în peretele VD care comunică direct cu circulația coronariană. Presiunea ridicată a VD determină ca sângele desaturat să curgă retrograd prin colateralele sinusoidale în arterele coronare. Uneori există, de asemenea, stenoze ale arterelor coronare proximale, în care intră sinusoidalele, astfel încât fluxul coronar distal depinde de fluxul din ventriculul drept (cunoscut sub numele de circulația coronariană dependentă de ventriculul drept). Prognosticul la pacienții cu aceste sinusoidale și stenoză proximală a arterelor coronare este mai rezervat decât la pacienții fără colaterale sinusoidale sau cu colaterale sinusoidale fără stenoze coronare. Rareori, artera coronariană proximală poate lipsi total.

**Manifestări clinice.** Pe măsură ce CAP se închide în primele zile de viață, sugarii cu atrezie pulmonară și un sept ventricular intact devin marcanți cianotici, deoarece singura lor sursă de flux sangvin pulmonar este eliminată. Netratați, majoritatea pacienților mor în prima săptămână a vieții. Examinarea fizică relevă cianoză severă și detresă respiratorie. Zgomotul 2 la baza cordului, reprezentând doar închiderea aortică, este unic și tare. Adesea, auscultator nu este audibil niciun suflu; uneori se poate auzi un suflu sistolic sau continuu secundar fluxului sangvin ductal. Uneori, dacă există o regurgitare tricuspida semnificativă, poate fi prezent un suflu holosistolic rugos la marginea sternală inferioară stângă.

### Diagnostic.

**ECG** – axa electrică este între 0 și +90 grade, iar gradul de deplasare spre stânga reflectă gradul de hipoplazie a VD. Undele P înalte și ascuțite indică o mărire atrială dreaptă. Voltajul complexului QRS este în concordanță cu dominanța sau hipertrofia ventriculului stâng și hipoplazia VD.

**Radiografia toracică** – se atestă o scădere a vascularizării pulmonare în funcție de dimensiunea arterelor pulmonare ramificative și de fluxul prin canalul arterial permeabil. Spre deosebire de pacienții cu atrezie pulmonară și tetralogie Fallot, prezența colateralelor aortopulmonare (MAPCA) este rară.

**Ecocardiografia 2D** este utilă în estimarea dimensiunilor VD și a mărimii inelului valvei tricuspide, care s-au dovedit a avea o valoare prognostică. Ecocardiografia poate sugera adesea prezența colateralelor sinusoidale, dar nu poate fi utilizată pentru a evalua stenozele coronariene, de aceea este necesară cateterizarea cardiacă pentru evaluarea completă. Măsurătorile de presiune evidențiază hipertensiune atrială dreaptă și în VD. Ventriculografia demonstrează dimensiunea cavității VD, TEVD atretic, gradul de regurgitare tricuspida și prezența sau absența sinusoidelor intramiocardice care umple vasele coronare. Aortografia arată umplerea arterelor pulmonare prin CAP și este utilă în determinarea dimensiunilor

și ramificărilor patului arterial pulmonar. Angiografia coronariană selectivă este efectuată pentru a evalua prezența stenozei coronariene proximale (circulație coronariană dependentă de VD).

**Tratament.** Infuzia de PGE1 (0,01-0,20 μg/kg/min) este de obicei eficientă pentru a menține deschis canalul arterial înainte de intervenție, reducând astfel hipoxemia și acidoza înainte de corecția chirurgicală. Alegerea procedurii chirurgicale depinde de faptul dacă există o circulație coronariană dependentă de VD și de dimensiunea cavității VD. La pacienții cu hipoplazie VD ușoară până la moderată fără sinusoidale sau la pacienții cu sinusoidale, dar fără dovezi de stenoze coronariene, o valvotomie pulmonară chirurgicală este suficientă pentru ameliorarea obstrucției fluxului. Pentru a asigura un flux de sânge pulmonar adecvat, în timpul aceleiași proceduri se poate efectua și un șunt aortopulmonar. O abordare alternativă este cateterismul intervențional, în care valva pulmonară imperforată este perforată mai întâi cu un cateter de ablație cu radiofrecvență, urmat de o valvuloplastie cu balon. Scopul intervenției chirurgicale sau al cateterismului intervențional este de a încuraja creșterea VD, permițând un anumit flux înainte prin valva pulmonară, folosind în același timp șuntul pentru a asigura un flux sangvin pulmonar adecvat. Ulterior, dacă inelul valvei tricuspide și camera VD cresc până la dimensiuni adecvate, orice șunt rămas la nivel atrial sau sistemic poate fi închis. Dacă camera VD rămâne prea mică pentru a fi utilizată ca ventricul pulmonar, pacientul este tratat ca având o circulație cu un singur ventricul, cu o procedură Glenn urmată de o procedură Fontan modificată, permițând sângelui să ocolească ventriculul drept hipoplastic prin curgerea către arterele pulmonare direct din vena cavă.

La pacienții cu stenoza arterelor coronare (perfuzia coronariană se produce retrograd din ventriculul drept prin sinusoidalele miocardice) prognosticul este rezervat din cauza unui risc mai mare de aritmii, ischemie coronariană și moarte subită. Este important ca în cazul acestor pacienți să nu se încerce deschiderea TEVD, deoarece scăderea presiunii VD va reduce perfuzia coronariană, ceea ce duce la ischemie. Acești pacienți sunt de obicei tratați cu un șunt aortopulmonar, după care urmează procedura Glenn și Fontan.

## ATREZIA VALVEI TRICUSPIDE

**Fiziopatologie.** În atrezia valvei tricuspide nu există nicio ieșire din atriu drept în ventriculul drept; întregul retur venos sistemic părăsește atriu drept și intră în partea stângă a inimii prin foramen ovale sau defect de sept atrial (DSA). Fiziologia circulației și manifestările clinice vor depinde de prezența altor defecte cardiace congenitale, îndeosebi de

originea vaselor magistrale (normal legate sau transpuse – aorta provenită din ventriculul drept, artera pulmonară din ventriculul stâng).

La pacienții cu originea normală a vaselor magistrale sângele din ventriculul stâng (VS) este pompat în circulația sistemică prin aortă și în ventriculul drept printr-un DSV, iar dacă septul ventricular este intact, ventriculul drept va fi complet hipoplastic și va fi prezentă atrezia pulmonară. Fluxul sangvin pulmonar (și deci gradul de cianoză) depinde de dimensiunile DSV și de prezența și severitatea stenozei pulmonare asociate. Fluxul de sânge pulmonar poate fi total dependent de CAP. Porțiunea de intrare a ventriculului drept lipsește întotdeauna, iar porțiunea de ieșire este de mărime variabilă.

La pacienții cu atrezie tricuspida și transpoziție a vaselor magistrale (TVM), sângele din VS curge direct în artera pulmonară, în timp ce sângele sistemic trebuie să traverseze DSV și ventriculul drept pentru a ajunge la aortă. La acești pacienți, fluxul sangvin pulmonar este de obicei crescut masiv și insuficiența cardiacă se dezvoltă devreme. Dacă DSV este restrictiv, fluxul de sânge aortic poate fi compromis.

**Manifestările clinice** la pacienții cu atrezie tricuspida și originea normală a vaselor magistrale vor depinde de gradul de obstrucție pulmonară. Pacienții cu stenoză pulmonară sunt recunoscuți în primele zile sau săptămâni de viață prin scăderea fluxului sangvin pulmonar și cianoză, iar intensitatea acestora depinde de gradul stenozei pulmonare. La pacienții cu DSV mare și fără obstrucție în TEVD sau obstrucție minimă, fluxul sangvin pulmonar poate fi mare; acești pacienți au doar cianoză ușoară și prezintă semne de hipervolemie pulmonară și insuficiență cardiacă.

Șocul apexian poate fi intens datorită hipertrofiei VS. Majoritatea pacienților au suflu holosistolic audibil de-a lungul liniei sternale stângi; Zgomotul 2 este de obicei unic. Pulsul pe vasele periferice poate fi slab sau absent în cazul TVM și al coarctației de aortă. Pacienții cu atrezie tricuspida au risc înalt de închidere spontană a DSV, ceea ce duce la o creștere marcată a cianozei.

**Diagnostic.** La pacienții cu AT și origine normală a vaselor magistrale, **radiografia cutiei toracice** relevă o însărăcire a circuitului pulmonar, iar la cei cu AT și TVM – o supraîncărcare vasculară pulmonară.

**ECG** relevă devierea axei electrice spre stânga și HVS. Aceste caracteristici unice disting atrezia tricuspida de majoritatea leziunilor cardiace cianotice. Astfel, combinația de cianoză și devierea axei electrice spre stânga sunt sugestive pentru atrezia valvei tricuspide. În derivațiile precordiale drepte, unda R proeminentă este înlocuită de un complex rS. Derivațiile precordiale stângi arată un complex qR, urmat de

o undă T normală, plană, bifazică sau inversată. Unda R în V6 este normală sau înaltă, iar unda S în V1 este adâncă. Undele P sunt de obicei bifazice, cu componenta inițială înaltă și ascuțită în derivația toracică II.

**Ecocardiografia 2D** relevă prezența unei membrane fibromusculare în locul valvei tricuspide, a unui ventricul drept variabil, DSV și ventriculul stâng mare. Ecocardiografic poate fi determinată originea normală sau transpusă a vaselor magistrale, gradul de obstrucție la nivelul DSV sau a TEVD, fluxul prin CAP. Cateterismul cardiac este indicat numai dacă rămân întrebări după ecocardiografie, arată o presiune atrială dreaptă normală sau ușor ridicată. Dacă ventriculul drept este funcțional printr-un DSV restrictiv, presiunea poate fi mai mică decât pe partea stângă. Angiografia atrială dreaptă arată opacifierea imediată a atriului stâng din atriul drept, urmată de umplerea ventriculului stâng și vizualizarea aortei. Absența fluxului direct către ventriculul drept duce la un defect de umplere angiografică între atriul drept și ventriculul stâng.

**Tratamentul** pacienților cu atrezie tricuspida depinde de fluxul de sânge pulmonar. Nou-născuții sever cianotici trebuie menținuți într-o perfuzie intravenoasă de PGE1 (0,01-0,20 μg/kg/min) până când se poate efectua o procedură chirurgicală de șunt aortopulmonar pentru a crește fluxul sangvin pulmonar (procedura Blalock-Taussig). Pacienții cu comunicații restrictive la nivel atrial beneficiază, de asemenea, de o septostomie atrială cu balon Rashkind sau de septectomie chirurgicală. Sugarii cu un flux de sânge pulmonar crescut din cauza unei căi de ieșire pulmonară neobstrucționată (mai des pacienți cu transpoziție aortopulmonară) pot necesita banding al arterei pulmonare pentru a reduce simptomele insuficienței cardiace și pentru a proteja patul pulmonar de hipervolemie. Pacienții cu un flux de sânge pulmonar adecvat, care este bine echilibrat între cianoză și supracirculația pulmonară, pot fi evaluați în dinamică, având risc de progresare a cianozei, care apare pe măsură ce DSV începe să se micșoreze sau fluxul pulmonar devine mai îngust și este un indiciu pentru o intervenție chirurgicală.

Următoarea etapă de paliere pentru pacienții cu atrezie tricuspida este crearea unei anastomoze între vena cavă superioară și arterele pulmonare (șuntul Glenn bidirecțional). Această procedură se realizează de obicei la vârsta între 2 și 6 luni. Beneficiul șuntului Glenn este că reduce încărcarea volumului ventriculului stâng și poate reduce disfuncția VS mai târziu în viață. Ulterior, abordarea preferată a tratamentului chirurgical este operația Fontan modificată. De obicei, se efectuează între 2 și 3 ani. Inițial, această procedură a fost efectuată prin anastomozarea atriului drept direct la artera

pulmonară. Procedura folosită acum este o modificare a procedurii Fontan, cunoscută sub numele de procedură de izolare cavopulmonară, care presupune anastomozarea venei cave inferioare direct la arterele pulmonare. Avantajul acestei abordări constă în faptul că sângele curge printr-o cale mai directă în arterele pulmonare, scăzând astfel riscul dilatării atriale drepte și reducând mult incidența efuziunilor pleurale postoperatorii, care erau comune cu metoda anterioară. În corecția Fontan, sângele desaturat curge de la ambele vene cave direct în arterele pulmonare. Sângele oxigenat revine în atriul stâng, intră în ventriculul stâng și este evacuat în circulația sistemică. Datorită dependenței de umplerea pasivă a circulației pulmonare, procedura Fontan este contraindicată la pacienții cu rezistență vasculară pulmonară crescută, la cei cu hipoplazie arterială pulmonară și la pacienții cu disfuncția ventriculului stâng. De asemenea, pacientul nu trebuie să aibă insuficiență mitrală semnificativă. Pacienții care nu sunt în ritm sinusal normal prezintă un risc crescut de aritmii fatale și este necesar de implantat un stimulator cardiac.

Problemele postoperatorii după procedura Fontan includ creșterea marcată a presiunii venoase sistemice, retenția de lichide și revărsările pleurale sau pericardice. În trecut, efuziile pleurale erau o problemă la 30-40% dintre pacienții cu intervenția Fontan standard, dar procedura de izolare cavopulmonară utilizată în prezent reduce acest risc la aproximativ 5%, deși poate apărea drenajul prelungit al ductului toracic în perioada postoperatorie imediată. Unele centre folosesc tehnica de fenestrare a circuitului Fontan, constând într-o comunicare mică între vena cavă inferioară și conductul arterei pulmonare și atriul stâng. Acest lucru servește ca un „pop-off” în timpul recuperării postoperatorii precoce. Fenestrarea va duce la o șuntare de la dreapta la stânga și, prin urmare, este de obicei închisă cu un dispozitiv de închidere a cateterului după perioada imediat postoperatorie. Complicațiile tardive ale procedurii Fontan includ: stenoza anastomozei venei cave superioare sau inferioare, tromboembolismul arterei pulmonare sau a venei cave, enteropatia cu pierdere de proteine, imunodeficiența, aritmiile supraventriculare (flutter atrial, tahicardie atrială paroxistică), ciroza hepatică și posibil carcinomul hepatic, ca rezultat al presiunii venoase centrale persistente.

În tratamentul complicațiilor procedurii Fontan este utilizată budesonida sau sildenafilul. Pentru pacienții pediatrici cu circuite Fontan „eșuate” o opțiune de tratament este transplantul de inimă. Pacienții cu insuficiență cardiacă combinată și disfuncție hepatică pot fi tratați cu succes prin transplant combinat de cord și ficat, cu rezultate bune.

## VENTRICULUL DREPT CU CALE DUBLĂ DE IEȘIRE

Ventriculul drept cu cale dublă de ieșire (VDCDI) este atunci când aorta și artera pulmonară pornesc din ventriculul drept, iar ieșirea din ventriculul stâng se face prin DSV. În mod normal, valvele aortice și mitrale sunt în continuitate fibroasă, iar în VDCDI acestea sunt separate printr-un conus muscular neted, similar cu cel observat sub valva pulmonară normală. În VDCDI, vasele magistrale pot fi normal poziționate, cu aorta mai aproape de DSV; sau în malpoziție, cu artera pulmonară mai aproape de DSV. Artera cea mai apropiată de DSV poate acoperi variabil defectul, dar este angajată cel puțin 50% în ventriculul drept. Când DSV este subaortic, fiziologia, manifestările clinice și paraclinice depind de gradul stenozei pulmonare, similar cu situația în tetralogia Fallot. Dacă DSV este subpulmonic, poate exista stenoza aortică subvalvară, valvulară sau supravalvulară, sau coarctația de aortă. Aceasta este cunoscută sub denumirea de malformația Taussig-Bing. Pe de o parte, manifestările clinice vor depinde de gradul de obstrucție aortică, dar pe de altă parte, artera pulmonară este de obicei larg deschisă și induce încărcare pulmonară cu volum și insuficiență cardiacă. Dacă obstrucția aortică este severă sau există coarctație de aortă, aceasta va determina hipoperfuzia și colapsul cardiovascular.

**Ecocardiograma 2D** depistează originea ambelor vase magistrale din ventriculul drept, întreruperea continuității dintre valva mitrală și aortică, relația dintre aortă și artera pulmonară cu DSV, prezența obstrucției pulmonare sau aortice. Cateterismul cardiac nu este obligator. Angiografia va arăta că valvele aortice și pulmonare se află în același plan orizontal și că ambele apar predominant sau exclusiv din ventriculul drept.

Corecția chirurgicală depinde de relația vaselor magistrale cu DSV. Dacă DSV este subaortic, corecția poate fi similară cu cea utilizată pentru tetralogia Fallot, sau se creează un tunel interventricular, astfel încât ventriculul stâng să scoată sângele prin DSV în tunel și în aortă. Obstrucția pulmonară este corijată prin plastia tractului de eiecție a ventriculului drept sau prin crearea unei conduite homografe din ventriculul drept în artera pulmonară (operația Rastelli). Dacă DSV este subpulmonic, vase mari pot fi comutate și se poate efectua operația Rastelli. Cu toate acestea, dacă există o obstrucție aortică substanțială sau dacă unul dintre ventricule este hipoplazic, poate fi necesară corecția de tip unic ventricul (intervenția Norwood). La sugarii mici, palierea cu un șunt aortopulmonar asigură o îmbunătățire simptomatică și permite o creștere adecvată înainte de efectuarea unei intervenții chirurgicale corective.

## TRANSPOZIȚIA DE VASE MAGISTRALE CU DEFECT SEPTAL VENTRICULAR ȘI STENOZĂ PULMONARĂ

Combinăția TVM cu DSV și stenoza pulmonară în caracteristicile sale clinice poate imita tetralogia Fallot. Cu toate acestea, din cauza TVM locul obstrucției este în stânga. Vârsta la care apar inițial manifestările clinice variază, în funcție de gradul stenozei pulmonare, de la scurt timp după naștere până la începutul copilăriei. Manifestările clinice includ cianoza, scăderea toleranței la efort și malnutriția. Este prezentă o cardiomegalie, iar vascularizația pulmonară depinde de gradul de obstrucție pulmonară. ECG înregistrează devierea axei electrice spre dreapta, hipertrofia ventriculară dreaptă și stângă și, uneori, undele P ascuțite. Ecocardiografia confirmă diagnosticul și este utilă în evaluarea gradului și progresiei obstrucției tractului de ieșire a VS. Cateterismul cardiac, dacă este necesar, arată că presiunea arterială pulmonară este scăzută și că saturația de oxigen din artera pulmonară o depășește pe cea din aortă. Ventriculografia selectivă dreaptă și stângă demonstrează originea aortei din ventriculul drept, originea arterei pulmonare din ventriculul stâng, DSV și locul și severitatea stenozei pulmonare. Tratamentul include perfuzie de PGE1 (0,01-0,20 μg/kg/min) la nou-născuții care prezintă cianoză, ulterior septostomia atrială cu balon pentru a îmbunătăți amestecarea la nivel atrial și pentru a decomprima atriul stâng. Sugarii cianotici pot fi paliți cu un șunt aortopulmonar, după care poate urma operația Rastelli, ca procedură corectivă preferată. Procedura Rastelli realizează o corecție fiziologică și anatomică prin închiderea DSV folosind un tunel interventricular, astfel încât fluxul de sânge din VS este direcționat către aortă și are loc conectarea ventriculului drept la artera pulmonară distală printr-un conduct de homogrefă extracardiacă. Aceste conducte odată cu creșterea pacientului vor deveni stenotice sau funcțional restrictive și necesită înlocuire. Pacienții cu grade mai ușoare de stenoza pulmonară, susceptibili la o valvotomie simplă, pot fi supuși unei corecții complete cu o procedură de comutare arterială (switch arterial) și închidere a DSV. Corecția chirurgicală prin operația Mustard cu închiderea simultană a DSV și plastia tractului de eiecție a VS poate fi o alternativă atunci când poziția DSV nu este potrivită pentru operația Rastelli; totuși, această procedură lasă ventriculul drept ca o cameră de pompă sistemică, care în timp va decompensa.

## ANOMALIA EBSTEIN

**Fiziopatologie.** Anomalia Ebstein constă în deplasarea în jos a valvei tricuspide în ventriculul drept. Defectul apare

din eșecul procesului normal prin care se separă valva tricuspida de miocardul VD. Cuspa anterioară a valvei păstrează o anumită atașare la inelul valvular, dar celelalte cuspe sunt aderente la peretele ventriculului drept. Ventriculul drept este astfel împărțit în 2 părți de valva tricuspida anormală: prima, porțiunea „atrializată” cu pereți subțiri, este continuă cu cavitatea atriului drept; a doua porțiune, adesea mai mică, este formată din miocard ventricular normal. Atriu drept este mărit ca urmare a regurgitării valvei tricuspide, deși gradul este extrem de variabil. În forme mai severe de anomalie Ebstein, scăderea efectivă din partea dreaptă a inimii este consecința unei combinații a ventriculului drept mic funcțional slab, a regurgitării valvei tricuspide și a obstrucției TEVD. La nou-născuți, funcția VD poate fi atât de compromisă, încât nu este în măsură să genereze suficientă putere pentru a deschide valva pulmonară în sistolă, producând astfel atrezie pulmonară „funcțională”. Unii sugari au adevărată atrezie pulmonară anatomică. Volumul crescut de sânge din atriu drept șuntează prin foramen ovale sau defect de sept atrial (DSA) către atriu stâng și produce cianoză.

**Manifestari clinice.** Gravitatea simptomelor și gradul de cianoză sunt foarte variabile și depind de gradul de deplasare a valvei tricuspide și de severitatea obstrucției TEVD. Unii pacienți prezintă oboseală sau palpitații ca urmare a unor aritmii cardiace. Șuntul la nivel atrial de la dreapta la stânga este responsabil pentru cianoză și policitemie. Turgescența venelor jugulare este un indice de presiune venoasă centrală întâlnită la cei cu insuficiență tricuspida severă. La palpate, fără schimbări patologice. Auscultativ se determină un suflu holosistolic parasternal pe stânga, provocat de regurgitarea tricuspida. Poate fi prezent un ritm de galop adesea asociat cu mai multe clicuri la marginea sternală inferioară stângă. De asemenea, parasternal pe stânga poate fi auzit un suflu diastolic. Acest suflu poate imita o frecătură pericardică.

Nou-născuții cu forme severe de anomalie Ebstein au cianoză severă, cardiomegalie masivă și sufluri holosistolice lungi. Decesul poate rezulta prin insuficiență cardiacă, hipoxemie și hipoplazie pulmonară. La unii nou-născuți poate apărea o îmbunătățire spontană, deoarece scade rezistența vasculară pulmonară și se îmbunătățește capacitatea ventriculului drept de a asigura fluxul sangvin pulmonar. În majoritatea cazurilor, pentru a asigura fluxul de sânge spre pulmoni, este necesară prezența unui CAP și, deci, se impune perfuzie cu PGE1 (0,01-0,20 μg/kg/min.).

**Diagnostic. ECG** prezintă, de obicei, un bloc de ramură drept, unde P normale sau înalte și largi și un interval de P-R normal sau prelungit. Poate fi prezent sindromul Wolff-Parkinson-White, iar acești pacienți pot avea episoade de tahicardie supraventriculară.

La examinarea **radiografică**, dimensiunea inimii variază de la ușor mărită la cardiomegalie masivă, cauzată de mărirea atriului drept. La nou-născuții cu anomalie severă Ebstein, inima poate întuneca total câmpurile pulmonare.

**Ecocardiografia** arată gradul de deplasare a cuspelor valvei tricuspide, un atriu drept dilatat, obstrucția TEVD, gradul de regurgitare tricuspidiană. În cazuri severe, valva pulmonară poate părea imobilă, iar fluxul de sânge spre pulmoni poate proveni numai prin CAP. Este dificil a diferenția ecocardiografic atreziea valvei pulmonare funcționale de cea anatomică.

Cateterismul cardiac, care nu este de obicei necesar, confirmă prezența unui atriu drept mare, a unei valve tricuspide anormale și șuntarea de la dreapta la stânga la nivel atrial. Riscul de aritmie este semnificativ în timpul cateterismului și studiilor angiografice.

**Prognostic și complicații.** Prognosticul în anomalia Ebstein este extrem de variabil și depinde de gravitatea defectului. Pacienții cu grade mai ușoare de anomalie Ebstein, de obicei, supraviețuiesc până la vârsta adultului. O formă asociată de cardiomiopatie a ventriculului stâng (noncompactarea izolată a ventriculului stâng) este observată la un eșantion de până la 18% dintre pacienții cu anomalie Ebstein, iar severitatea disfuncției VS are un impact direct asupra prognosticului.

**Tratament.** Nou-născuții cu hipoxie severă, care depind de prostaglandină pentru asigurarea fluxului sangvin pulmonar, pot fi tratați: 1. cu un șunt aortopulmonar; 2. prin plastia valvei tricuspide; 3. septotomie atrială și crearea unui șunt aortopulmonar (cu eventuală corecție de tip unic ventriculul) prin folosirea procedurii Fontan. Pacienții care au suportat plastia valvei tricuspide, iar în timp progresează gradul de regurgitare tricuspidiană, pot beneficia de corecția Glenn pentru a reduce sarcina de volum pe ventriculul drept.

Pacienții cu maladia Ebstein au risc înalt de aritmii supraventriculare, ceea ce impune un monitoring strict al acestora. Uneori, tratamentul chirurgical poate să nu fie necesar până la adolescență sau vârsta adultă tânără.

## MCC CIANOGENE ASOCIATE CU FLUX DE SÂNGE PULMONAR CRESCUT D-TRANȘPOZIȚIA VASELOR MAGISTRALE (D-TVM)

Transpoziția de vase magistrale este o anomalie congenitală cianotică comună și reprezintă aproximativ 5% din toate MCC. În această anomalie, venele sistemice revin în mod normal în atriu drept, iar venele pulmonare revin în atriu stâng. Conexiunile dintre atrii și ventricule sunt, de

asemenea, normale (concordanță atrioventriculară). Aorta apare din ventriculul drept și artera pulmonară din ventriculul stâng. În limitele normale, aorta este posterioară și în dreapta arterei pulmonare. În D-TVM, aorta este anterioară și la dreapta arterei pulmonare (**d** – indică o aortă dextropusă, transpunerea indică faptul că provine din ventriculul drept anterior). Sângele desaturat care se întoarce din corp în partea dreaptă a inimii iese din nou din aortă și duce sângele desaturat din nou la corp, în timp ce sângele venos pulmonar oxigenat care se întoarce în partea stângă a inimii este returnat direct în plămâni. Astfel circulația sistemică și cea pulmonară există ca 2 circuite paralele. Supraviețuirea în perioada de nou-născut este asigurată de foramen ovale și CAP, care permit un amestec de sânge. Aproximativ 50% dintre pacienții cu D-TVM prezintă, de asemenea, un defect septal ventricular (DSV), care de obicei asigură o amestecare mai bună. Tabloul clinic și hemodinamica variază în funcție de prezența sau absența defectelor asociate (de exemplu, DSV sau stenoză pulmonară). D-TVM este mai frecvent întâlnită la sexul masculin (3:1) și la sugarii cu mamele diabetice. D-TVM poate fi asociată cu sindromul DiGeorge (deleția cromozomului 22q11.2), mai ales când este însoțită de alte defecte cardiace, cum ar fi stenoza pulmonară sau arcul aortic drept. Înainte de epoca modernă a chirurgiei corective sau paliative, mortalitatea era > 90% în primul an de viață.

## D-TVM CU SEPT INTERVENTRICULAR INTACT

D-TVM cu un sept ventricular intact este, de asemenea, numită TVM simplă sau TVM izolată. Înainte de naștere, oxigenarea fătului este doar ușor anormală, dar după naștere, odată ce CAP începe să se închidă, amestecarea minimă a sângelui sistemic și pulmonar la nivelul foramenului oval patent este de obicei insuficientă și apare hipoxemia severă.

**Manifestări clinice.** Cianoza și tahipneea sunt recunoscute în primele ore sau zile de viață. Netratați, majoritatea acestor sugari nu supraviețuiesc. Hipoxemia este de obicei de la moderată până la severă, în funcție de gradul de șuntare la nivel atrial sau depinde de prezența fluxului prin CAP. Această afecțiune este o urgență medicală și doar diagnosticul precoce și intervenția adecvată pot evita dezvoltarea hipoxemiei severe și a acidozei, care pot duce la moarte. Manifestările clinice, altele decât cianoza, pot fi nespecifice. La baza cordului zgomotul II este de obicei unic și tare, poate fi dedublat. Suflurile pot lipsi sau se poate ausculta un suflu sistolic fin de eiecție parasternal medial pe stânga.

**Diagnostic. Electrocardiograma (ECG)** este de obicei normală, specifică perioadei neonatale.

**Radiografia toracică** poate prezenta o cardiomegalie ușoară, un mediastin îngust (clasică „inimă în formă de ou”) și hipervolemie. În perioada nou-născutului, radiografia toracică este în general normală. Pe măsură ce rezistența vasculară pulmonară (RVP) scade în primele câteva săptămâni de viață postnatală, devine evidentă creșterea fluxului sangvin pulmonar.

Presiunea parțială a oxigenului arterial (oxigenul PaO<sub>2</sub>) este scăzută și nu crește apreciabil după ce pacientul respiră 100% oxigen (**test de hiperoxie**), deși este posibil ca acest test să nu fie total fiabil.

**Ecocardiografia** stabilește diagnosticul și confirmă conexiunile ventriculo-arteriale transpuse. Pot fi vizualizate mărimea comunicării interatriale (DSA sau FOP) și CAP. De asemenea, poate fi evaluată prezența oricărei leziuni asociate, cum ar fi obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng sau DSV. Se pot vizualiza originile arterelor coronare, deși ecocardiografia nu este în general la fel de precisă precum cateterismul cardiac. Cateterismul cardiac poate fi efectuat la pacienții pentru care imagistica noninvasivă este neconcludentă, în cazul în care este suspectată o anomalie neobișnuită a arterei coronare sau la pacienții care necesită septotomie atrială cu balon de urgență (procedura Rashkind). Cateterizarea va arăta că presiunea din ventriculul drept este egală cu cea sistemică, deoarece acest ventricul sprijină circulația sistemică. Sângele din ventriculul stâng și artera pulmonară are o saturație de oxigen mai mare decât cea din aortă. În funcție de vârstă, presiunea în ventriculul stâng și la nivelul arterei pulmonare poate varia de la nivelul sistemic până la <50% din presiunea sistemică. Ventriculografia dreaptă demonstrează că aorta este anterioară și pe partea dreaptă care provine din ventriculul drept, precum și septul ventricular intact. Ventriculografia stângă arată că artera pulmonară apare exclusiv din ventriculul stâng. Arterele coronare anormale sunt observate la 10-15% dintre pacienți și sunt definite printr-o origine din rădăcina aortică.

**Tratament.** Atunci când se suspectează TVM, ar trebui inițiată imediat o perfuzie de prostaglandină E1 (PGE1 0,01-0,20 μg/kg/min.) pentru a menține CAP deschis și pentru a îmbunătăți oxigenarea. Sugarii care sunt sever hipoxici și dezvoltă rapid acidoză metabolică în ciuda infuziei de prostaglandină trebuie să fie supuși septotomiei atriale cu balon (Rashkind). O septotomie atrială Rashkind este, de asemenea, efectuată de obicei tuturor pacienților la care nu este posibilă corecția chirurgicală radicală. Dacă este planificată intervenția chirurgicală în primele 2 săptămâni de viață și pacientul este stabil, poate fi evitat cateterismul și septotomia atrială. O septotomie atrială de succes Rashkind ar trebui să conducă la o creștere a PaO<sub>2</sub> până la 35-50 mm Hg și



eliminarea oricărui gradient de presiune la nivelul septului atrial. Unii pacienți cu TVM și DSV pot necesita septotomie atrială cu balon din cauza amestecării slabe, chiar dacă DSV este mare. Alții pot beneficia de decompresia atriului stâng pentru a atenua simptomele creșterii fluxului sanguin pulmonar și ale insuficienței cardiace din partea stângă.

Procedura de comutare arterială (Jatene) este tratamentul chirurgical de elecție pentru nou-născuții cu D-TVM și un sept ventricular intact și este de obicei efectuată în primele 2 săptămâni de viață. Este necesar de a respecta acest timp, deoarece, mai târziu, pe măsură ce RVP scade după naștere, presiunea în ventriculul stâng (conectat la patul vascular pulmonar) scade și ea. Această scădere a presiunii are ca rezultat scăderea masei ventriculului stâng în primele câteva săptămâni de viață. Dacă se încearcă operația de comutare arterială după ce presiunea VS (și masa) a scăzut prea mult, ventriculul stâng nu va putea genera o presiune adecvată pentru a pompa sângele către circulația sistemică de înaltă presiune. Operația de comutare arterială presupune schimbarea aortei și a arterei pulmonare chiar deasupra sinusurilor și reamplasarea lor în pozițiile lor anatomice corecte. Arterele coronare sunt eliminate din rădăcină aortică împreună cu un buton de perete aortic și reimplantate la nivelul originii arterei pulmonare. Folosind un buton de țesut de vas mare, chirurgul evită suturarea directă pe artera coronariană; aceasta este inovația majoră care a permis înlocuirea corecțiilor anterioare de transpunere atrială pentru D-TVM cu switch-ul arterial. Rareori, o procedură de switch arterial se efectuează în două etape; prima este un banding al arterei pulmonare și poate fi utilizată la pacienții operați tardiv, care au deja o reducere a presiunii și a masei musculare a VS. Procedura de comutare arterială are o rată de supraviețuire > 95% pentru D-TVM necomplicată. Corecțiile anterioare pentru D-TVM au constat într-o procedură de comutare atrială (operație Mustard sau Senning). Aceste proceduri aveau o supraviețuire timpurie excelentă (85-90%), dar și complicații semnificative pe termen lung. Procedurile de comutare atrială inversează fluxul de sânge la nivel atrial prin crearea unui deflector interatrial care direcționează sângele venos sistemic ce se întoarce de la vena cavă în atriul stâng, unde va intra în ventriculul stâng și apoi, prin artera pulmonară, în plămâni. Aceeași defecțiune permite, de asemenea, sângelui venos pulmonar oxigenat să treacă în atriul drept, ventriculul drept și aortă. Procedurile de comutație atrială implică o intervenție chirurgicală atrială semnificativă și au fost asociate cu dezvoltarea tardivă a tulburărilor de conducere atrială, sindromul sinusului bolnav cu bradiritmie și taharitmie, flutter atrial, moarte subită, sindrom de vena cava superioară sau inferioară, edem, ascită și enteropatie. Procedura de comutare atrială lasă și ventriculul

drept ca o cameră de pompare sistemică, iar aceste ventricule drepte „sistemice” încep adesea să eșueze la vârsta adultă. Operațiile de comutare atrială sunt indicate în prezent pacienților a căror anatomie nu permite corecția prin procedura de switch arterial.

## TRANSPOZIȚIA VASELOR MAGISTRALE CU DEFECT DE SEPT VENTRICULAR

Dacă DSV asociat cu D-TVM este mic, manifestările clinice, rezultatele de laborator și tratamentul sunt similare cu cele descrise anterior pentru transpunerea cu un sept ventricular intact. La marginea sternală inferioară stângă din cauza șuntului se auscultă un suflu sistolic dur. Multe dintre aceste mici defecte se închid în cele din urmă în mod spontan și nu pot fi abordate în momentul intervenției. Atunci când DSV este mare și nu restricționează eiecția ventriculară, apare de obicei o amestecare semnificativă a sângelui oxigenat și neoxigenat și apar manifestări clinice ale insuficienței cardiace. Gradul de cianoză poate fi mic și uneori nu poate fi recunoscut până când nu se efectuează o măsurare a saturației de oxigen. Suflul este holosistolic și în general este greu de diferențiat de cel produs de un DSV mare la pacienții cu originea vaselor magistrale în limitele normale.

Radiografia cutiei toracice determină cardiomegalie, talie îngustă mediastinală și vascularitate pulmonară crescută.

**ECG** prezintă unde P proeminente și hipertrofie ventriculară dreaptă izolată sau hipertrofie biventriculară. Ocazional poate fi dominantă hipertrofia ventriculului stâng. De obicei, axa electrică este deplasată spre dreapta, dar poate fi normală sau chiar la stânga.

Diagnosticul este confirmat prin **ecocardiografie**, iar încărcarea fluxului sanguin pulmonar poate fi, de asemenea, evaluată prin gradul de mărire a atriului stâng și a ventriculului.

În cazuri echivoce, diagnosticul poate fi confirmat prin **cateterism cardiac**. Ventriculografia dreaptă și stângă indică prezența transpunerii arteriale și demonstrează locul și dimensiunea DSV. Presiunea sistolică este egală în cele 2 ventricule, aortă și artera pulmonară. Presiunea atrială stângă poate fi mult mai mare decât presiunea atrială dreaptă, o constatare care indică o comunicare restrictivă la nivel atrial. În timpul cateterizării cardiace poate fi efectuată septotomia atrială (procedura Rashkind), pentru a decompresa atriul stâng, chiar și atunci când are loc o amestecare adecvată la nivel ventricular. Tratamentul chirurgical este recomandat la scurt timp după diagnostic, deoarece insuficiența cardiacă și boala vasculară pulmonară se pot dezvolta neobișnuit de rapid la acești pacienți.

Managementul preoperator cu diuretice scade simptomele insuficienței cardiace și stabilizează pacientul înainte de operație. Pacienții cu D-TVM și un DSV fără stenoză pulmonară pot fi tratați printr-o procedură de comutare arterială combinată cu închiderea DSV. La acești pacienți, operația de comutare arterială poate fi efectuată în siguranță și după primele 2 săptămâni de viață, deoarece DSV determină o presiune egală în ambele ventricule și previne regresia masei musculare VS.

## L-TRANSPOZIȚIA VASELOR MAGISTRALE (TRANSPOZIȚIA CORECTATĂ)

În L-TVM relațiile atrioventriculare sunt discordante: atriul drept este conectat la ventriculul stâng, iar atriul stâng la ventriculul drept (cunoscut și sub numele de inversie ventriculară). Marile artere sunt, de asemenea, transpuse cu aorta provenită din ventriculul drept și artera pulmonară din stânga. Spre deosebire de D-TVM, aorta apare pe partea stângă în raport cu artera pulmonară (de aici denumirea L pentru transpoziție). Fiziologia L-TVM este destul de diferită de cea a D-TVM. Sângele venos sistemic desaturat se întoarce prin vena cavă în atriul drept, din care trece printr-o supapă atrioventriculară (mitrală) bicuspidă într-un ventricul drept, care are arhitectura și caracteristicile morfologice ale peretelui neted al ventriculului stâng normal. Deoarece este prezentă transpunerea vaselor magistrale, sângele desaturat evacuat din acest ventricul stâng intră în artera pulmonară și curge în plămâni, așa cum ar fi în circulația normală. Sângele venos pulmonar oxigenat se întoarce într-un atriu stâng normal, trece printr-o valvă atrioventriculară tricuspida într-un ventricul lateral, care are trăsăturile morfologice trabeculate ale unui ventricul normal drept și este apoi evacuat în aorta transpusă. Dubla inversare a relațiilor atrioventriculare și ventriculoarteriale determină sângele atrial drept desaturat care curge în mod corespunzător către plămâni și sângele venos pulmonar oxigenat curge în mod corespunzător către aortă. Circulația este astfel „corectată” fiziologic. Fără alte defecte, hemodinamica ar fi aproape normală. La majoritatea pacienților însă coexistă anomalii asociate: DSV, anomalii asemănătoare cu Ebstein ale valvei atrioventriculare (tricuspide) pe partea stângă, stenoză valvulară sau subvalvulară (sau ambele) și tulburări de conducere atrioventriculară (bloc cardiac complet, căi accesorii – Wolf- Parkinson-White).

**Manifestări clinice.** Simptomele și semnele clinice sunt foarte variabile și sunt determinate de leziunile asociate. Dacă ieșirea pulmonară este neobstrucționată, semnele clinice sunt similare cu cele ale unui DSV izolat. Dacă L-TVM este

asociată cu stenoza pulmonară și un DSV, semnele clinice sunt mai asemănătoare cu cele ale tetralogiei Fallot.

**Diagnostic. Radiografia toracică** poate sugera poziția anormală a marilor artere; aorta ascendentă ocupă marginea superioară stângă a siluetei cardiace și are un profil drept.

**ECG**, pe lângă orice tulburări de conducere atrioventriculară, poate prezenta unde P anormale; undele Q absente în V6; undele Q anormale în derivațiile III, aVR, aVF și V1.

**Ecocardiograma** stabilește prezența discordanței atrioventriculare (atriul drept conectat la ventriculul stâng; atriul stâng conectat la ventriculul drept).

Tratamentul chirurgical al anomaliei asociate, cel mai des DSV, este complicat de poziția anormală a fasciculusului His, care poate fi lezat în timpul corecției chirurgicale și poate duce la apariția unui bloc atrioventricular. Chiar și fără leziuni chirurgicale, pacienții cu L-TVM sunt expuși riscului de tulburări de conducere pe măsură ce îmbătrânesc. Deoarece o corecție chirurgicală simplă lasă ventriculul drept ca o cameră de pompă sistemică și, astfel, vulnerabilă la insuficiența ventriculului în timp, chirurgii au devenit mai hotărâți în încercarea operațiilor care utilizează ventriculul stâng ca o cameră de pompă sistemică. Acest lucru se realizează prin efectuarea unei operații de comutare atrială, pentru a reîntoarce returul venos sistemic și pulmonar, în combinație cu o operație de comutare arterială pentru reîntregirea ieșirilor ventriculare (procedura de comutare dublă). Beneficiul pe termen lung al acestei abordări în conservarea funcției ventriculare sistemice este încă în curs de investigare.

## VENTRICULUL DREPT CU CALE DUBLĂ DE IEȘIRE FĂRĂ STENOZĂ PULMONARĂ

În VDCCI fără stenoză pulmonară atât aorta, cât și artera pulmonară apar din ventriculul drept. Singura ieșire din ventriculul stâng este printr-un DSV. În absența obstrucției fluxului sangvin pulmonar, manifestările clinice sunt similare cu cele ale unui DSV necomplicat, cu un șunt mare de la stânga la dreapta, deși o desaturare sistemică ușoară poate rezulta din amestecarea sângelui oxigenat și neoxigenat în ventriculul drept. ECG prezintă de obicei hipertrofie biventriculară.

Ecocardiografia arată originea ventriculară corectă a ambelor artere mari, relația lor anteroposterioară, precum și relația DSV cu fiecare dintre marile artere. Corecția chirurgicală depinde de aceste relații. Dacă DSV este subaortic, se realizează prin crearea unui tunel intracardiac. Sângele este apoi evacuat din ventriculul stâng prin DSV în aortă. Dacă DSV este subpulmonic, un comutator arterial poate fi efectuat în combinație cu un tunel intracardiac. Dacă fluxul de

sânge pulmonar este suficient de excesiv pentru a provoca insuficiență cardiacă congestivă, poate fi necesar bandingul arterei pulmonare, urmat de o corecție chirurgicală, când copilul este mai mare. Când este prezentă stenoza pulmonară asociată, cianoza este mai marcată, fluxul sangvin pulmonar este scăzut, iar prezentarea clinică poate fi similară cu cea a tetralogiei Fallot.

## VENTRICULUL DREPT CU CALE DUBLĂ DE IEȘIRE ȘI MALPOZIȚIA VASELOR MAGISTRALE (MVM) (ANOMALIA TAUSSIG-BING)

În VDCDI cu MVM, DSV este de obicei subpulmonic și aorta distanțată de ventriculul stâng. Uneori, atât valva pulmonară, cât și cea aortică pot fi localizate aproape de DSV (**DSV dublu committed**), iar alteori niciuna dintre acestea (**DSV dublu uncommitted**). Termenul de malpoziție este utilizat în loc de transpunere, deoarece ambele artere mari își au originea din ventriculul drept. Sunt frecvente leziunile obstructive aortice (stenoza aortică valvulară și subvalvulară, coarctăția de aortă, arc aortic întrerupt). Deoarece fluxul de sânge pulmonar este neobstrucționat, pacienții prezintă insuficiență cardiacă încă de la început și sunt expuși riscului dezvoltării hipervolemiei/hipertensiunii pulmonare și a cianozelor. Dacă sunt prezente leziuni aortice obstructive, pacienții pot prezenta o ieșire sistemică slabă și pot dezvolta colaps cardiovascular, în special după ce CAP începe să se închidă. Este prezentă cardiomegalia și este auscultat un suflu de ejecție sistolică parasternală, uneori precedat de un clic de ejecție și o închidere puternică a valvei pulmonare.

**ECG** prezintă deviația axei electrice spre dreapta și hipertrofie dreaptă, stângă sau biventriculară.

**Radiografia toracică** prezintă cardiomegalie și hipervolemie pulmonară. Caracteristicile anatomice ale anomaliilor asociate sunt de obicei demonstrate prin **ecocardiografie** sau prin **cateterism cardiac**, **RMN** sau **angioCT**. Tratamentul paliativ poate fi realizat prin banding al arterei pulmonare la început și corecție chirurgicală la o vârstă ulterioară, care poate fi realizată printr-o procedură de comutare arterială, combinată cu o defecțiune intracardiacă sau o modificare a procedurii Rastelli.

## RETURUL VENOS PULMONAR ABERANT

**Fiziopatologie.** Dezvoltarea anormală a venelor pulmonare poate duce la o drenare parțială sau completă în

circulația venoasă sistemică. Returul venos pulmonar aberant parțial este de obicei o leziune acianotică. Drenajul venos pulmonar aberant total (DVPAT) este asociat cu amestecarea totală a fluxului sangvin venos sistemic și pulmonar și produce astfel cianoză. În DVPAT nu există nicio conexiune venoasă pulmonară directă în atricul stâng. Venele pulmonare se pot scurge deasupra diafragmei în atricul drept direct, în sinusul coronarian sau în vena cava superioară printr-o „venă verticală” sau se pot revărsa sub diafragmă și se pot alătura într-o „venă descendentă” care intră în vena cava inferioară sau unul dintre afluenții săi majori, adesea prin ductus venosus. Această ultimă formă de drenare venoasă este asociată cel mai adesea cu obstrucția fluxului venos, de obicei pe măsură ce ductus venosus se închide curând după naștere, deși venele supracardiacă pot fi, de asemenea, obstructate. Ocazional, drenajul poate fi de tip mixt, unele vene scurgându-se deasupra (supracardiac) și altele sub diafragmă (infracardiac). Toate formele de DVPAT implică amestecarea sângelui oxigenat și neoxigenat înaintea sau la nivelul atrului drept. O parte din acest sânge trece în ventriculul drept și în artera pulmonară, altă parte trece printr-un defect septal atrial (DSA) sau FOP în atricul stâng, care va fi singura sursă de flux sangvin sistemic. Atricul, ventriculul drept și artera pulmonară sunt în general dilatate, în timp ce atricul stâng și ventriculul pot fi normale sau mici. Manifestările clinice ale DVPAT depind de prezența sau absența obstrucției venoase. Dacă returul venos pulmonar este obstruat, se dezvoltă o congestie pulmonară severă și hipertensiune pulmonară. DVPAT obstrucționat este o urgență chirurgicală cardiacă pediatrică, deoarece terapia cu prostaglandină nu este eficientă.

**Manifestări clinice.** Se observă două modele clinice majore ale DVPAT, în funcție de prezența sau absența obstrucției venoase. La nou-născuții cu obstrucția severă a returului venos pulmonar aberant este prezentă cianoză severă și detresă respiratorie. Este posibil să nu fie prezente sufluri cardiace. Acești sugari sunt critici și nu răspund la ventilația mecanică. Pentru supraviețuire este necesar un diagnostic rapid și corectarea chirurgicală de urgență. În schimb, cei fără/sau cu obstrucție ușoară în returul venos pulmonar sunt de obicei caracterizați prin dezvoltarea insuficienței cardiace pe măsură ce rezistența vasculară pulmonară scade, cu grade de desaturare ușoară până la moderată. Suflurile sistolice pot fi auzite parasternal pe stânga și poate fi prezent un ritm de galop. Unii sugari pot avea o obstrucție ușoară în perioada neonatală, iar în timp se dezvoltă o obstrucție severă.

**Diagnostic.** **ECG** demonstrează hipertrofie ventriculară dreaptă (de obicei, modelul qR în V3 și V1, iar unda P înaltă).

La nou-născuții cu obstrucție venoasă pulmonară marcată, **radiografia toracică** demonstrează un pattern perihilar

foarte dramatic de edem pulmonar și o inimă mică. Această apariție poate fi uneori confundată cu boala pulmonară primară, iar diagnosticul diferențial include hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului, sindromul de detresă respiratorie, pneumonie (bacteriană, aspirație meconică), limfangiectazie pulmonară și alte defecte cardiace (sindrom hipoplazic al inimii stângi). La copiii mai mari, dacă venele pulmonare anormale intră în vena brahiocefalică și vena cava superioară stângă persistentă, se poate observa o umbră supracardiacă mare, care împreună cu umbra cardiacă normală are aspectul de „om de zăpadă”. În majoritatea cazurilor fără obstrucție, inima este mărită, artera pulmonară și ventriculul drept sunt proeminente, iar vascularizarea pulmonară este crescută.

**Ecocardiografia** demonstrează un ventricul mare drept și identifică de obicei modelul conexiunilor venoase pulmonare anormale. Demonstrația oricărei vene cu flux Doppler departe de inimă este patognomonică a DVPAT. Șuntarea sângelui se produce la nivel atrial de la dreapta la stânga. Ecocardiografia ar trebui să fie suficientă pentru a demonstra DVPAT în majoritatea cazurilor; cu toate acestea, dacă există întrebări cu privire la drenarea unuia sau mai multor vene pulmonare, se efectuează cateterismul cardiac, RMN sau angioCT cardiac. Cateterizarea arată că saturația de oxigen a sângelui în ambele atri, ambele ventricule și aorta este similară, indicând o leziune totală de amestecare. O creștere a saturației venoase sistemice apare la locul de intrare a canalului venos pulmonar anormal, fie deasupra, fie sub diafragmă. Arteriografia pulmonară selectivă relevă anatomia venelor pulmonare și punctul lor de intrare în circulația venoasă sistemică.

**Tratament.** Corecția chirurgicală a DVPAT este indicată în perioada fragedă, cu corecții chirurgicale urgente pentru pacienții cu obstrucție venoasă. Chirurgical, confluența venoasă pulmonară este anastomozată direct în atrul stâng, DSA este închis. Rezultatele corecției chirurgicale timpurii sunt în general bune, chiar și pentru nou-născuții critici. Perioada postoperatorie poate fi complicată de hipertensiune pulmonară. La unii pacienți, în special cei la care diagnosticul a fost întârziat sau obstrucția a fost severă, pot apărea stenoze recurente și se poate dezvolta boala venoocluzivă pulmonară. S-a încercat tratarea stenozei recurente cu intervenții chirurgicale, angioplastie cu balon, stenturi și chimioterapie anti-proliferativă. Până în prezent, prognosticul pe termen lung la acești pacienți este foarte rezervat. La cei cu boală venoocluzivă agresivă, transplantul de inimă-plămâni poate fi singura opțiune.

## TRUNCHI ARTERIAL COMUN (TAC)

**Fiziopatologie.** În TAC, un singur trunchi arterial apare din inimă și furnizează circulația sistemică, pulmonară și coronariană. Întotdeauna este prezent un DSV, trunchiul depășind defectul și primind sânge atât de la ventriculul drept, cât și de la cel stâng. Numărul cuspelelor valvei truncale variază de la 2 la 6, iar valva poate fi stenotică, regurgitantă sau mixtă. Arterele pulmonare pot apărea împreună din partea stângă posterioară a trunchiului pulmonar persistent și apoi se pot împărți în artere pulmonare stânga și dreapta (tip I). În trunchiul arterial de tip II și III nu este prezentă nicio arteră pulmonară principală, iar arterele pulmonare dreapta și stânga apar din orificii separate pe aspectele posterioare (tip II) sau laterale (tip III) ale trunchiului arterial. Trunchiul arterial de tip IV este un termen care nu se mai utilizează, deoarece, în acest caz, nu există o legătură identificabilă între inimă și arterele pulmonare, iar fluxul de sânge pulmonar este derivat din arterele colaterale aortopulmonare majore care decurg din aorta transversă sau descendentă; aceasta este în esență o formă de atrezie pulmonară.

Ambele ventricule au presiune sistemică și ambele revarsă sângele în trunchiul arterial comun. Când rezistența vasculară pulmonară (RVP) este relativ mare imediat după naștere, fluxul sangvin pulmonar poate fi normal; pe măsură ce RVP scade în primul an de viață, fluxul de sânge către plămâni este foarte mare și apare insuficiența cardiacă. Truncus arteriosus este o leziune totală de amestec complet de revenire venoasă pulmonară și sistemică. Din cauza volumului mare de flux sangvin pulmonar, cianoza clinică este de obicei ușoară. Dacă leziunea nu este tratată, RVP crește în cele din urmă, fluxul sangvin pulmonar scade, iar cianoza devine mai proeminentă (mecanism similar cu cel al sindromului **Eisemenger**).

**Manifestări clinice.** Semnele clinice ale TAC variază în funcție de vârstă și depind de nivelul RVP. În perioada de nou-născut, semnele de insuficiență cardiacă sunt de obicei absente; un suflu și o cianoză minimă pot fi singurele manifestări inițiale. În următoarele 1-2 luni de viață, fluxul sangvin pulmonar începe să devină torențial, iar tabloul clinic este dominat de insuficiență cardiacă, cu cianoză încă ușoară. Inima este de obicei mărită, zgomotul 2 este tare și simplu. Poate fi prezent un suflu de ejecție sistolică, uneori însoțit de un tril precoce de ejecție sistolică, cauzat de valva truncale anormală. În prezența insuficienței valvei truncale, se aude un suflu diastolic descrescendo înalt parasternal pe stânga. Un suflu apical mezo-diastolic provocat de fluxul crescut prin valva mitrală este adesea auzit, mai ales când apare insuficiența cardiacă. Truncus arteriosus este o malformație conotruncală și

poate fi asociată cu sindromul DiGeorge (deleția unei regiuni mari de cromozom 22q11).

#### **Diagnostic.**

**ECG** prezintă hipertrofie ventriculară dreaptă, stângă sau combinată. Radiografia toracică prezintă, de asemenea, o variație considerabilă. Mărirea cardiacă se va dezvolta pe parcursul primei săptămâni de viață și este rezultatul hipertrofiei ambelor ventricule. Trunchiul poate produce o umbră proeminentă pe cursul aortei ascendente și al radăcinii aortice; arcul aortic este pe partea dreaptă la 50% dintre pacienți. Vascularitatea pulmonară este crescută după primul semestru de viață.

**Ecocardiografia** demonstrează artera truncală mare și modelul de origine al arterelor pulmonare. Pot fi notate anomalii asociate, cum ar fi arc aortic întrerupt. Studiile Doppler pulsatile și color sunt utilizate pentru a evalua regurgitarea valvei trunculare. Dacă este necesar, cateterismul cardiac arată un șunt stânga-dreapta la nivelul ventriculelor, cu șunturi de la dreapta la stânga în trunchi. Presiunea sistolică în ventricul și trunchiul arterial este aceeași.

**Prognostic și complicații.** Rezultatele chirurgicale au fost excelente, iar mulți pacienți cu trunchi reparat ajung la vârsta adultă (mai multe centre raportează supraviețuitori de 30 și 40 de ani). Necesitatea de a înlocui conducta de arteră ventriculară-pulmonară dreaptă pe măsură ce copilul crește înseamnă că acești pacienți vor trebui să fie supuși mai multor operații până la atingerea vârstei adulte. Dezvoltarea stențurilor transcateretere poate reduce acest lucru în viitor. Când truncus arteriosus este asociat cu sindromul DiGeorge, anomalii endocrine, imunologice, craniofaciale și ale căilor respiratorii asociate pot complica recuperarea.

**Tratament.** În primele săptămâni de viață se aplică tratamentul medicamentos al insuficienței cardiace; pe măsură ce RVP scade, simptomele insuficienței cardiace se agravează și este indicată o intervenție chirurgicală, de obicei, în primele două luni. Întârzierea intervenției chirurgicale poate crește probabilitatea unei boli vasculare pulmonare. La intervenția chirurgicală, DSV este închis, arterele pulmonare sunt separate de trunchi și se stabilește continuitatea între ventriculul drept și arterele pulmonare cu o conductă homogrefă. Rezultatele chirurgicale imediate sunt excelente, dar aceste conducte vor dezvolta fie regurgitare, fie stenoza în timp și trebuie înlocuite, de multe ori, pe măsură ce copilul crește. Dacă regurgitarea este principala problemă, pacienții pot fi tratați acum cu o supapă de stent transcatereter.

## **DEREGLĂRILE DE RITM ȘI DE CONDUCERE A IMPULSULUI**

**Definiție.** Dereglările de ritm sunt tulburări în formarea și conducerea impulsului electric către miocardul contractil și se datorează anomaliilor izolate sau asociate ale generării conducerii impulsului electric.

#### **Clasificarea dereglărilor de ritm:**

##### **I. Tulburări în formarea impulsului**

##### **Dereglarea automatismului NS:**

- ✓ Tahicardie sinusală
- ✓ Bradicardie sinusală
- ✓ Aritmie sinusală
- ✓ Sindromul nodului sinusal bolnav.

##### **Disritmii cu predominarea automatismului heterotrop:**

- ✓ Extrasistole: atriale, nodale, ventriculare, aloritmice,
- ✓ precoce, tardive, politope, polimorfe.
- ✓ Tahicardie paroxistică supraventriculară (atrială și atrioventriculară), ventriculară
- ✓ Tahicardie neparoxistică atrială cu și fără bloc,
- ✓ atrioventriculară și ventriculară
- ✓ Flutter atrial
- ✓ Fibrilație atrială
- ✓ Flutter și fibrilație ventriculară.

##### **II. Tulburări de conducere a impulsului:**

- ✓ Bloc sinoatrial
- ✓ Bloc interatrial
- ✓ Bloc gr. I
- ✓ Bloc gr. II
- ✓ Bloc gr. III: supra-, intra-, infrahisian
- ✓ Blocuri intraventriculare mono-, bi-, trifasciculare.

##### **III. Tulburări asociate în formarea și conducerea impulsului:**

- ✓ Disociația AV
- ✓ Parasistolia
- ✓ Sindromul de preexcitație.

##### **Aritmii sinusale și extrasistole**

Aritmia sinusală reprezintă o variație fiziologică normală a impulsului format din nodul sinusal legat de respirații. Frecvența cardiacă se micșorează în timpul expirației și se accelerează în timpul inspirației. Aritmia sinusală este cauzată de activitatea sistemului nervos parasimpatic și poate fi întâlnită la copii sănătoși. Alte nereguli în ritmul sinusal, în special bradicardia asociată cu apneele periodice, sunt frecvente la sugarii prematuri.

##### **Tahicardia sinusală**

Frecvența cardiacă în stare de repaus depășește cu cel puțin 30% valorile normale. Automatismul sinusal crește la diferiți agenți (toxine bacteriene, produși toxici de metabolism,

droguri). Tahicardia sinusală este însoțită de următoarele simptome: febră, anemie, hipertiroidism, hipersimpaticotonie

în prepubertate și pubertate. ECG semne - unda P sinusală, complexul QRS neschimbat.

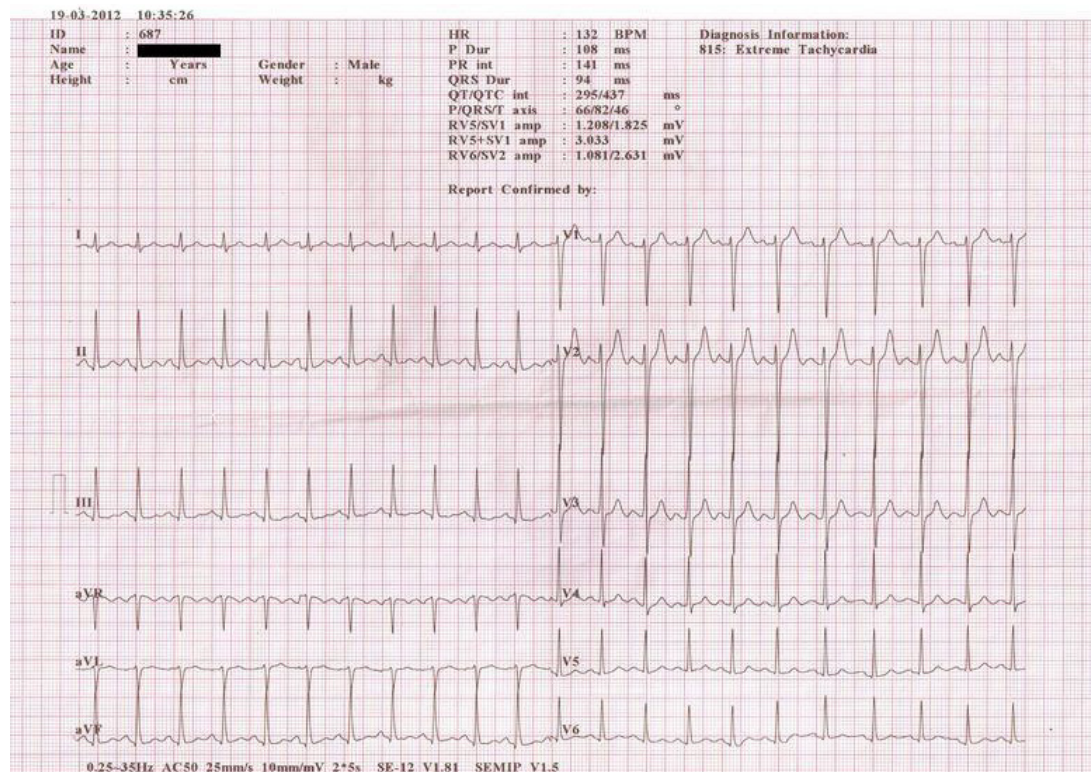


Fig. 15. Tahicardie sinusală.

Bradycardia sinusală este rezultatul descărcării lente a impulsurilor din nodul sinusal, un ritm sinusal < 90 bătăi/min. la nou-născuți, iar < 60 bătăi/min. la copiii mai mari se consideră bradycardie sinusală. Este de obicei la sportivi; la persoanele sănătoase, în general, nu are semnificație. Bradycardia sinusală poate apărea în maladia sistemică (hipotiroidism, anorexie nervoasă) și se rezolvă când dereglarea este sub control. De asemenea, poate fi depistată în asociere cu afecțiuni în care există un ton vagal ridicat, cum ar fi obstrucția gastrointestinală sau procese intracraniene. Sugarii cu greutate mică la naștere afișează o mare variație a frecvenței cardiace. Bradycardia sinusală este frecventă la sugari, în asociere cu apnee, și poate fi asociată cu contracții joncționale și contracții atriale premature. Aceste schimbări de ritm, în special bradycardia, apar mai des în timpul somnului și nu sunt asociate cu simptome clinice. De obicei, nu este necesară terapia. Migrarea ritmului sinusal este definită ca o schimbare intermitentă din nodul sinusal în altă parte a atrului, este specifică perioadei copilăriei și reprezintă de obicei o variantă de normă; poate fi, de asemenea, observată în asociere cu bradycardie sinusală.

Extrasistolele sunt produse prin descărcarea prematură a unui focar ectopic care poate fi situat în atrium, joncțiunea AV sau ventricul. Obișnuit, extrasistolele izolate nu au nicio semnificație clinică sau de prognostic. În anumite circumstanțe, însă, bătăile premature pot fi cauzate de boli cardiace organice (inflamație, ischemie, fibroză) sau de toxicitatea medicamentelor. Contracțiile premature atriale sunt frecvente în copilărie, de obicei, în absența bolilor cardiace. În funcție de gradul de prematuritate a ritmului și de intervalul R-R precedent, extrasistolele atriale pot duce la un complex normal, prelungit (aberație) sau un complex QRS absent (blocat). Acesta din urmă apare atunci când impulsul prematur nu poate conduce la ventricul din cauza refractarității nodului AV. Extrasistolele atriale trebuie diferențiate de contracțiile ventriculare premature. Examinarea atentă a electrocardiografei (ECG) pentru o undă P prematură anterioară complexului QRS va arăta fie o undă P prematură suprapusă și deformarea undei T precedente, fie o undă P care este prematură și are un contur diferit de cel al celui alt complex sinusal.

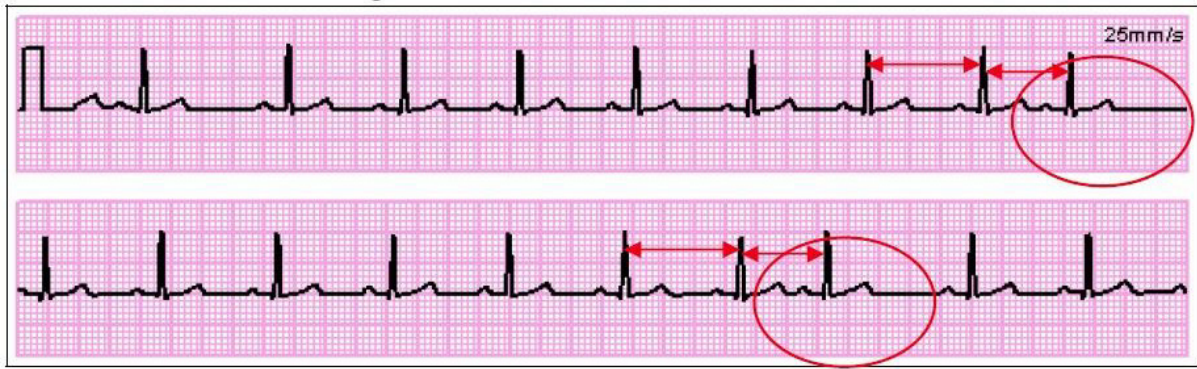


Fig. 16. Extrasistole supraventriculare.

Contrațiile premature atriale resetează de obicei stimulatorul cardiac sinusal, ceea ce duce la o pauză incompletă compensatorie, însă această caracteristică nu este considerată un mijloc de diferențiere a complexelor atriale de complexe premature ventriculare la copii.

Extrasistolele ventriculare se caracterizează prin complexe QRS premature, lărgite și bizare, care nu sunt precedate de o undă P prematură.



Fig. 17. Extrasistole ventriculare.

Când toate bătăile premature au contururi identice, acestea sunt clasificate ca uniforme, sugerând originea dintr-un ventricul. Când contrațiile variază în contur, acestea sunt desemnate multiforme, sugerând originea din mai multe ventricule. Extrasistolele ventriculare sunt adesea, dar nu întotdeauna urmate de o pauză completă compensatorie. Când sunt frecvente, extrasistolele pot asuma un ritm definit, de exemplu, alternând cu bătăi normale (bigeminie) sau apar după 2 bătăi normale (trigeminie). Este important să distingem contrațiile ventriculare premature care sunt benigne de cele care ar putea duce la aritmii mai severe. Cele dintâi dispar de obicei în timpul exercițiului fizic; dacă persistă sau devin mai frecvente în timpul exercițiului fizic, aritmia poate avea o semnificație mai mare. Următoarele criterii sunt indicații pentru investigarea ulterioară a extrasistolelor ventriculare care ar putea necesita terapie medicamentoasă: (1) extrasistole ventriculare în grup; (2) multiforme; (3) activitate ectopică ventriculară crescută după exerciții fizice; (4) fenomenul R-pe-T (depolarizare ventriculară prematură, care are loc pe undă T a bătăii precedente); (5) frecvența extrasistolelor ventriculare > 20% din totalul bătăilor la monitorizarea

Holter ECG; și (6) cel mai important, prezența bolilor de inimă care stau la bază, un istoric de intervenție chirurgicală cardiacă sau ambele. Cea mai bună terapie pentru extrasistolele ventriculare benigne este asigurarea că aritmia nu pune în pericol viața, deși persoanele simptomatice pot beneficia de terapie. Extrasistolele ventriculare maligne sunt de obicei secundare unei alte probleme medicale (dezechilibru electrolitic, hipoxie, toxicitate la medicamente, leziuni cardiace). Tratamentul de succes include corecția anomaliilor de bază. Un bolus de lidocaină intravenoasă și perfuzie este prima linie de terapie, cu un medicament mai eficient cum ar fi amiodarona rezervată cazurilor refractare sau pentru alte condiții de disfuncție ventriculară sau compromis hemodinamic.

#### Tahicardia supraventriculară

Tahicardia supraventriculară (TSV) este un termen general care include în esență toate formele de tahicardie paroxistică sau continuă, cu excepția tahicardiei ventriculare. TSV poate fi împărțită în 3 subcategorii majore: tahicardia reentrantă folosind o cale accesorie, tahicardia reentrantă fără calea accesorie și tahicardii ectopice sau prin automatism.

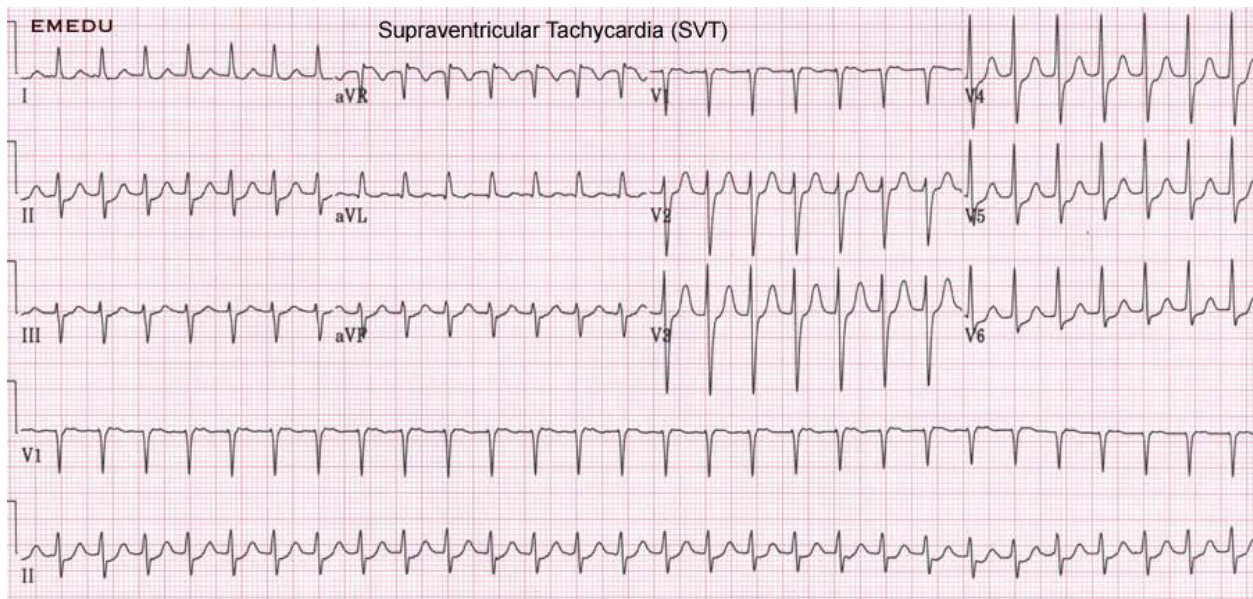


Fig. 18. TPSV prin reintrare NAV.

Tahicardia atrioventriculară reciprocă (AVRT) implică o cale accesorie și este cel mai frecvent mecanism de TSV la sugari. Tahicardia atrioventriculară nodală (AVNRT) este rară la sugari, dar există o incidență mai mare în copilărie și în adolescență.

Tahicardia atrială este frecventă la pacienții care urmează o intervenție chirurgicală cardiacă. Tahicardiile ectopice atriale și joncționale sunt mai des asociate unei cardiomiopatii și perioadei postoperatorii în malformații congenitale.

#### Manifestările clinice

TSV reentry este caracterizată printr-un debut și terminare bruscă; poate apărea când pacientul se află în repaus sau face exerciții fizice, iar la sugari poate fi cauzată de o infecție acută. Accesele pot dura doar câteva secunde sau pot persista ore întregi. Frecvența cardiacă depășește de obicei 180 de bătăi/min. și poate fi uneori de 300 bătăi/min. Singura acuză poate fi conștientizarea ritmului cardiac rapid.

Mulți copii tolerează extrem de bine aceste episoade și este puțin probabil că paroxismele scurte sunt un pericol pentru viață. Dacă frecvența cardiacă este înaltă sau atacul este prelungit, poate apărea disconfortul precordial și insuficiența cardiacă. La copii, TSV poate fi agravată prin expunerea la cofeină, preparate decongestionante sau bronhodilatatoare. La sugarii mici, diagnosticul poate fi mai obscur din cauza incapacității lor de a-și comunica simptomele. Frecvența cardiacă la această vârstă este în mod normal mai înaltă decât la copiii mai mari și crește foarte mult odată cu plânsul. Ocazional, sugarii cu TSV inițial prezintă semne de insuficiență cardiacă, deoarece tahicardia poate decurge nerecunoscută de mult timp. Frecvența cardiacă în timpul acceselor este

de 240-300 de bătăi/min. Dacă atacul durează 6-24 de ore sau mai mult, poate apărea insuficiența cardiacă, iar sugarul va avea o culoare cenușie și va fi neliniștit și iritabil, cu tahipnee, pulsuri slabe și hepatomegalie. Când tahicardia apare la făt, poate provoca hidrops fetalis, manifestarea in utero a insuficienței cardiace. La nou-născuți, TSV se manifestă de obicei ca un complex QRS îngust (<0,08 sec.). Unda P este vizibilă pe un ECG standard doar la 50-60% dintre nou-născuți cu TSV. Diferențierea de tahicardia sinusală poate fi dificilă, dar este importantă, pentru că tahicardia sinusală necesită tratarea problemei de bază (de exemplu, sepsis, hipovolemie) mai degrabă decât medicamentele antiaritmice. Dacă frecvența este > 230 bătăi /min. cu o axă de undă P anormală (o undă P normală este pozitivă în derivațiile I și AVF), tahicardia sinusală este probabilă. Frecvența cardiacă în TSV tinde să fie și ea relativ neschimbată, în timp ce în tahicardia sinusală ritmul cardiac variază prin modificări ale tonului vagal și simpatic.

TAVR utilizează un tract ocolitor, care poate fi capabil să conducă bidirecțional (sindromul Wolff-Parkinson-White [WPW]) sau poate fi doar retrograd (cale accesorie ascunsă). Pacienții cu sindromul WPW prezintă un risc mic, dar real de moarte subită. În cazul în care calea accesorie se desfășoară rapid în mod antegrad, pacientul este expus riscului de fibrilație atrială, debutul de fibrilație ventriculară. Stratificarea riscului, inclusiv Holter ECG 24 ore monitorizare și exercițiul de efort pot ajuta la diferențierea pacienților cu risc mai mare pentru moarte subită din WPW.



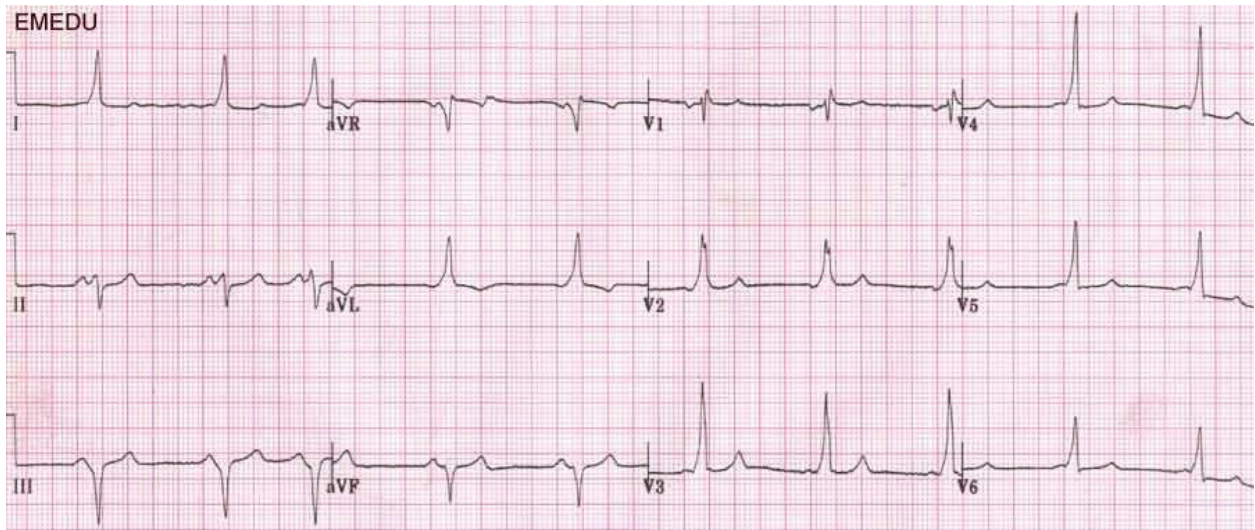


Fig. 19. Sindromul WPW.

Sincopa este un simptom semnificativ în WPW și orice pacient cu sincopă și sindrom WPW ar trebui să efectueze un studiu de electrofiziologie (EPS) și probabil procedura prin ablație cu cateter. Sunt observate caracteristicile tipice electrocardiografice ale sindromului WPW când pacientul nu are tahicardie. Aceste caracteristici includ un scurt interval P-R și accelerarea lentă a complexului QRS (unda delta). Majoritatea cazurilor se prezintă la pacienții cu inimă normală, dar poate fi asociat cu anomalia Ebstein a valvei tricuspide sau cardiomiopatie hipertrofică. Structura anatomică critică este o cale accesorie constând dintr-o punte musculară care leagă atriumul cu ventriculul pe dreapta sau partea stângă a inelului AV. În timpul ritmului sinusal, impulsul este transportat

atât pe nodul AV, cât și pe calea accesorie, unde se produce o fuziune a celor 2 fronturi de depolarizare care rezultă într-un QRS anormal. În timpul TAVR, un impuls este purtat în mod antegrad prin nodul AV (tahicardie ortodromă), care are ca rezultat un complex QRS normal și în mod retrograd prin calea accesorie către atrium. În aceste cazuri, numai după încetarea tahicardiei apar caracteristicile tipice ECG ale sindromului WPW recunoscute. Când se realizează o conducere rapidă antegradă prin calea accesorie în timpul tahicardiei, iar calea retrogradă de reintrare a atriumului se face prin nodul AV (tahicardie antidromă), complexe QRS sunt largi și potențialul pentru aritmii mai grave (fibrilația ventriculară) este mai mare, mai ales dacă apare fibrilația atrială.

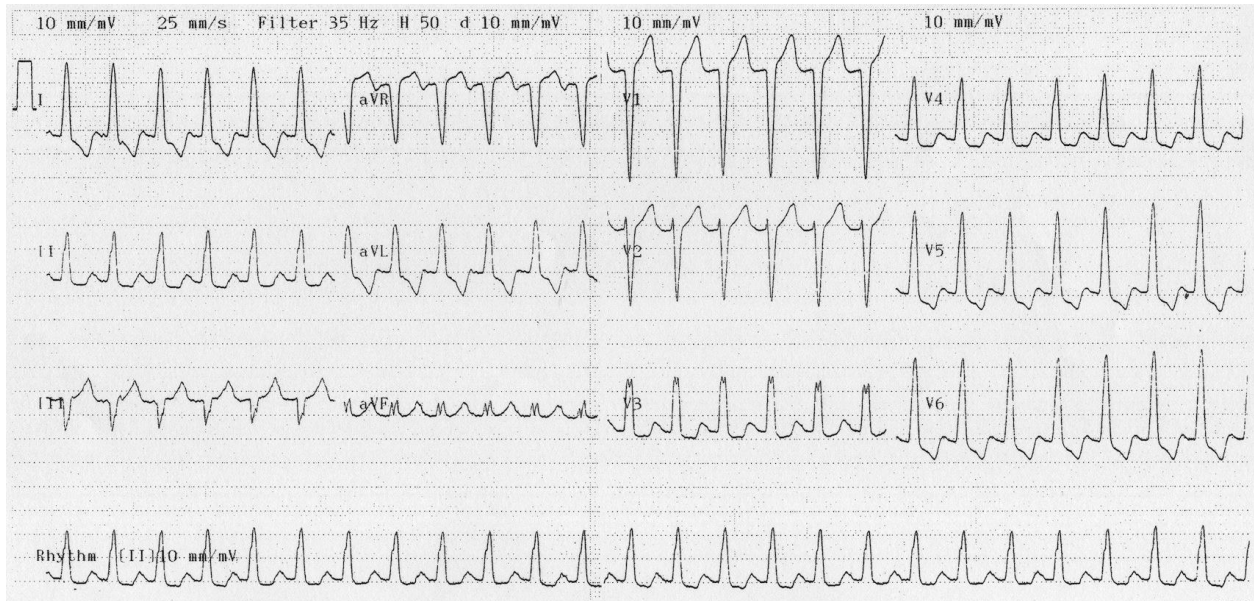


Fig. 20. Sindrom WPW-TPSV cu reintrare pe cale accesorie (conducere anterogradă).

TAVNR implică utilizarea a 2 căi funcționale în nodul AV, cale lentă și rapidă a nodului AV. Această aritmie este mai des întâlnită în adolescență. Este una dintre puținele forme de TSV asociată ocazional cu sincopă, fiind adesea observată în asociere cu exercițiile fizice.

### Tratamentul

Stimularea vagală prin cufundarea feței în apă cu gheață (la copiii mai mari) sau prin plasarea unei pungi de gheață peste față (la sugari) poate stopa atacul. La copiii mai mari pot fi utilizate manevre vagale, cum ar fi manevra Valsalva. Presiunea oculară nu trebuie aplicată niciodată, iar masajul sinusului carotid este rareori eficient. Când aceste măsuri nu reușesc, mai multe alternative farmacologice sunt disponibile. La pacienții stabili este recomandată adenzina prin introducerea rapidă intravenoasă (0,1 mg/kg, doză maximă 6 mg) din cauza debutului rapid al acțiunii și efectelor minime asupra contractilității cardiace. Este posibil ca doza să fie mărită (0,2 mg/kg, maxim 12 mg) dacă nu se observă niciun efect asupra tahicardiei. Blocantele canalelor de calciu, cum ar fi verapamilul, sunt, de asemenea, utilizate în tratamentul inițial al TSV la copiii mai mari. Verapamilul poate reduce debitul cardiac și produce hipotensiune arterială și stop cardiac la sugari mai mici de 1 an și de aceea este contraindicat în această grupă de vârstă. În situații urgente, când au apărut deja simptome de insuficiență cardiacă severă, cardioversia sincronizată (0,5-2 J/kg) este recomandată ca tratament inițial. Odată ce pacientul a fost convertit în ritm sinusal, un agent cu acțiune mai lungă este selectat pentru terapia de întreținere. La pacienții fără cale accesorie anterogradă (non-WPW), blocantele beta-adrenergice sunt preparatele de elecție. Digoxina este, de asemenea, eficientă la sugari, mai puțin însă la copiii mai mari. La copiii cu WPW, blocantele canalelor de calciu și digoxina sunt contraindicate. Acești pacienți sunt de obicei tratați cu betablocante. La pacienții cu tahicardie rezistentă sunt folosite flecainida, propafenona, sotalolul și amiodarona. Majoritatea agenților antiaritmici au potențialul de a provoca noi aritmii periculoase (proaritmie) și a scădea funcția inimii. Flecainida și propafenona trebuie limitate în utilizarea la pacienții cu cord normal. Dacă insuficiența cardiacă apare din cauza tahicardiei prelungite la un copil cu o inimă normală, funcția cardiacă revine de obicei la normal după restabilirea ritmului sinusal, deși poate dura zile până la săptămâni. Sugarii diagnosticați cu TSV în primele 3-4 luni de viață au o incidență mai mică a recurenței decât cei diagnosticați inițial la o vârstă mai mare. Acești pacienți au până la 80% șanse de rezolvare până la primul an de viață, deși aproximativ 30% vor avea recurențe mai târziu în copilărie, dacă este necesară, aceasta poate fi terapie medicală cronică în termen de 1 an și pacientul necesită a fi urmărit pentru semne de recurență.

Părinții ar trebui să fie învățați să măsoare ritmul cardiac la sugari, astfel încât să se depisteze episoadele de TSV înainte de apariția insuficienței cardiace. Utilizarea monitorizării electrocardiografice (Holter) 24 de ore ajută la urmărirea dinamicii terapiei și determinarea episoadelor scurte de tahicardii asimptomatice, în special la copiii mai mici și sugari. Unele centre folosesc ritm transesofagian pentru a evalua efectele terapiei la sugari. Studii detaliate de electrofiziologie efectuate în laboratorul de cateterism cardiac sunt adesea indicate la pacienții cu TSV refractare care sunt candidați pentru ablația prin cateter. Ablația prin cateter a unei căi accesorii este frecvent utilizată la copii și adolescenți, precum și la pacienții care necesită mai mulți agenți sau prezintă efecte adverse medicamentoase intolerabile sau pentru care controlul aritmiei este slab. Ablația poate fi efectuată fie prin ablație cu radiofrecvență, care creează țesut cu încălzire sau crioablare, în care țesutul este înghețat. În general, rata de succes inițială pentru ablația prin cateter variază între 90 și 98%, în funcție de localizarea căii accesorii. Ablația chirurgicală este propusă numai la pacienții selectați cu atenție.

Managementul TSV cauzate de TAVNR este aproape identic cu cel pentru TAVR. Copiii cu TAVNR nu prezintă un risc crescut de moarte subită, deoarece nu au o cale accesorie manifestă. În practică, episoadele lor sunt mai probabil provocate de exerciții fizice sau de alte forme de stres și frecvența cardiacă poate fi destul de rapidă, ceea ce duce la dureri toracice, amețeli și ocazional sincopă. Dacă se dorește medicația antiaritmică cronică, betablocantele sunt medicamente la alegere; acut, TAVNR răspunde la adenzină. Pacienții sunt destul de potriviți pentru ablația prin cateter, folosind fie energie de radiofrecvență, fie crioablare, cu o rată de succes mare și rată scăzută de complicații. Tahicardia ectopică atrială este o tahicardie neobișnuită în perioada copilăriei. Este caracterizată printr-o rată variabilă a bătailor cardiace (rareori > 200 bătăi / min.), în care undele P identificabile au o axă anormală. Această formă de tahicardie atrială are un singur focar automat. Identificarea acestui mecanism este mediată de monitorizarea ECG în timp ce se inițiază terapia cu manevre vagale sau farmacologică.

Tahicardiile prin reintrare se stopează brusc, însă tahicardiile prin automatism încetinesc treptat și apoi se accelerează treptat din nou. Tahicardiile ectopice atriale sunt de obicei mai greu de controlat farmacologic decât tahicardiile prin reintrare. Dacă terapia farmacologică cu un singur agent nu are succes, ablația prin cateter este indicată și are o rată de succes > 90%. Tahicardia atrială haotică sau multifocală este definită ca tahicardie atrială cu unde P ectopice, unde P frecvent blocate și intervale variabile de P-R bătăi efectuate. Această aritmie apare cel mai adesea la sugari mai mici de 1

an, de obicei fără boli cardiace, deși unele dovezi sugerează o asociere cu miocardita virală sau boala pulmonară. Scopul tratamentului medicamentos este micșorarea ritmului ventricular, deoarece este posibil să nu se producă conversia în ritm sinus, adesea fiind necesari mai mulți agenți farmacologici. Când această aritmie apare la vârstă fragedă, de obicei se stopează spontan la vârsta de 3 ani.

Tahicardia ectopică joncțională accelerată (TEJ) este automată (non-reintrare), în care rata de joncțiune o depășește pe cea a nodului sinusal și rezultatele disocierii AV. Această aritmie este cel mai adesea determinată în perioada postoperatorie precoce după operația cardiacă și poate fi extrem de dificil de controlat. Reducerea vitezei de perfuzie a catecolaminelor și controlul febrei, durerii sunt adjuvanți importanți în managementul tahicardiei. TEJ congenitală poate apărea în absența intervenției chirurgicale, în lipsa controlului poate

duce la cardiomiopatie dilatativă. Amiodarona intravenoasă este eficientă în tratamentul TEJ postoperator, pacienții care necesită terapie cronică pot răspunde la amiodaronă sau sotalol. TEJ congenitală poate fi vindecată prin ablație cu cateter, dar blocul AV pe termen lung necesită implantarea unui stimulator cardiac.

Flutterul atrial, cunoscut și sub denumirea de tahicardie reentrantă intraatrială, este o tahicardie atrială caracterizată prin activitate atrială cu o rată de 250-300 bătăi/min. la copii și adolescenți și 400-600 bătăi /min. la nou-născuți. Mecanismul flutterului atrial constă dintr-un ritm reentrant originar din atriu drept, care înconjoară valva tricuspidă și deoarece nodul AV nu poate transmite astfel de impulsuri rapide, un anumit grad de bloc AV este practic întotdeauna prezent și ventriculele răspund la fiecare a 2-a - a 4-a bătaie atrială; periodic răspunsul este variabil, iar ritmul pare neregulat.

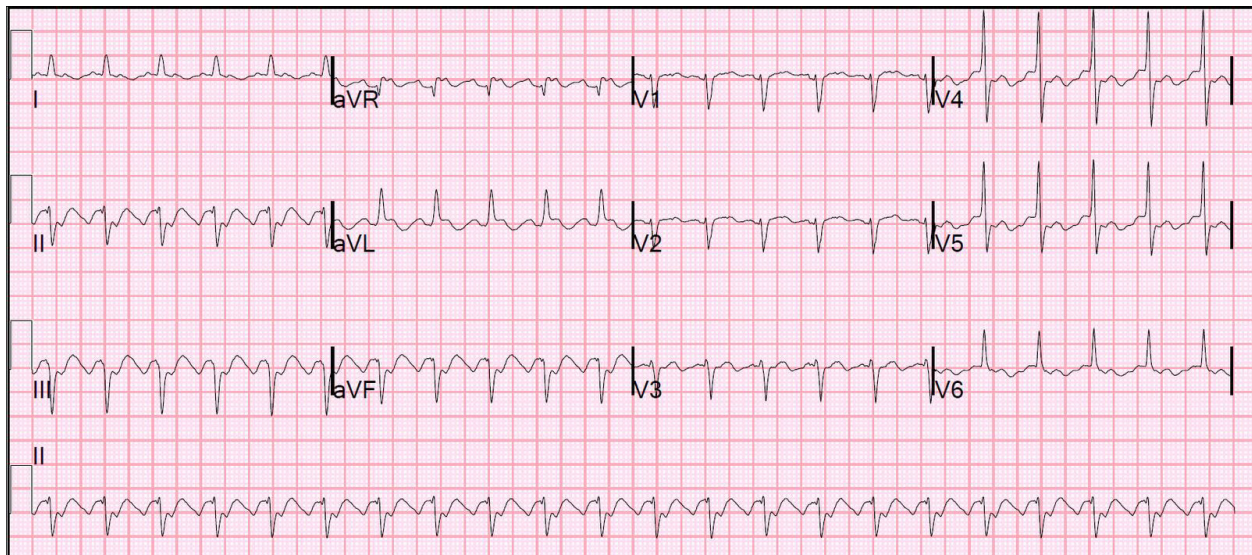


Fig. 21. Flutter atrial.

La copiii mai mari, flutterul atrial apare de obicei în malformații cardiace; la nou-născuți frecvent pe cord intact. Flutterul atrial poate apărea în timpul bolii infecțioase acute, dar este cel mai adesea observat la pacienții cu dilatare atrială, în insuficiența mitrală și tricuspidă, atrezie de tricuspidă, anomalie Ebstein sau stenoză mitrală reumatică. Flutterul atrial poate apărea și în urma unei intervenții paliative sau corective intraatriale. Aritmia necontrolată poate precipita insuficiența cardiacă. Manevrela vagale sau adenzina poate produce o încetinire temporară a ritmului cardiac ca urmare a creșterii blocului AV, permițând realizarea unui diagnostic corect. Diagnosticul este confirmat de ECG, care demonstrează captură rapidă și regulată a contracției atriale, valuri flutter. Flutterul atrial se convertește de obicei imediat în ritm sinus prin cardioversie sincronizată.

Pacienții cu flutter atrial cronic în cadrul cardiopatiilor congenitale pot avea un risc crescut de tromboembolism și accident vascular cerebral și ar trebui astfel să administreze tratament anticoagulant înainte de cardioversie electrică. Beta-blocantele sau blocantele canalelor de calciu pot fi utilizate pentru a încetini răspunsul ventricular în flutterul atrial, prin prelungirea perioadei refractare a nodului AV. Alți agenți pot fi folosiți pentru a menține ritmul sinusal, incluzând agenți de clasă I, cum ar fi procainamida sau propafenona sau agenți de clasă III, cum ar fi amiodarona și sotalolul. Ablația prin cateter a fost utilizată cu succes moderat la pacienții cu inimi normale și la cei cu cardiopatii congenitale. După cardioversie, nou-născuții cu inimi normale pot fi urmăriți pe terapia antiaritmică sau pot fi tratați cu digoxină, propranolol sau sotalol timp de 6-12 luni, după care, de obicei, medicamentul

poate fi întrerupt, deoarece, în general, flutterul atrial neonatal nu reapare.

Fibrilarea atrială este neobișnuită la copii și este rară la sugari. Excitația atrială este haotică și mai rapidă (400-700

bătăi/min.) și produce un răspuns și un impuls ventricular neregulat.

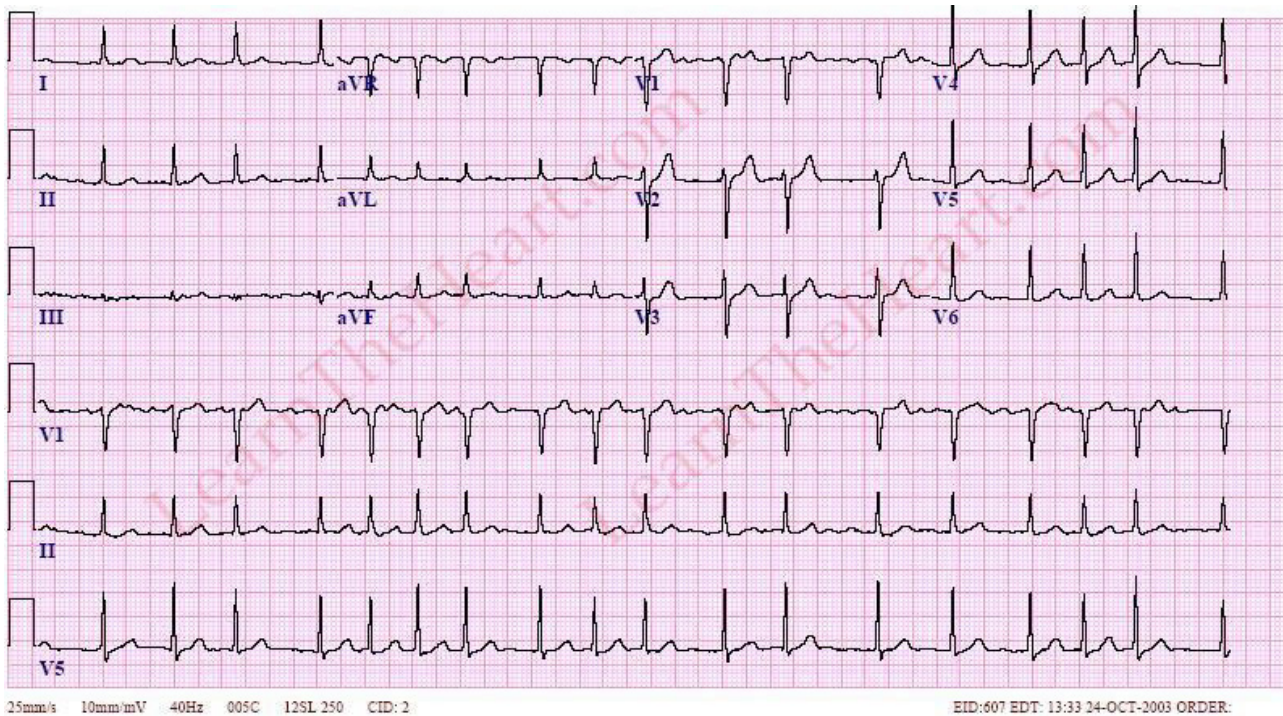


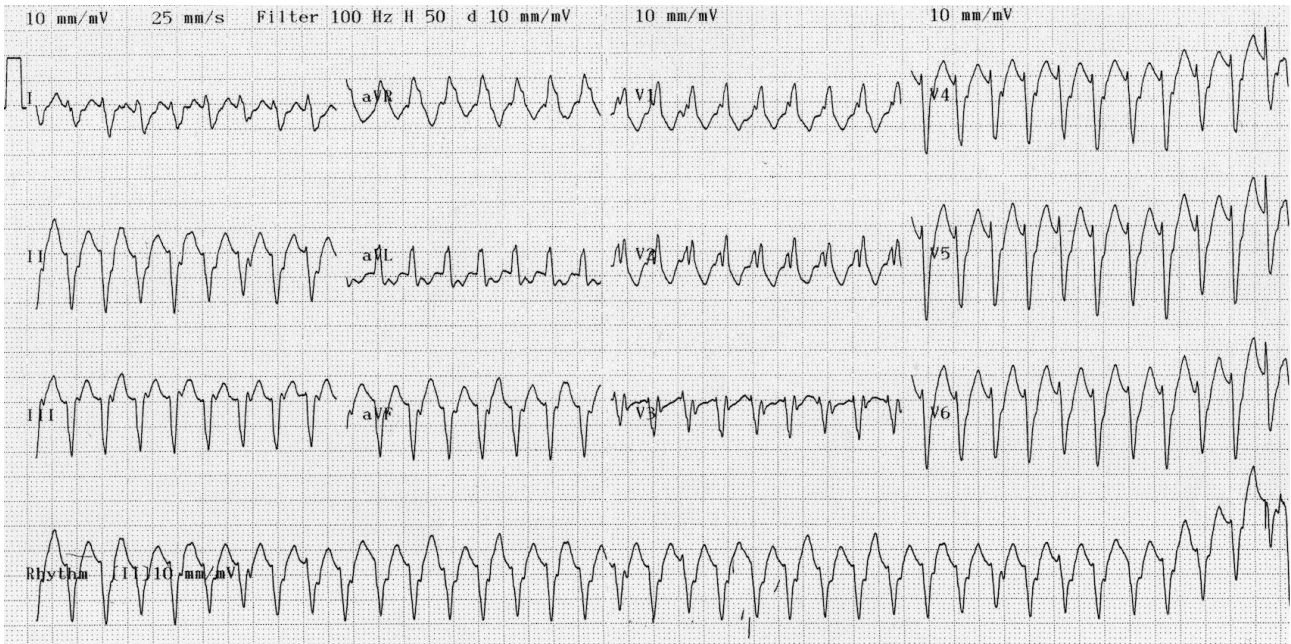
Fig. 22. Fibrilație atrială.

Această tulburare de ritm este adesea asociată cu dilatare atrială. Fibrilația atrială poate fi observată la copiii mai mari cu stenoză de valvă mitrală reumatică. De asemenea, fibrilația atrială poate fi o complicație a chirurgiei în cardiopatia atrială, la pacienții cu dilatare atrială stângă secundară insuficienței valvei AV și la pacienții cu sindrom WPW. Tiriotoxicoza, embolia pulmonară, pericardita sau cardiomiopatia pot fi suspectate la un copil mai mare sau la un adolescent cu fibrilație atrială. Foarte rar, fibrilația atrială poate fi familială. Cel mai bun tratament inițial este controlul FCC, cel mai eficient cu blocante ale canalelor de calciu, pentru a micșora frecvența ventriculară în timpul fibrilației atriale. Digoxina nu este administrată dacă este prezent sindromul WPW. Ritmul sinusal normal poate fi restabilit cu procainamidă intravenoasă, ibutilidă sau amiodaronă; cardioversia este prima alegere la pacienții instabili hemodinamic. Pacienții cu fibrilație atrială cronică prezintă risc de tromboembolism și accident vascular cerebral și ar trebui să fie supuși anticoagularii cu warfarină. Pacienții tratați prin cardioversie trebuie să fie, de asemenea, supuși anticoagularii.

## TAHIARITMIILE VENTRICULARE

Tahicardia ventriculară (TV) este mai puțin frecventă decât TSV la pacienții pediatrici. TV este definită ca cel puțin 3 extrasistole ventriculare la  $> 120$  bătăi/min.

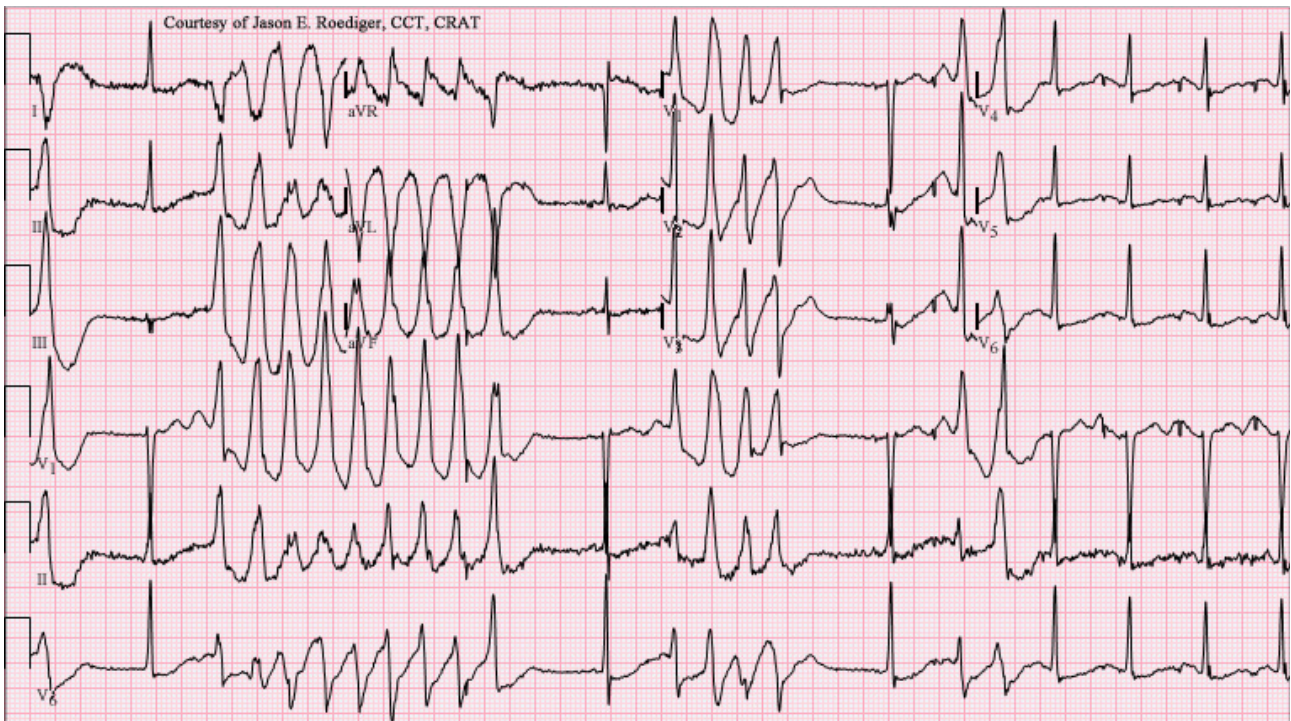
TV poate fi asociată cu miocardita, originea anormală a unei artere coronare, cardiomiopatia aritmogenă, prolaps de valvă mitrală, tumorile cardiace primare și cardiomiopatia dilatativă sau hipertrofică. Aceasta se observă cu un interval QT prelungit fie congenital, fie dobândit (medicamente proaritmice), sindromul WPW și consumul de droguri (cocaină, amfetamine). Se poate dezvolta după chirurgia cardiacă (în special tetralogia Fallot și a defectelor aferente) sau apare fără cauză organică evidentă. Deși unii copii tolerează aritmia ventriculară pentru mai multe ore, această aritmie trebuie tratată prompt, deoarece poate dezvolta hipotensiune și degenerare în fibrilație ventriculară. Pentru pacienții care sunt hemodinamic stabili, amiodarona administrată intravenos, lidocaina sau procainamida sunt medicamentele alese la început. Pentru succesul tratamentului trebuie să fie corectată orice anomalie de bază, cum ar fi dezechilibrul electrolitic, hipoxia sau toxicitatea medicamentelor.



**Fig. 23.** Tahicardie ventriculară.

Amiodarona este tratamentul de elecție în timpul stopului cardiac. Pacienții instabili hemodinamic cu TV trebuie tratați imediat cu cardioversie. În perioada neonatală, TV

poate fi asociată cu anomalie de arteră coronară stângă sau tumoră miocardică.



**Fig. 24.** Torsada vârfulor.

## TULBURĂRILE DE CONDUCERE DISFUNCTIA DE NOD SINUSAL

**Disfuncția de nod sinusal** definește orice formă de afectare sau anomalie a funcției nodului sinusal. Un ritm cardiac sub limita inferioară normală corespunzătoare vârstei ridică suspiciunea de disfuncție de nod sinusal.

Termenii de tahibradicardie și sindrom „sick sinus” sunt utilizați pentru a caracteriza asocierea frecventă a disfuncției de nod sinusal cu tahicardii atriale.

**Etiologie:** este rară la copiii fără boli congenite asociate. Disfuncția de nod sinusal apare frecvent postoperator, după corecția malformațiilor cardiace congenitale (chirurgie atrială: închiderea defectului septal atrial, operații Mustard, Senning și Fontan), prin lezarea directă a nodului sinusal sau a conducerii intraatriale cu bloc intraatrial (cauză frecventă a bradicardiei la acești bolnavi), de asemenea, prin fibroza și hipertrofia pre- și postoperatorie.

### Cauzele disfuncției de nod sinusal

#### a) Cauze nonchirurgicale:

- Idiopatică, congenitală
- Familială

Boli congenitale: defect septal atrial ostium secundum, defect septal atrial sinus venos, canal atrioventricular comun, stenoza pulmonară, defect septal ventricular, transpoziție de vase mari, ventricul unic, persistența de canal arterial, coarctare de aortă, sindrom WPW.

**Cardiomiopatii:** dilatativă, hipertrofică, infiltrativă.

**Boli inflamatorii:** reumatism articular acut, boli de colagen, distrofia musculară, ataxia Friedrihi, miocardita virală.

**Boli ischemice:** boala coronariană: infarct miocardic, stenoza de arteră coronară dreaptă, displazie fibro-musculară a arterei nodului sinusal, fistula coronariană, boala Kawasaki, tumori ale celulelor granulare ale nodului sinusal, trombi în atriul drept.

**Necroza:** CID, purpura trombotică trombocitopenică.

**Medicamente:** Agenți antiaritmici: clasa Ia, Ib, Ic, amiodarona, sotalol, adenzina, digoxin, beta-blocante, blocante de calciu; alți agenți: litiu, clonidina, metildopa.

**Boli endocrine și metabolice:** hipo-hipertiroidism, feocromocitom, homocistinuria congenitală, hipoxie, hipercaemie, hipertermie, hipercalcemie, hiperpotasemie.

**Hipervagotonia:** idiopatică, stimulare nazo-esofagiană, reflux gastro-esofagian, atleți de performanță, hipersensibilitate de sinus carotidian, tuse, vărsături, nevralgie glosofarinagiană, somn, hipertensiune intracraniană.

**Medicamente cu efect parasimpatomimetic:** acetilcolina, prostigmina, fenilefrina, metoxamina, rezerpina, morfina.

**Diferite cauze:** sindromul de QT lung, sindromul morții subite la copil, tumori, coronarografie, icter obstructiv, sindrom Guillain-Barre, astm bronșic.

#### b) Cauze chirurgicale

**Intervenții la nivel atrial:** operația Mustard, operația Senning, închiderea defectului septal atrial, procedeul Fontan, corecția canalului atrioventricular comun, corecția întoarcerii venoase pulmonare aberante a bolii Ebstein, procedura Blalock-Hanlon, transplant cardiac.

**Alte intervenții:** incanularea venei cave superioare.

**Tratament:** dependent de simptomatologie. În caz de sincopă, scăderea toleranței la efort și disfuncție cardiacă agravată de pierderea sincronismului atrio-ventricular, se impune pacing. **Indicațiile de cardiostimulare permanentă la copii cu disfuncție de nod sinusal:**

#### Clasa I

1. Disfuncție de nod sinusal cu bradicardie simptomatică cu AV sub cea corespunzătoare vârstei.

#### Clasa II a

1. Sindromul bradi-tahicardie, care necesită tratament cu alte antiaritmice decât digitala.

2. Bradicardie sinusală asimptomatică la copii cu boli congenitale complexe, cu frecvență cardiacă de repaus < 40 bătăi/minut sau pauze ale ritmului ventricular > 3 secunde.

3. Pacienți cu boli cardiace congenitale cu alterarea hemodinamicii datorată bradicardiei sinusale sau pierderii sincronismului atrioventricular.

#### Clasa II b

1. Bradicardie sinusală asimptomatică la adolescenți cu boală congenitală cu frecvență cardiacă de repaus < 40 bătăi pe minut sau pauze ale ritmului ventricular > 3 secunde.

#### Clasa III

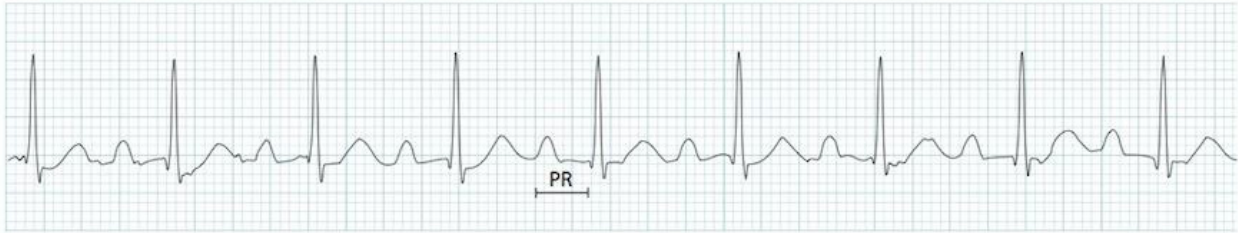
1. Bradicardie sinusală asimptomatică la adolescenți cu cel mai lung interval RR < 3 secunde și frecvență cardiacă minimă > 40 bătăi/minut.

Obiectivele terapeutice sunt direcționate în egală măsură spre tahicardie și bradicardie. Aspectul terapeutic cel mai dificil este prevenirea morții subite. Suportul ritmului cardiac este un adjuvant al terapiei antiaritmice în scopul reprimării recurențelor tahicardiei și poate ajuta în menținerea sincronismului atrioventricular, ambele îmbunătățind prognosticul. Implantarea profilactică de pacemaker în cazul bolnavilor asimptomatici este controversată. De asemenea, presincoapa sau sincopa asociată cu pauze sinusale este adesea dată de cardioinhibiție mediată neural și mai puțin de disfuncția nodului sinusal, de aceea poate fi prevenită fără pacing. În situațiile de urgență, cu bradicardie severă, se folosește atropina 0.04 mg/kg sau izoproterenol 0,05-0.5 mg/kg/min.; în cazul în care

frecvența cardiacă obținută este nesatisfăcătoare, se indică cardiostimulare temporară transvenoasă sau externă.

## BLOCUL ATRIOVENTRICULAR

**Blocul atrioventricular** definește orice anomalie în care conducerea impulsului sinusal sau atrial la ventricule este întârziată sau întreruptă. Variaza prin extinderea blocului sau nivelul anatomic la care apare, putând reprezenta un aspect fiziologic normal, o anomalie funcțională tranzitorie sau o întrerupere anatomică fixă.



**Fig. 25.** Bloc AV de gr. I.

Întârzierea conducerii poate să apară la nivelul nodului atrioventricular, în atriu sau distal în sistemul de conducere.

### Etiologie:

Blocul atrioventricular de gr. I poate fi o variantă normală la copiii sănătoși (nou-născuți, adolescenți, sportivi), reflectând adesea o creștere tranzitorie a tonusului vagal.

Condițiile patologice care determină blocul atrioventricular de gr. I sunt similare cu cele ale blocului atrioventricular de gr. II.

Cauze de bloc atrioventricular de gr. I și II:

- Bloc atrioventricular familial
- Tonus parasimpatic crescut
- Reumatism articular acut
- Miocardită
- Boala Lyme
- Difterie
- Rubeolă
- Oreion
- Trichineloză
- Hipotermie
- Diselectrolitemie
- Hipo- sau hiperpotasemie
- Hipo- sau hipercalcemie
- Hipoglicemie
- Hipomagneziemie
- Malformații cardiace congenitale
- Defect septal atrial

Blocul atrioventricular se caracterizează prin: localizarea anatomică (atriul, nodul atrioventricular, infranodal), gradul blocului (gradul I, gradul II, gradul III), raportul dintre impulsul atrial și cel ventricular (1:1; 2:1; 4:3).

## BLOCUL ATRIOVENTRICULAR DE GRADUL I

Se definește ca fiind o întârziere a conducerii impulsului atrial la ventricule, manifestată ECG prin prelungirea intervalului PR raportată la valorile normale pentru vârstă și frecvență cardiacă, cu relația P-QRS 1:1.

- Valvulopatii
- Boala Ebstein
- Întoarcere venoasă pulmonară totală aberantă
- Hipotiroidism
- Distrofie musculară Duchenne
- Sindrom Kearns-Sayre
- Hipotermie
- Tratament antiaritmie
- Traumatism chirurgical.

### Diagnostic

1. Ritm sinusal.
2. Prolungirea intervalului PR.
3. Conducere atrioventriculară intactă.

### Tratament

Blocul atrioventricular de gr. I este bine tolerat și nu necesită tratament. Apariția anomaliei de conducere în cadrul unei stări patologice impune tratamentul acesteia. Copiii cu distrofie musculară, sindrom Kearns Sayre, lupus neonatal, cu antecedente familiale de bloc cardiac complet sau boală maternă de țesut conjunctiv trebuie dispensarizați, existând riscul evolutiv al anomaliei de conducere.

## BLOCUL ATRIOVENTRICULAR DE GRADUL II

Se descriu două tipuri - tipul I cu periodicitate Wenchebach (Mobitz I) și tipul II (Mobitz II). În ambele tipuri blocarea impulsului este intermitentă și repetitivă.

a) Blocul atrioventricular de gr. II tip Mobitz I. Se caracterizează prin alungirea progresivă a conducerii atrioventriculare până la blocarea unui impuls atrial.

### Etiologie

Poate fi secundar unui tonus vagal crescut și se întâlnește la copiii cu cord normal, în timpul somnului și la atleți.

### Diagnostic

1. Alungirea progresivă a intervalului PR până la apariția unei unde P blocate.
2. Scăderea progresivă a intervalului RR.
3. Intervalul RR ce conține unda P blocată este mai mic decât suma a două intervale PP.

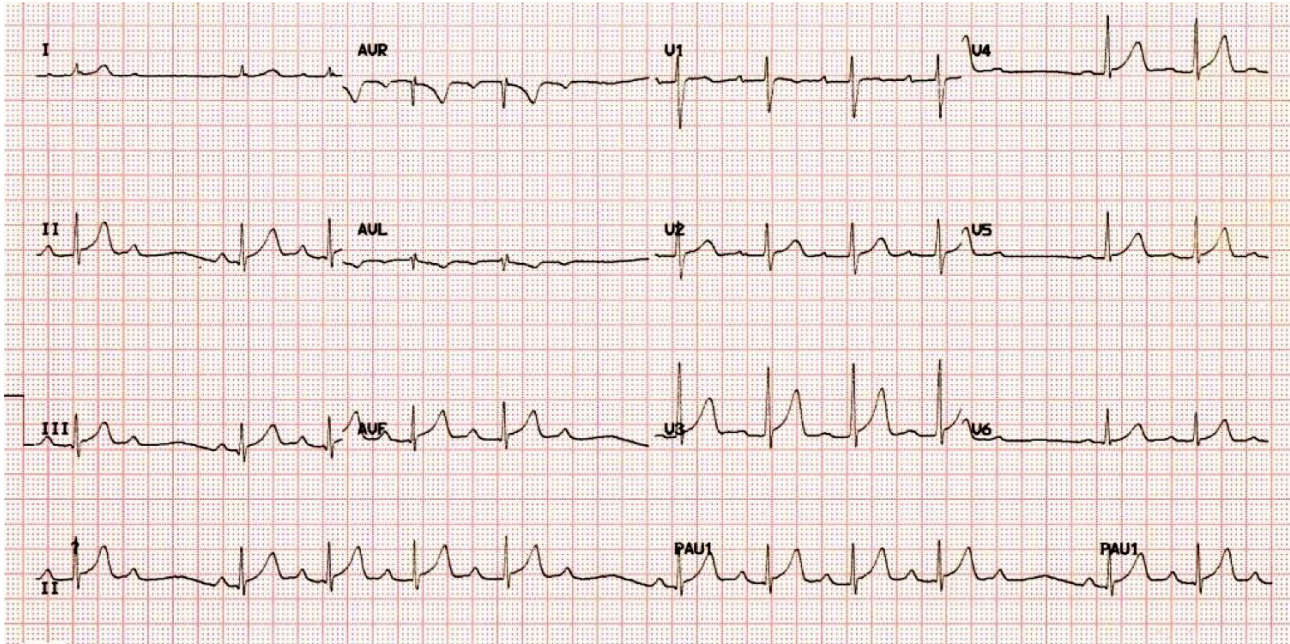


Fig. 26. Bloc AV de gr. II.

**Tratament:** Este bine tolerat și rareori asociază bradicardie simptomatică, cu indicație pentru pacing. Tratamentul acut al bolnavilor simptomatici - atropină, isoproterenol.

b) Blocul atrioventricular de gr. II tip Mobitz II.

Se caracterizează prin blocarea intermitentă a conducerii atrioventriculare fără asocierea prelungirii intervalului PR. Tulburarea de conducere apare distal la nivelul fasciculusului His, rar la nivelul nodului atrioventricular și este adesea asociată cu o afectare distală difuză a sistemului de conducere, rezultând asocierea cu bloc de ramură.

### Etiologie

La copii se poate întâlni pe cord normal, cauzele fiind similare cu cele din Mobitz I.

### Diagnostic

1. Intervale PP constante.
2. Intervale RR constante anterior undei P blocate.
3. Pauză egală cu două cicluri P-P.

### Tratament

Blocul atrioventricular de grad II tip Mobitz II este în general asimptomatic. Poate progresa spre bloc atrioventricular complet, necesitând urmărire atentă. În cazul în care se asociază cu frecvență ventriculară joasă, pot apărea semne de debit cardiac scăzut, toleranță scăzută la efort, sincope, crize Adams-Stokes sau moarte subită. Pacienții simptomatici necesită cardiostimulare permanentă.

## BLOCUL ATRIOVENTRICULAR DE GRADUL III

Blocul atrio-ventricular de gradul III se definește prin absența totală a conducerii atrioventriculare, incapacitatea de a conduce impulsurile atriale la ventricule, atriile și ventriculele fiind controlate de pacemakeri diferiți.

Frecvența atrială este superioară celei ventriculare. Frecvența ventriculară, precum și morfologia complexului



QRS variază în funcție de localizarea pacemaker-ului ventricular.

**Etiologie:**

Cea mai frecventă etiologie este cea congenitală. Incidența este estimată la 1/15000 născuți vii, cea fetală fiind semnificativ mai crescută, mulți feți nesupraviețuind din cauza malformațiilor cardiace complexe asociate.

Aproximativ 30% din copiii cu bloc atrioventricular complet asociază boli cardiace structurale.

Cauze de bloc atrioventricular complet:

**Congenitale**

Boli de colagen ale mamei:

Lupus eritematos sistemic

Sindrom Sjogren

Boli mixte ale țesutului conjunctiv

Miocardită fetală

Malformații cardiace congenitale:

Transpoziția corectată de vase mari

Izomerism atrial stâng

Canal atrioventricular comun

Metabolice

Deficit de carnitină

**Diverse**

Sindrom 18 p

Sindrom QT prelungit

Idiopatic

Dobândite

Traumatic

Postoperator

Postcateterism

Traumatism toracic

Malformații cardiace congenitale:

Transpoziția corectată de vase mari

Izomerism atrial stâng

Canal atrioventricular comun

Cardiomiopatie hipertrofică

Defect septal ventricular

Tetralogie Fallot

Boala Ebstein

Infecțioase

Miocardită virală

Endocardită

Boala Lyme

Reumatism articular acut

Difterie

Mycoplasma pneumoniae

Rubeola

Meningită

Boala Chagas

Miopatii

Sindromul Kearns-Sayre

Distrofie musculară Duchenne

Distrofie miotonică

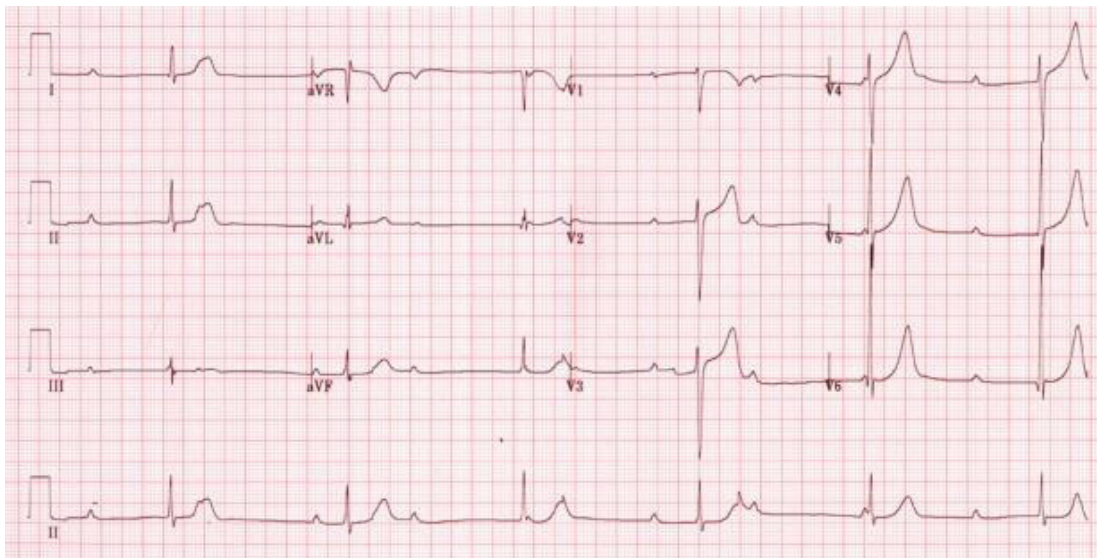
Metabolic

Deficit de carnitină

Glicogenoză II b

**Diagnostic ECG:**

1. Disociația completă a undelor P și complexelor QRS cu raportul undă P- QRS 2:1,3: 1; 4:1 etc.
2. Frecvența undelor P > frecvența QRS.
3. Frecvența ventriculară și morfologia complexului QRS variază în funcție de localizarea pacemaker-ului ventricular.



**Fig. 27.** Bloc AV de gr. III.

**Tratament**

Bolnavii cu frecvență cardiacă adecvată, asimptomatici nu necesită tratament. Trebuie urmăriți atent.

În cazul bradiaritmilor simptomatice se recomandă cardiostimulare permanentă. Câteva argumente importante în luarea deciziei cardiostimulării permanente în patologia pediatrică sunt:

1. Se indică întotdeauna când riscul morții subite secundar bradicardiei este semnificativ.
2. Se impune stabilirea prealabilă a asocierii bradicardiei și sincopei.
3. Bolnavii cu afecțiuni cardiace congenitale asociate bradicardiei prezintă un risc crescut al morții subite spre deosebire de cei cu bradicardie pe cord indemn.

**Tabelul 3. Indicațiile implantării de pacemaker în funcție de alura ventriculară în stare de veghe.**

	<b>AV la pacienți cu cord intact</b>	<b>AV la pacienți cu afecțiuni cardiace</b>
<b>Sugar</b>	Sub 55 bătăi/minut	Sub 65 bătăi/minut
<b>Copil</b>	Sub 45-50 bătăi/minut	Sub 55-60 bătăi/minut
<b>Adolescent</b>	Sub 40 bătăi/minut	Sub 50 bătăi/minut

4. Criteriul implantării de pacemaker este dependent de vârstă.

5. Decizia este individuală, aprecierea clinică fiind esențială.

În situații de urgență se indică agenți cronotropi, atropină, izoproterenol.

## CARDIOMIOPATIILE LA COPII

**Generalități.** Cardiomiopatiile (CMP) pediatrice sunt afecțiuni rare, asociate cu risc substanțial de morbiditate și mortalitate în rândurile copiilor. Cauzele CMP pediatrice sunt extrem de eterogene, variind de la defecte genetice până la afectarea miocardului în cadrul altor boli cardiace sau non-cardiace. CMP sunt adesea asimptomatice în copilărie, motiv pentru care diagnosticul primar poate fi stabilit cu întârziere. În același timp, unele forme de CMP pot asocia aritmii fatale, la care moartea subită cardiacă poate fi prima și ultima prezentare clinică. Prognosticul, în marea majoritate a cazurilor, este nefavorabil, dat fiind faptul că CMP sunt afecțiunile cardiace predominante în necesitatea de transplant cardiac la copii de orice vârstă. Factorii de risc responsabili pentru evoluția nefavorabilă în CMP pediatrică includ etiologia genetică (*genotipul specific*), procesele patogenetice, caracteristicile clinice și anomaliile structurale care afectează geometria și funcția miocardului (*fenotipul specific*) și asocieria afectărilor extracardiace.

**Definiție.** Cardiomiopatiile primare sunt un grup de afecțiuni ale miocardului, caracterizate prin anomalii structurale și funcționale ale mușchiului cardiac, în absența altor afecțiuni cardiovasculare, care ar determina anomaliile miocardice – hipertensiune arterială, boală coronariană, valvulopatii, cardiopatii congenitale [*European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, 2008*].

**Epidemiologie.** Studiile populaționale efectuate în unele țări ale lumii (SUA, Australia, Finlanda) estimează o incidență anuală a CMP primare la copii de 0,7-1/100 000 la populația pediatrică cu vârsta < 20 ani, cu valori maxime de incidență pentru sugari, 8,3/100 000, respectiv.

Majoritatea copiilor (circa 50%) se prezintă cu fenotip de cardiomiopatie dilatativă (CMD), 35-45% reprezintă cazurile de cardiomiopatie hipertrofică (CMH), alte tipuri de CMP sunt întâlnite mult mai rar la copii.

**Clasificare.** Clasificarea propusă de Grupul de Experți ai Societății Americane a Inimii (*American Heart Association, AHA, 2006*) a grupat toate cardiomiopatiile în 2 categorii principale, în funcție de criteriile etiopatogenice: 1) *cardiomiopatii primare* – afecțiuni cu lezarea predominantă și limitată a mușchiului cardiac (genetice, non-genetice, dobândite) și 2) *cardiomiopatii secundare*, în cadrul cărora afectarea miocardului face parte dintr-o altă afecțiune generalizată sistemică (cardiomiopatii specifice) (tabelul 4).

**Tabelul 4. Clasificarea etiopatogenică a cardiomiopatiilor primare**  
(modificată după AHA, 2006).

<b>Genetice</b>	<p>Cardiomiopatia hipertrofică          Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept          Non-compactarea de ventricul stâng          Glicogenozele – boala Danon, boala Pompe          Defectele de conducere          Miopatii mitocondriale          Canalopatii: sindromul QT lung, sindromul QT scurt, sindromul Brugada, tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică</p>
<b>Mixte</b>	<p>Cardiomiopatia dilatativă          Cardiomiopatia restrictivă</p>
<b>Dobândite</b>	<p>Cardiomiopatia inflamatorie (miocardita)          Cardiomiopatia indusă de stres („Tako-tsubo”)          Cardiomiopatia peripartum          Cardiomiopatia indusă de tahicardie          Nou-născuți din mame diabetice insulino-dependente</p>

Grupul de lucru pentru bolile miocardului și pericardului al Societății Europene de Cardiologie (SEC, 2008) a propus ultima variantă de clasificare a cardiomiopatiilor, care include principii morfologice și funcționale, divizate suplimentar în funcție de etiologie (*forme familiale/ genetice* și *non-familiale/non-genetice*). Acestea din urmă sunt delimitate în funcție de defectul/defectele genetice sau mecanismele fiziopatologice principale.

Cardiomiopatiile familiale, de regulă, afectează mai mulți membri ai unei familii, adesea cu heterogenitate genotipică în cadrul aceleiași familii, iar cele non-familiale interesează un singur membru al unei familii (*forme sporadice*). Subtipurile specifice, menționate în tabel, sunt cardiomiopatii dobândite în cadrul altor maladii cunoscute (tabelul 5).

**Tabelul 5. Clasificarea cardiomiopatiilor** (modificată după SEC, 2008).

<b>Tipul</b>	<b>Forma</b>	<b>Afecțiune</b>
<b>Cardiomiopatia hipertrofică</b>	<p>Familială/Genetică            Non-familială/Non-genetică</p>	<p>Defect genetic neidentificat            Afecțiune specifică            Idiopatică            Subtipuri specifice</p>
<b>Cardiomiopatia dilatativă</b>	<p>Familială/Genetică            Non-familială/Non-genetică</p>	<p>Defect genetic neidentificat            Subtipuri specifice            Idiopatică            Subtipuri specifice</p>
<b>Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept</b>	<p>Familială/Genetică            Non-familială/Non-genetică</p>	<p>Defect genetic neidentificat            Subtipuri specifice            Idiopatică            Subtipuri specifice</p>

<b>Cardiomiopatia restrictivă</b>	Familială/Genetică Non-familială/Non-genetică	Defect genetic neidentificat Subtipuri specifice Idiopatică Subtipuri specifice
<b>Cardiomiopatii neclasificate</b>	Familială/Genetică Non-familială/Non-genetică	Defect genetic neidentificat Subtipuri specifice Idiopatică Subtipuri specifice

Grupul de cardiomiopatii neclasificate include formele familiale/genetice: non-compactarea ventriculului stâng (VSNC) (izolată sau asociată sindromului Barth și/sau altor defecte genetice); cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept (CAVD) și forme non-familiale/non-genetice (cardiomiopatia de stres), nou-născuții din mame cu diabet zaharat insulindependent, cardiomiopatia indusă de tahiaritmii cronice ș.a.

**Metode de diagnostic.** Diagnosticul de apreciere a tipului de CMP la copii este bazat în principal pe metode imagistice non-invasive, dintre care ecocardiografia (EcoCg) și ECG sunt teste de prima linie. Alte metode imagistice (RMN, CT, radiografia cardiopulmonară), precum și teste biologice sau metode invazive (biopsie endomiocardică (BEM), cateterismul cardiac, RMN angio) se aplică la copii în funcție de tipul CMP suspectat, preponderent în efectuarea diag-nosticului diferențiat sau la etapa de pre-transplant cardiac. Conduita actuală a copilului cu orice formă de CMP presupune consilierea genetică și efectuarea panelurilor de teste genetice în mod obligatoriu la orice etapă de evaluare a pacientului și screeningul familial al rudelor de gradul I.

**Metode de tratament.** Metodele de tratament aplicate copiilor cu CMP includ administrarea remediilor medicamentoase și tehnici invazive intervenționale sau chirurgicale, care depind de simptomatologie, tipul de CMP, complicații. În cazurile de CMP cu risc de moarte subită cardiacă (MSC), scopul conduitei de tratament este prevenirea evenimentelor fatale, pentru care se recurge la implantarea dispozitivelor speciale (cardiodefibrilator, cardiostimulator, dispozitive de asistare mecanică a circulației ș.a.), temporar sau permanent. Ultima opțiune de tratament al copiilor cu CMP avansată este transplantul de cord, care poate fi efectuat la orice vârstă pediatrică, independent de tipul de CMP.

## CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ LA COPII

**Definiție.** Cardiomiopatia dilatativă la copii este definită prin prezența dilatării ventriculului stâng și disfuncției sistolice în absența altor condiții de supraîncărcare de presiune sau volum (HTA, valvulopatii, cardiopatii congenitale, sepsis, ischemie a miocardului).

Criteriile de diagnostic se bazează prin măsurările EcoCG, care confirmă dilatarea cavității ventriculului stâng (VS), în special ale valorilor scorului z (scor  $z > 2$ ) ale diametrului telediastolic (DTDVS) și diametrului telesistolic (DTSVS), valori ajustate la datele antropometrice ale pacientului (SC), comparate cu valorile medii la copii sănătoși. Disfuncția sistolică va fi apreciată prin scăderea fracției de ejeție (FE) și fracției de scurtare (FS) a VS.

**Epidemiologie.** Datele statistice de incidență pentru copii sunt variate, respectiv: SUA – 0,57/100.000 copii, inclusiv la sugari – 4,4/100.000; Finlanda – 2,6/100.000; Marea Britanie – 0,87/100.000 la copii până la 16 ani. Studiile sugerează o frecvență mai mare la sugari, la copii de sex masculin (formele X-lincate) și la copii de rasă neagră. Forme fetale nu au fost raportate.

**Etiologie.** Mult timp, CMD a fost considerată afecțiune idiopatică. Actualmente este raportată o serie largă de factori cauzali în declanșarea maladiei, dar factorul etiologic specific totuși nu a fost identificat, cu excepția doar a deficienței sistemice de carnitină și CMD indusă de antracilină (cardiotoxicitate). Trei grupe de factori sunt implicate în etiopatogenia bolii: miocardita acută virală suportată, mecanismele autoimune și predispoziția genetică. Se consideră că CMD este condiționată genetic în 30% din cazuri. Totuși, la circa 50% din pacienți etiologia rămâne neelucidată (forme idiopatic). La 20-25% din pacienți cu CMD a fost depistată prezența virusului Cocksackie B. Aproape 2/3 din cazurile pediatrice reprezintă forme idiopatic (tabelul 6).

**Tabelul 6. Cauzele cardiomiopatiei dilatative la copii.**

<b>CMD primară</b>	<i>Familiale/genetice</i> <i>Sarcomerice</i> <i>Boli mitocondriale</i> <i>Boli neuromusculare</i> <i>Laminopatiile</i>
<b>CMD secundară</b>	<i>Inflamatorii (miocardita)</i> <i>Toxine (Fe, Co, As, Antraciclină, Radiație ionică)</i> <i>Boli metabolice (endocrinopatii dobândite: diabetul zaharat, tiroidite) și erori metabolice</i> <i>innăscute (deficiența de carnitină, boala Pompe, boala Andersen, boala Gaucher, mucopolizaharidozele)</i> <i>Deficiențe nutriționale (deficitul de tiamină, selenium, malnutriție protein-calorică)</i> <i>Boli cardiace structurale (valvulopatii, cardiopatie congenitală cu hemodinamic de tip "ventricul unic", boli coronariene)</i> <i>Boli pulmonare</i>

**CMD familială.** Formele familiale de CMD se confirmă în 30-50% dintre toate cazurile de CMD. Sunt definite ca familiale atunci când boala este confirmată la 2 sau mai mulți membri ai unei familii. Este o afecțiune genetică heterogenă, cu transmitere diferită, preponderent autozomal-dominantă (AD), dar poate fi și autozomal-recesivă sau legată de cromozomul X. Defectele genetice sunt prezentate prin mutațiile care codifică componentele citoscheletului și discul Z al cardiomiocitului (actina, lamina A/C). Riscul de apariție a CMD la alte rude de gradul 1 este de 20%, boala fiind asimptomatică la vârsta de copil. Unele CMD la pacienții care nu au un istoric familial clar pot avea etiologie genetică, dar vor fi etichetate ca CMD genetice sporadice.

#### **Fiziopatologie**

Indiferent de etiologie, procesele fiziopatologice vor fi aproape similare, cu manifestări clinice variate. Factorii etiologici servesc drept stimuli inițiali în dezvoltarea ulterioară a proceselor fiziopatologice. Evolutiv, odată cu creșterea consecutivă a stresului parietal și activarea neuroendocrină, intervin modificări maladapive, sondate cu modificări celulare complexe, care rezultă în remodelarea structurii țesutului cardiac. Drept rezultat scade numărul de cardiomiocite viabile și funcționale, condiționat, preponderent, de procesele exagerate de apoptoză. Apoptoza cardiomiocitelor este indusă de interecțiunea complexă a multitudinii de procese patologice și factori-cheie ca: sinteza crescută de catecolamine (activarea sistemului de semnalizare beta-adrenergică și speciilor reactive de oxigen); stresul parietal cronic și eliberarea de angiotensină II, oxid nitric și citokine inflamatorii. Per total, elementele principale ale proceselor fiziopatologice în CMD se pot rezuma la următoarele: 1) hipertrofia miocitelor

nefuncțională la etapele inițiale ale bolii (compensator la stresul parietal); urmată de 2) reducerea contractilității ventriculului stâng; 3) scăderea debitului cardiac; 4) creșterea presiunilor telediastolice ventriculare stângi; care cauzează 5) disfuncția cardiacă sistolică și, ulterior, în fazele finale, disfuncția diastolică a VS (figura 28).

#### **Anatomie patologică**

La examenul macroscopic se determină dilatarea cavităților ventriculare (preponderent a ventriculului stâng), creșterea marcantă a grosimii parietale. Valvele cardiace sunt neschimbate, dar se evidențiază dilatarea inelelor valvulare (secundare dilatării cavitare). Histomorfologic sunt prezente hipertrofia miocitară și fibroza interstițială la nivelul ventriculului afectat.

#### **Diagnostic**

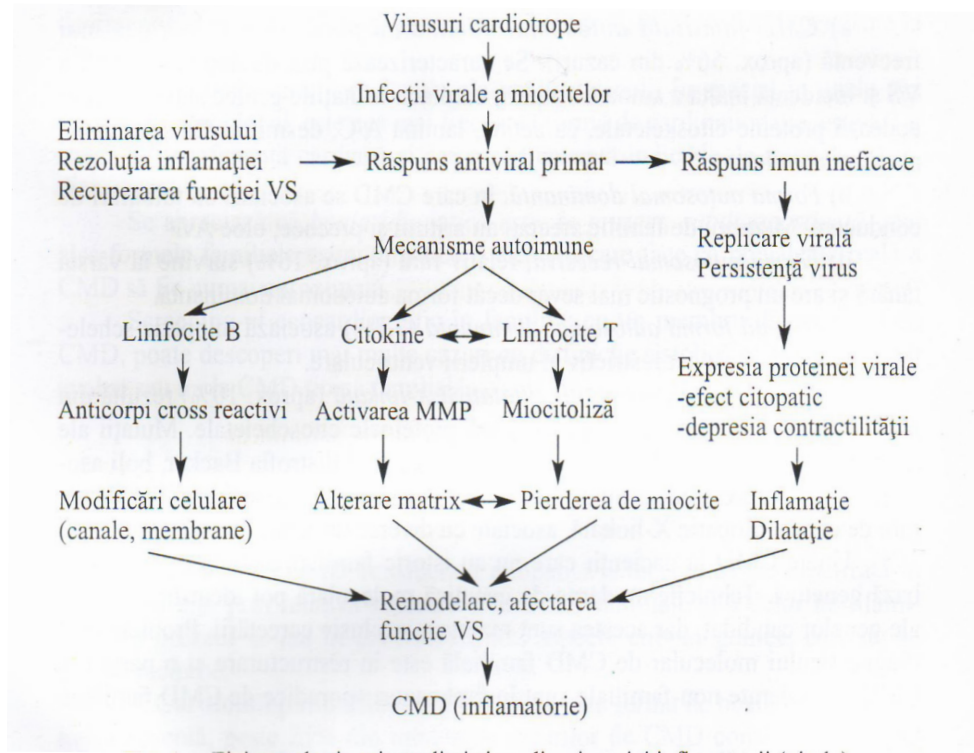
Nu există markeri diagnostici imunologici, histochimici, morfologici, microbiologici sau ultrasonografici specifici pentru CMD. Scopul diagnosticului este efectuarea investigațiilor care exclud o CMP cu dilatare ventriculară specifică sau secundară.

**Tabloul clinic.** Debutul este, de obicei, insidios, dar poate fi acut în 25% din cazuri, în special exacerbarea urmează după o infecție respiratorie acută (circa 50%). La etapele inițiale, inclusiv la copii, CMD poate fi asimptomatică mult timp. Manifestările inițiale sunt similare cu cele ale pacienților cu insuficiență cardiacă de orice etiologie, mai frecvent este vorba de semne de insuficiență cardiacă congestivă: tuse, dispnee, fatigabilitate, sindrom edematos, intoleranță la efort. Un istoric familial sugestiv poate fi prezent la 25% din pacienți.

La examenul fizic vor fi prezente semne de insuficiență cardiacă congestivă. La sugar și copil mic: tahipnee, tahicardie cu puls periferic slab, extremități reci, hepatomegalie. În cazuri extreme, copilul prezintă stare de șoc. La copiii mai mari se vor depista: raluri pulmonare bazale crepitante, hepatomegalie, jugulare turgescențe. Semne cardiace majore sunt: cardiomegalie, zgomote cardiace asurzite, tahicardie,

prezența Zg3/Zg4 cu apariția ritmului de galop, accentuarea Zg2, suflu sistolic de regurgitare mitrală și tricuspidiană.

În practica pediatrică, diagnosticul se stabilește prin respectarea metodei „step-by-step” („pas cu pas” sau „treaptă cu treaptă”), care include efectuarea examenului clinic și paraclinic complet, prin excluderea altor cauze care asociază dilatarea ventriculară stângă.



**Fig. 28.** Fiziopatologia CMD inflamatorii (postmiocarditice virale) (Sursa: Gherasim L., ș.a. Cardiomiopatii. Miocardite. Insuficiența cardiacă. Editura Medicală, București, 2010).

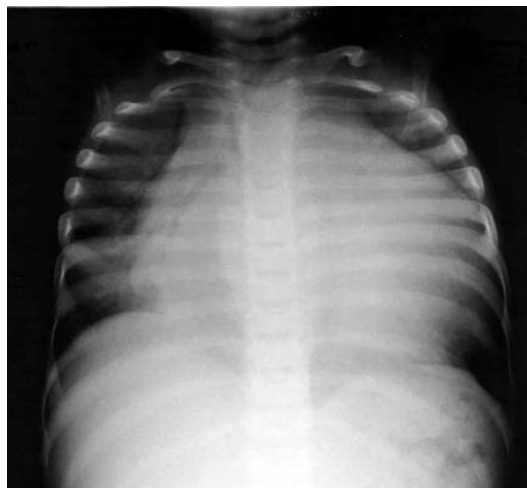
### Investigațiile paraclinice

#### Prima treaptă

**Analize de laborator.** La prima treaptă se exclude CMD de altă etiologie – electroliții serici, fosforul, calciul, parametrii funcției renale, hormonii (disfuncții tiroidiene, feocromocitom), proces autoimun. La pacienții cu CMD și insuficiență cardiacă neuropeptidele (BNP, NT-proBNP) sunt biomarkeri eliberați de la nivelul miocardic ca răspuns la stres perietal, având rol diagnostic. Alți markeri serici corelează numai cu severitatea simptomelor – IL-6, noradrenalina ș.a.

**ECG** nu indică modificări specifice. Se pot identifica: tahicardie sinusală, modificări ale complexului QRS, tulburări de conducere, unde Q în absența necrozei miocitare, modificări nespecifice ST-T.

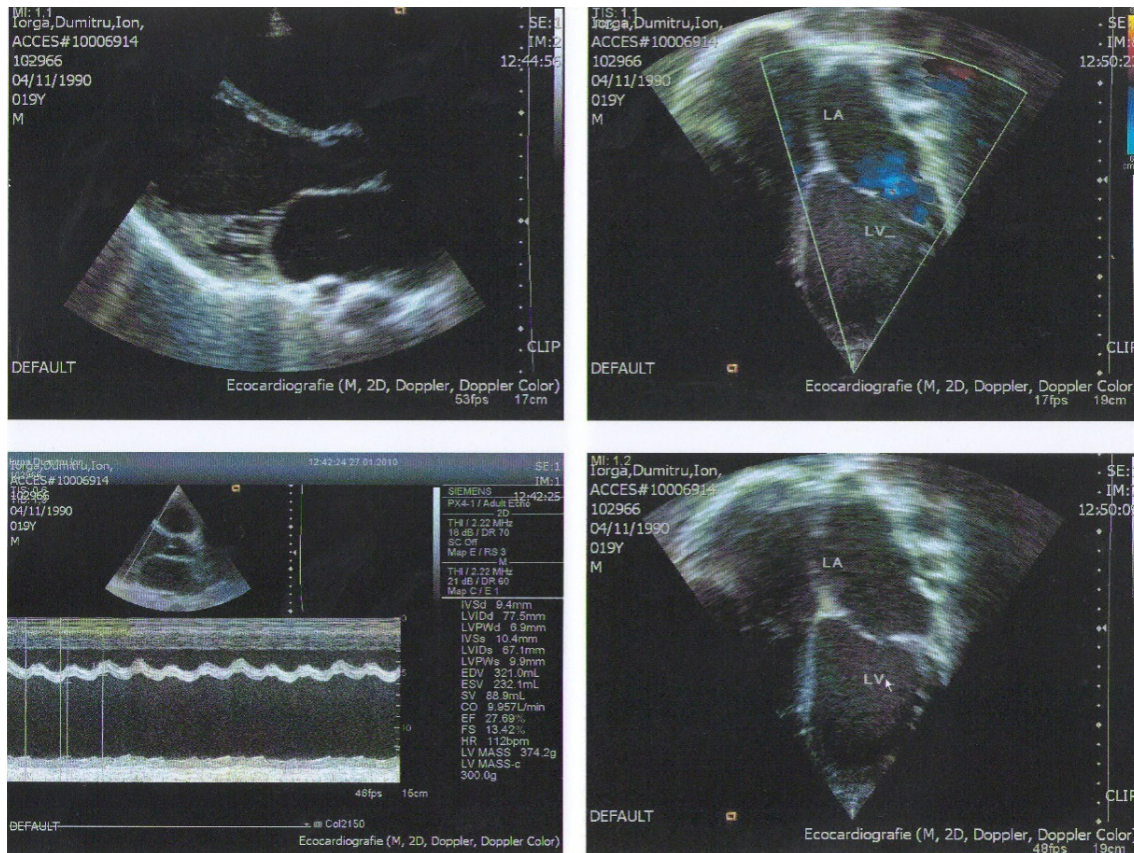
**Radiografia cardiopulmonară** – cardiomegalie, redistribuția circulației pulmonare (figura 29).



**Fig. 29.** Radiografia cardiopulmonară, copil cu CMD, vârsta 4,5 luni (arhiva personală).

EcoCG transtoracică (TTE) are un rol esențial în diagnosticul CMD prin evaluarea dimensiunilor cavităților (DTDVS), a funcției ventriculare (FS, FE), a consecințelor

hemodinamice (severitatea regurgitărilor valvulare, creșterea presiunii în circuitul pulmonar), revărsat pericardic (figura 30).



**Fig. 30.** EcoCG pacient B., 17 ani. Se vizualizează dilatarea cavităților stângi (DTDVS), preponderent a VS, hipochinezia parietală și disfuncție sistolică, cu scăderea contractilității VS (FE 27%, FS 13%) (arhiva personală).

Criteriile EcoCG diagnostice conform recomandărilor WHO/ISFC (*World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology*):

1. FS < 25%;
2. și/sau FEVS < 45%;
3. DTDVS > 2 scorul Z din valoarea normală prezisă, în funcție de vârstă și suprafața corporală.

**Sfatul genetic.** La pacienții cu forme familiale de CMD – screeningul familial la rudele de gradul 1 și 2.

**Treapta a doua:** testul cu efort, RMN cardiac, BEM cu utilizarea tehnicilor de hibridizare *in situ* pentru confirmarea persistenței virale.

**Diagnostic diferențial.** Se va face diferențierea dintre CMD primară și CMD secundară: origine anormală a arterei coronariene stângi, stenoză aortică valvulară, deficiența de carnitină, coarctația de aortă, infarctul miocardic acut, miocardita acută virală sau nonvirală.

### Tratament

Pacienții vor beneficia de opțiunile tratamentului insuficienței cardiace și altor complicații: tratament medical cu IECA, beta-blocante, antagoniști de aldosteron, diuretice, preparate digitale, anticoagulante (fibrilație atrială), antiaritmice.

**Alte tratamente:** terapia de resincronizare, plastia sau protezarea valvei mitrale, implantarea cardiodefibrilatorului, transplantul cardiac (ultima opțiune de tratament).

### Evoluție și prognostic

Prognosticul este variabil. Este dependent de etiologie, complicații și respectarea răspunsului la tratament. Cauzele decesului pot fi insuficiența cardiacă, aritmiile ventriculare și complicațiile posttransplant. Prognosticul este mai favorabil în depistarea etiologiei și diagnosticarea CMD precoce. Copiii cu CMD dezvoltată după o miocardită acută au, în general, un prognostic mai favorabil decât pacienții cu CMD

idiopatică, chiar dacă se prezintă cu dilatate considerabilă a VS și insuficiență cardiacă importantă la debut.

Moartea subită cardiacă în CMD pediatrică nu este caracteristică. Mortalitatea este mai mare la sugari și CMD primară în cadrul bolilor neuromusculare.

Supraviețuirea fără transplant este de 30-36% la 5 ani, posttransplant – peste 75% la 1 an și peste 65% la 5 ani. Gradul de supraviețuire a copiilor cu CMD s-a majorat, în ultimii 10 ani, grație noilor metode de diagnostic și transplantului de cord. În absența transplantului cardiac supraviețuirea corelează cu evoluția clasei NYHA și a remodelării ventriculului stâng.

## CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ LA COPII

**Definiție.** Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afecțiune miocardică primară genetică, frecvent familială, cu o expresie fenotipică eterogenă, cu fiziopatologie unică și evoluție clinică variată, caracterizată prin prezența hipertrofiei ventriculului stâng, în absența altor afecțiuni care ar putea asocia hipertrofia (hipertensiunea arterială, stenoza aortică, cordul atletului).

### Epidemiologie

CMH este cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară de etiologie genetică. Incidența în rândul populației generale este, după datele studiilor populaționale, de la 0,2% la 0,5% la grupul de pacienți depistați prin examenul ecocardiografic (EcoCG). Prevalența în populația generală este de cca 1:500. Se întâlnește la toate vârstele, fără predilecții de sex și rasă. Deși, adesea, debutează în copilărie, primar se poate prezenta,

de regulă, în deceniul 3 de viață. Studiile pediatrice raportează o incidență a CMH de 0,24-0,47/100 000 în rândul copiilor. Vârsta medie de manifestare primară la copii este de cca 7 ani, iar 1/3 dintre cazuri sunt depistate la vârsta de sugară.

### Etiologie

Cauzele CMH pot fi de origine genetică și non-genetică. Ipoteza etiologică genetică a CMH a fost raportată pentru prima dată de Jarcho J.A. și coautorii în 1989. Până în prezent sunt identificate 15 gene și 6 cromozomi, fiind descrise peste 400 de diverse mutații cu implicație în apariția CMH. Studiile genetice au confirmat prezența mutațiilor în gena lanțului greu al β-miozinei cardiace și în alte gene care codifică proteinele sarcomerice (troponina cardiacă I, troponina T, actina, titina, troponina C etc.). Transmiterea în formele familiale este autozomal dominantă, cu penetrare incompletă și dependentă de vârstă, fiind confirmată în circa 50-80% din cazuri. CMH este partea componentă a unor sindroame genetice – sindromul Noonan, LEOPARD, ataxia Friedreich. Formele familiale se întâlnesc în glicogenoze (boala Pompe, boala Danon etc.), deficit de carnitină, citopatii mitocondriale, amiloidoză familială. La copii, hipertrofia ventriculară stângă se determină preponderent în cadrul afecțiunilor metabolice, miopatiilor mitocondriale sau al diverselor sindroame genetice extracardiace; mai rar se confirmă o afectare a sarcomerului. Vârsta pacientului reprezintă elementul-cheie în direcționarea etiologiei. Astfel, la circa 60% dintre adolescenți și adulți, CMH este confirmată ca maladie genetică cu transmitere autozomal-dominantă, cauzată de mutațiile genelor proteinelor sarcomerice. Or, erorile metabolice înăscute și sindroamele malformative sunt mult mai frecvente la copiii (tabelul 7).

**Tabelul 7. Cauzele cardiomiopatiei hipertrofice la copii.**

CMH primare	Sarcomerice
CMH secundare	<p><i>Boli de stocaj al glicogenului</i> (boala Pompe, boala Danon, PRKAG2, BSG tip III)</p> <p><i>Boli de stocaj lizozomale</i> (Mucopolizaharidoza tipurile I și II, boala Anderson-Fabry, mucopolidoza)</p> <p><i>Sindromale</i> (Noonan, Costello, Dwyer ș.a.)</p> <p><i>Defecte de oxidare a acizilor grași</i> (deficiența de carnitină)</p> <p><i>Boli mitocondriale</i> (ataxia Friedreich)</p> <p><i>Endocrinopatii</i> (hiperinsulinism primar, sugari născuți de la mame cu diabet zaharat insulinidependent, acromegalie)</p>

Semnul de hipertrofie ventriculară stângă (HVS) poate fi prezent și la nou-născuții din mame cu diabet zaharat, chiar cu glicemie controlată în timpul sarcinii. Multe dintre bolile metabolice ereditare asociază HVS, responsabilă de multe ori de prognosticul vital al pacienților. În pofida realizărilor

medicinii moderne, o treime dintre cazurile de CMH rămân cu etiologie neidentificată.

### Anatomie patologică

CMH este confirmată prin prezența hipertrofiei ventriculare, însoțită de mărirea masei miocardului. Hipertrofia



poate fi preponderent asimetrică, dar și simetrică, frecvent localizată la nivelul septului interventricular anterior, mai rar – la nivelul peretelui anterolateral sau al celui posterior. Circa 2/3 din pacienți asociază anomalii structurale ale aparatului valvular mitral prin modificări ale dimensiunilor și formei cuspidelor anterioare/cuspidelor. Microscopic, miocardul se caracterizează prin creșterea dimensiunilor, modificarea formei miocitelor, pierderea organizării tipice a miocitelor, având conexiuni intercelulare haotice (arhitectura dezorganizată) atât în porțiunile hipertrofiate, cât și în cele adiacente. Se pot evidenția anomalii ale arterelor coronariene, responsabile de episoade de ischemie miocardică, cu zone de necroză sau fibroză miocardică.

### Fiziopatologie

Procesele fiziopatologice sunt condiționate de 4 procese de bază, dintre care primele 3 sunt caracteristice vârstei de copil:

a) *Obstrucția la nivelul tractului de ieșire (de ejeție) al ventriculului stâng* – secundară HVS, importantă pentru evoluția și prognosticul pacienților, apare în 95% din cazuri în condiții de mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale (efectul SAM), care contribuie la apariția unei regurgități mitrale secundare, a cărei severitate este legată de gradul de obstrucție.

b) *Disfuncția diastolică*. Sunt anormale ambele faze ale diastolei. Hipertrofia și fibroza interstițială determină scăderea complianței și relaxării ventriculare pasive din timpul umplerii ventriculare, cresc presiunile de umplere și scade fluxul coronarian.

c) *Ischemia miocardică*. Este rezultatul mai multor mecanisme: modificările arterelor coronare intramurale cu diminuarea lumenului; scăderea densității capilare relative la creșterea masei ventriculare; compresia sistolică extravasculară.

d) *Diminuarea grosimii perietale*. Se dezvoltă, pe parcursul anilor, la circa 60% din pacienții cu hipertrofie importantă. Este cauzată de ischemie miocardică, fibroză, distrucție miocitară datorată supraîncărcării hemodinamice permanent anormale.

### Diagnostic

**Tabloul clinic.** Pacienții pediatrici pot fi asimptomatici. Primele simptome se manifestă, de regulă, în deceniul 2 de viață. Simptome comune sunt: moartea subită cardiacă, dispneea (de efort, paroxistică nocturnă), sincopa sau stări presincope, durerea toracică de tip anginos, palpitații, ortopneea, insuficiența cardiacă congestivă (rară la copil), fatigabilitate, amețeli.

La examenul fizic se poate determina: puls carotidian bifid; Zg1 normal sau accentuat, Zg2 dublat din cauza prezenței obstrucției severe la nivelul tractului de ejeție a ventriculului stâng; prezența Zg3/Zg4; suflul mezosistolic de

ejeție stângă parasternal și la apex, cu iradiere la baza cordului, a cărui intensitate va crește prin manevre vagale reflectorii (manevra Valsava, exerciții fizice, trecerea în poziție ortostatică). În cazul prezenței regurgității mitrale importante se va percepe un suflu holosistolic la apex.

**Investigații paraclinice.** Copiii diagnosticați cu hipertrofie ventriculară stângă necesită investigații paraclinice pentru determinarea etiologiei fenotipului de hipertrofie ventriculară. Nu există teste de laborator specifice pentru confirmarea CMH, dar colectarea testelor serice este utilă pentru efectuarea examenului genetic de determinare a defectelor genetice frecvent întâlnite (9 gene sarcomerice), inclusiv *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TNNC1*, *TPM1*, *ACTC* ș.a.

Investigația de prima linie este EcoCG transtoracică (TTE), care va confirma: hipertrofia septală/parietală, raportul diagnostic fiind >1,3; micșorarea cavității ventriculului stâng; poziționarea anterioară a valvei mitrale (fenomenul SAM), deplasată spre septul interventricular. *Eco Doppler* evidențiază insuficiența mitrală și creșterea gradientului presional și obstrucție (în repaus sau după efort) la tractul de ejeție al VS și disfuncția diastolică ventriculară (figura 31).

*ECG standard* demonstrează modificări variabile (la 90-95% din pacienți), dintre care se disting: semne de HVS și modificări secundare ale fazei de repolarizare (ST-T), undele Q anormale; diverse tulburări de ritm și de conducere; posibilă asociere a sindromului WPW.

*Monitorizarea ECG Holter* va fi necesară pentru precizarea formelor de aritmii, inclusiv a celor cu risc de moarte subită aritmică.

*Studiile electrofiziologice* sunt utile în 1) stratificarea riscului de moarte cardiacă aritmică și 2) în cadrul efectuării ablației terapeutice intervenționale.

*Radiografia cardiopulmonară* nu are utilitate diagnostică. Uneori poate indica cardiomegalie ușoară sau dilatarea atriului stâng în urma unei importante regurgități mitrale.

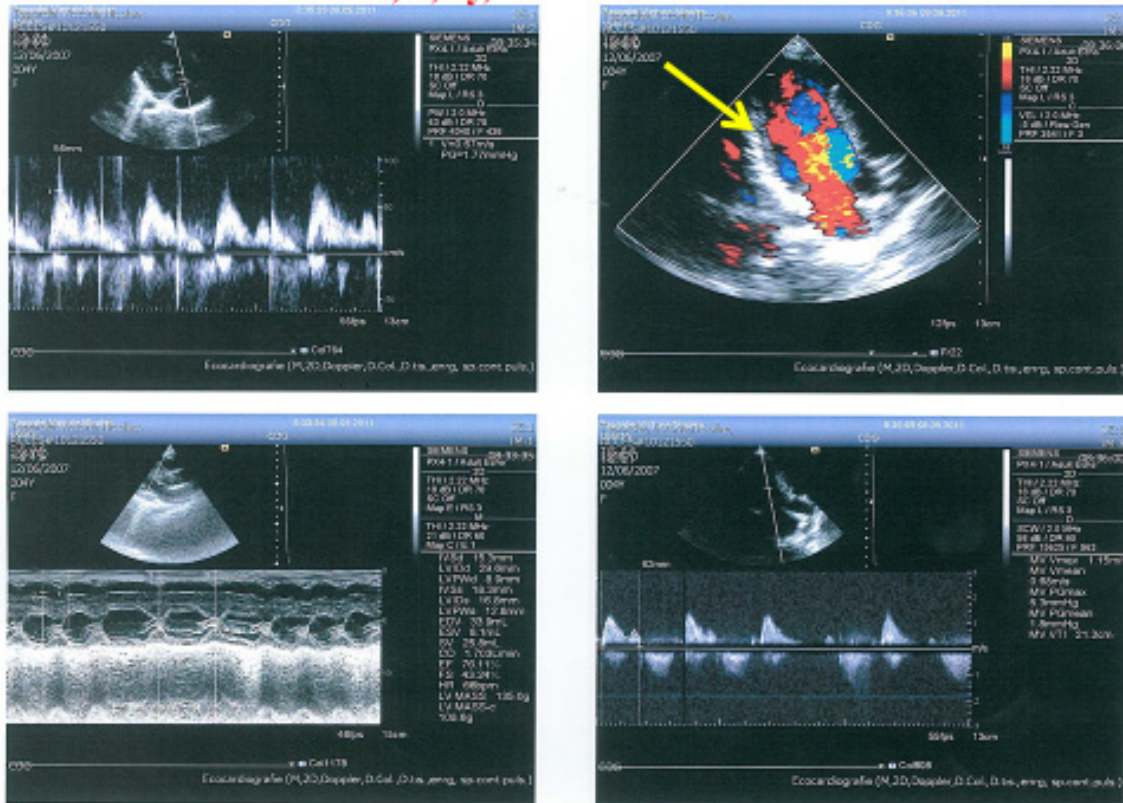
*Rezonanța magnetică nucleară cardiacă* se poate utiliza în cazurile în care cordul nu se vizualizează ecocardiografic. Metoda permite identificarea zonelor de fibroză, stabilirea anatomiei și evaluarea obstrucției tractului de ieșire al VS.

### Diagnostic diferențial

Se face cu următoarele nozologii: stenoza aortică, cardiomiopatia restrictivă (CMR), maladia Fabry, glicogenozele, copii născuți de la mame cu diabet zaharat tip II, fibrilația ventriculară, cordul atletului la adolescenți.

### Tratament

Scopul tratamentului este ameliorarea simptomaticei, prevenirea complicațiilor, în special reducerea riscului de moarte subită cardiacă.

**Pts 7, F, 4y, exercise TTE :**

**Fig. 31.** EcoCG (TTE) cu efort a pacientei F, vârsta 4 ani cu CMH asimetrică familială. Se vizualizează obstrucția tractului de ejecție al VS la efort (săgeata) (din arhiva personală).

Tratamentul medicamentos este indicat pacienților simptomatici și celor asimptomatici cu HVS severă sau obstrucție la nivelul tractului de ejecție a ventriculului stâng, precum urmează:

1. beta-blocantele (fără activitate simpatomimetică intrinsecă) reprezintă medicamentul de prima linie; la copii dozele crescute de beta-blocante (*Propranolol*, *Atenolol*) au beneficii asupra supraviețuirii, dar nu au efecte asupra riscului de moarte subită cardiacă și decesul prematur;

2. blocantele canalelor de calciu fără efect vasodilatator (*Verapamil*, *Diltiazem*) sunt medicamente de a doua linie, fiind indicate în scopul îmbunătățirii relaxării și umplerii ventriculare; Disopiramida are efecte inotrop-negative, se poate asocia cu beta-blocante;

3. Amiodarona se administrează la pacienții cu aritmii supraventriculare și ventriculare (efect antiaritmie).

Se evită administrarea de inotropi, nitrați, simpatomimetice, glicozizi cardiaci (cu excepția cazurilor de fibrilații atriale); diureticele se utilizează cu precauție în cazul pacienților simptomatici – pentru reducerea presiunilor de umplere, ameliorarea congestiei pulmonare (prezența sindromului de insuficiență cardiacă congestivă).

**Tratamentul chirurgical:** miotomia/miectomia septală (procedura Morrow) la pacienții refractari la tratamentul medicamentos cu gradientul transvalvular peste 50 mmHg; implantarea pacemaker-ului și/sau cardiofibrilatorului (conform indicațiilor și recomandărilor ghidurilor internaționale). Ablația septală cu alcool este o procedură cu complicații majore, fapt pentru care este rar utilizată la copii. Transplantul de cord este indicat la etapele avansate (asocierea fenotipului dilatativ și insuficienței cardiace decompensate) și poate fi efectuat la orice vârstă pediatrică.

#### **Evoluție și prognostic**

Studiile efectuate demonstrează că mortalitatea generală anuală a copiilor cu CMH este de circa 1%, fiind mai mare la sugari. Complicațiile în CMH la copii: moartea subită (anual 4-6%), sincopa, aritmii, endocardita infecțioasă (5%). Circa 80% din cazuri de moarte subită la copii cu CMH sunt cauzate de aritmii majore (aritmii ventriculare, accese de TSVP în cadrul sindromului WPW etc.). Rata de supraviețuire la 5 ani (fără transplant) a copiilor cu CMH este corelată cu etiologia, respectiv: 42% la pacienți cu erori metabolice înnăscute și până la 94% la copii cu CMH cu prezentare primară după vârsta de 1 an.

### Supraveghere

CMH este o maladie evolutiv-progresivă, care implică restricții în activitatea habituală. Sunt contraindicate practicarea sportului de performanță și profilaxia endocarditei infecțioase. Managementul copiilor cu CMH presupune supravegherea pe viață, în special pe perioada pubertății, cu aplicarea tratamentului simptomatic (medicamentos sau chirurgical, după caz), identificarea și corecția factorilor de risc pentru moartea subită și screeningul familial anual (ECG, EcoCG) până la maturitate. Copiii cu CMH sunt evaluați periodic de către cardiolog, cardiochirurg, specialistul în electrofiziologie cardiacă, genetician.

## CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

**Definiție.** Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este o formă rară de cardiomiopatie la copii, caracterizată prin complianță miocardică anormală, fără semne fenotipice de dilatare sau hipertrofie ventriculară sau disfuncție sistolică. În același timp CMR se caracterizează prin funcție ventriculară diastolică anormală, în care musculatura inimii devine rigidă.

**Tabelul 8. Cauzele cardiomiopatiei restrictive.**

<b>CMH primare</b>	<i>Genetice:</i> mutații sarcomerice, desmina, Filamin-C
<b>CMH secundare</b>	<i>Infiltrative:</i> Amiloidoza <i>Boli de stocaj lisosomale:</i> boala Anderson-Fabry, supraîncărcare cu Fe <i>Fibroză endomiocardică:</i> infecții parazitare, afecțiuni autoimune, malignitate cu hipereozinofilie, deficiențe nutriționale cu ingestie de substanțe toxice în regiuni geografice specifice

### Anatomie patologică și fiziopatologie

Macroscopic se determină dilatarea atrială, cu ventriculul de dimensiuni normale, iar microscopic – fibroză miocardică, infiltrare endomiocardică și modificări ale formelor specifice secundare maladiei de bază. Disfuncția diastolică este elementul fiziopatologic de bază în toate formele de CMR, ventriculii sunt mici, rigizi. Funcția sistolică nu este alterată. Presiunile atriale crescute produc congestia pulmonară venoasă, iar umplerea insuficientă ventriculară duce la scăderea debitului cardiac.

### Diagnostic

CMR poate fi suspectată la copilul care prezintă următoarele semne și simptome: configurația neobișnuită a cordului în timpul unui puseu de boală respiratorie, asociată cu sincope, istoric familial pozitiv, edeme periferice, fatigabilitate, dispnee, semne de insuficiență cardiacă congestivă.

**Tabloul clinic** va reflecta gradul de disfuncție diastolică, debitul cardiac scăzut. În cazurile manifeste sunt prezente semnele de congestie venoasă pulmonară cu tahipnee,

### Epidemiologie

Prevalența exactă nu se cunoaște. Datele statistice referitoare la SUA estimează că CMR reprezintă 2-5% din toate formele de cardiomiopatii la copii.

### Etiologie

În marea majoritate a cazurilor de CMR pediatrică cauza este necunoscută. Nu se cunosc nici factorii de risc care ar putea declanșa maladia. Studiile recente demonstrează implicarea cauzelor genetice (mutațiile genelor care codifică troponina cardiacă I și T, miozina ș.a.).

În CMR sunt afectate atât miocardul, cât și/sau endomiocardul. Boala poate surveni izolat ori în contextul unor afecțiuni sistemice sau iatrogene. Clasificarea recentă se face după principiul etiologic: tipul miocardic și tipul endomiocardic, tipul miocardic divizându-se la rândul său în formele infiltrativă și non-infiltrativă. La copii, mai frecvent se întâlnește forma non-infiltrativă miocardică idiopatică a CMR. Se mai disting CMR *primară* (exclusiv genetică) și CMR *secundară* (lezare în cadrul afecțiunilor infiltrative, bolilor de depozitare, maladiei post-iradiere) (tabelul 8).

tahicardie, ritm de galop, accentul Zg2, hepatomegalie, jugulare turgescențe, semnul Kussmaul, insuficiență cardiacă acută. Pot fi prezente diverse forme de aritmii, inclusiv fibrilație sau flutter atrial, tahicardii ventriculare. Pentru formele infiltrative este caracteristic blocul cardiac complet.

**Investigații paraclinice.** Testele de laborator nu contribuie la confirmarea diagnosticului. Examinarea de referință este EcoCG, inclusiv pentru diagnosticul diferențial: dilatarea cavităților atriilor, cavități ventriculare de dimensiuni normale, dar cu hipertrofie parietală și disfuncție diastolică. În unele cazuri se vizualizează trombi intracavitari.

ECG relevă, de obicei, dilatare atrială, modificări ST-T, diverse aritmii. Formele familiale de CMR pot fi asociate cu bloc atrio-ventricular. Având în vedere riscul de moarte subită aritmică, este indicată și monitorizarea Holter.

**Radiografia cardiopulmonară.** Poate să fie normală sau cu cardiomegalie la nivelul atriilor, asociată cu congestie pulmonară venoasă.

*Alte investigații.* CT, RMN și cateterismul cardiac pot fi efectuate suplimentar pentru confirmarea CMR sau pentru diagnostic diferențial. BEM este indicată în formele secundare, specifice și este aplicată preponderent la adulți, iar la copii – doar în cazuri excepționale, avându-se în vedere riscurile procedurii.

### Diagnostic diferențial

Se face în principal cu pericardita constrictivă, în special la copiii care au urmat tratament anticanceros cu antraciclina.

### Complicații

Cele mai frecvente complicații sunt exacerbările de insuficiență cardiacă congestivă, aritmiile fatale, moartea subită cardiacă, hipertensiunea pulmonară (HTP), evenimentele tromboembolice.

### Tratament

Opțiunile terapeutice în tratamentul copiilor cu CMR idiopatică sunt limitate, inclusiv pentru ameliorarea simptomelor de insuficiență cardiacă și ale complicațiilor ei. Ultima opțiune de tratament este transplantul cardiac, ale cărui rezultate depind de gradul de HTP și de starea posttransplant.

### Evoluție și prognostic

Prognosticul este restrâns, boala evoluând, adesea, cu complicații cu risc vital. În lipsa transplantului, mortalitatea copiilor cu CMR idiopatică este sporită. Rata mortalității a fost raportată la 63% după 3 ani și 75% la 5 ani de la stabilirea diagnosticului.

### Supraveghere

Pacienții necesită supraveghere strictă. Pentru prevenirea și corecția complicațiilor, se interzice practicarea sportului competitiv. Se purcede la alegerea rezonabilă a termenelor pentru transplantul de cord.

## MIOCARDITELE

**Definiție.** Miocardita este o cardiomiopatie inflamatorie, care presupune o inflamație a mușchiului cardiac (Asociația Americană a Inimii, AHA, 2006). Noțiunea de miocardită este utilizată în inflamația miocardului de cauză infecțioasă sau neinfecțioasă (toxică, imună), adică non-ischemică. Clasificarea AHA include miocardita în cardiomiopatie primară dobândită.

Conform Societății Europene de Cardiologie (SEC, 2008), miocardita este definită ca „*Boală a miocardului în care mușchiul cardiac este structural și funcțional anormal în absența bolii arteriale coronariene, a hipertensiunii arteriale, a valvulopatiei, a bolii cardiace congenitale*”. Miocardita este inclusă în grupul *cardiomiopatiilor primare non-familiale*, în fenotipul *cardiomiopatie dilatativă*. Totodată se remarcă faptul că miocardita

nu este o etapă premergătoare de evoluție a cardiomiopatiei dilatative.

### Epidemiologie

Indici reali de incidență și prevalență a miocarditei nu se cunosc. Datele studiilor finisate sunt influențate de existența formelor extreme ale maladiei – forme asimptomatice și moartea subită ca prezentare primară. Incidența miocarditei a fost estimată la 8-10/100.000 în populația generală (Lui P., 2008). Prevalența anuală este de 131 la 1 milion populație generală (Camm J., 2006). Conform studiilor patomorfologice, incidența reprezintă circa 8,6%. Se cunoaște că mai frecvent afectați sunt copiii, tinerii, la toate grupurile de vârstă înregistrându-se o prevalare ușoară la sexul masculin.

Studiile epidemiologice finisate la copii au arătat că miocarditele constituie circa 16% în structura tuturor CMP pediatrie (Pediatric CMP Registry, SUA, 2006). În structura etiologică a sindromului de moarte subită la copii, miocardita a constituit 1,8-35% din cazuri. Mai vulnerabili sunt nou-născuții și sugarii. Prin virusul Cocksackie B mortalitatea constituie 75% la nou-născuți, 10-25% – la copii de alte vârste.

### Etiologie

#### 1. Infecțioasă

- virusuri – Cocksackie A și B (tipurile 1-6), adenovirusuri, CMV, virusul HIV, virusul hepatitei, Parvovirusuri, virusul gripal, rubeolic, herpetic;
- bacterii – Mycobacteria, Streptococcus, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum, Staphylococcus, Corynebacterium diphtheriae, meningococi;
- fungi – Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasma Coccidiodes;
- protozoare – Tripanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Plasmodium malarie;
- metazoare – Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus;
- spirochete – Lues, Leptospiroza;
- paraziți – Schistosomiasis, Larva migranae.

#### 2. Neinfecțioasă

- toxine: antraciclina, cocaina, IL-2;
- hipersensitivitate: sulfonamidele, cefalosporinele, diureticele, digoxina, antidepresante trigliceridice, dobutamina;
- sindroame imunologice: Churg-Strauss, miocardite prin celule gigante, diabetul zaharat, sarcoidoza, tiriotoxicoza, arterita Takayasu, reacții la medicamente, boli autoimune sau boli de collagen LES, RHA, AR, sarcoidoza, sclerodermia, boala Kawasaki.

### Diagnostic

Clasic, diagnosticul de miocardită trebuie să întrunească criteriile histomorfologice Dallas (1987): prezența celulelor de inflamație cu/fără necroză miocitară la examinarea microscopică a fragmentului miocardic preluat prin biopsie

endomiocardică (BEM). Ulterior, aceste criterii au fost completate cu implementarea tehnicilor de amplificare genică pentru confirmarea prezenței genomului viral și markerilor moleculari de activitate a proceselor imune/autoimune. Actualmente nu există un consens în aplicarea uzuală a criteriilor diagnostice histomorfologice.

### Patogenie/fiziopatologie

Mecanismele patogenice au fost elucidate în baza studiilor experimentale pe animale, în special pe modelul indus de virusul Cocksackie B. Majoritatea autorilor identifică 3 faze de bază ale proceselor fiziopatologice:

1. *Faza inițială* (primele 4 zile postinoculare) este caracterizată prin efecte directe ale virusului, care intră în miocitele cardiace și macrofage și exercită efecte citotoxice directe; histologic se va aprecia necroza miocitară. Poarta de intrare a lor este rinofaringiană și digestivă, urmată de viremie, apoi – de diseminare către organele-țintă: SNC, miocard, mușchi etc. Virulența virusurilor depinde de receptori/coreceptori specifici de pe celulele cardiace, de variațiile în genomul viral și de unele elemente ale mediului (lipsa seleniului, expunerea la mercur). Aceste componente sunt factorii determinanți (genetici și de mediu) ce ar putea explica reacția individuală a miocardului la agresiune cu virusuri potențial cardiotrope.

2. *Faza a doua* – zilele 4-14 în modelele experimentale. Este *perioada răspunsului imun în prezența agentului viral*. Această fază are 2 etape: inițial este stimulat răspunsul imun natural (înnăscut), iar la etapa a doua are loc stimularea proceselor imune dobândite. Astfel, în prima etapă gazda încearcă să elimine virusul (celulele NK inhibă replicarea virală, NO, IFN $\gamma$ ). Clearance-ul viral este însoțit de miocitoza celulelor infectate. Sunt caracteristice infiltrarea celulară inflamatorie și necroza miocitară, însoțite de reducerea funcției reglatoare a limfocitelor T cu creșterea citokinelor Th1 și Th2. Răspunsul imun înnăscut determină răspunsul limfocitelor T și B în etapa a 2-a. Astfel, evoluția poate fi favorabilă (eliminarea virusului și restabilirea funcției cardiace) sau nefavorabilă (persistența virusului). La funcționarea tuturor acestor mecanisme fiziopatologice contribuie: hipoxia, diselectrolitemia, apoptoza.

3. *Faza a treia* începe din ziua a 14-a și se caracterizează prin *reacții autoimune*. Mediatorii-cheie sunt limfocitele T și CD4. Limfocitele T reacționează atât față de Ag virale, cât și față de Ag proprii. Ac anticardiaci întrețin evoluția bolii, iar răspunsul imun se menține și după eliminarea definitivă a genomului viral. Aceasta contribuie la continuarea miocitolizei, confirmată histologic prin infiltrate limfocitare focale sau difuze, totodată miocitele distruse fiind înlocuite cu focare de fibroză, care cauzează funcția cardiacă alterată.

Per total, se poate afirma că procesele patogenice în miocardită caracterizează lezarea miocardului, urmată de răspunsul/răspunsurile imune inadecvate, exagerate, exprimate prin inflamație miocitară, care are ca efect distrugerea celulelor cordului și remodelarea cardiacă.

### Anatomie patologică

*Macroscopic* se constată volumul cordului mărit, cavitățile cordului dilatate (mai ales ventriculul stâng), miocardul moale, flasc, palid sau galben.

*Histologic*: printre fibrele miocardului infiltrat cu limfocite, histiocite și plasmocite, edem interstițial, se poate instala necroză difuză sau focală, mai târziu apare hipertrofia ventriculului afectat – fibroză miocardică, aspecte degenerative (figura 32).

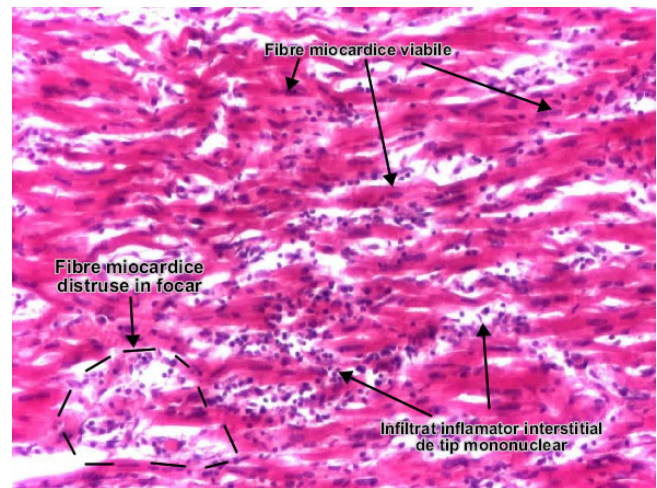


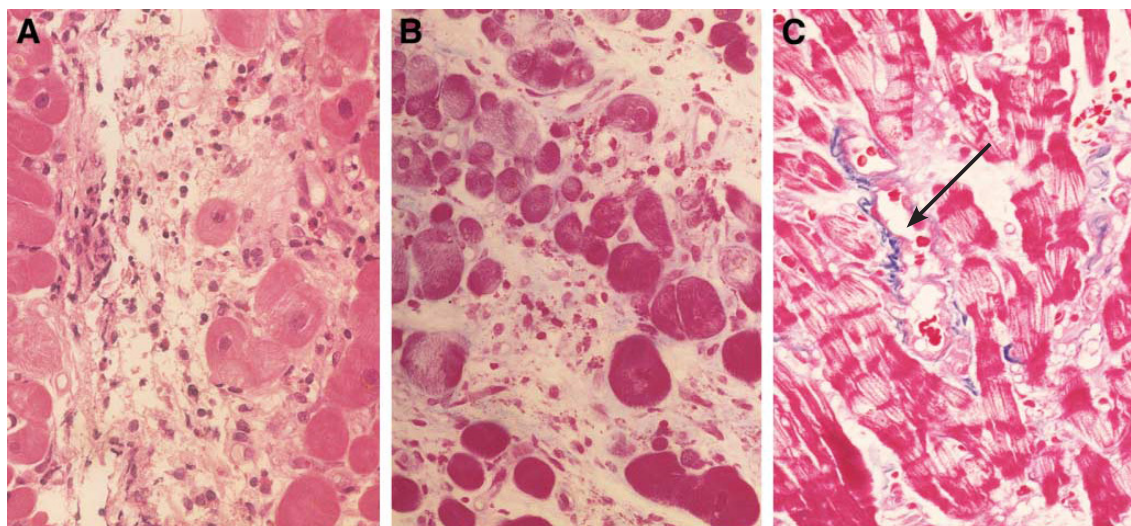
Fig. 32. Modificări histologice în miocardita acută virală (sursa: emedicine.com).

### Tipuri de miocardite (Clasificare după criterii clinico-paraclinice)

1. **Miocardita acută (activă)** – formă cu debut indistinct, compromitere moderată cardiovasculară și, frecvent, cu vindecare incompletă; prezintă histologie inflamatorie.

2. **Miocardita fulminantă** – cu debut distinct, dramatic, evoluție spre vindecare completă (cea mai frecventă) sau spre deteriorare progresivă; prezintă histologie cu multiple focare inflamatorii.

3. **Miocardita cronică** – aceasta poate fi, la rândul ei, *activă*, cu disfuncție cardiacă moderată și cu fiziologie de tip restrictiv, sau *persistentă*, adesea fără compromiterea funcției cardiace; histologie cu inflamație la limita cronică, la care se poate adăuga fibroza (figura 33).



**Fig. 33.** Modificări histologice la un pacient cu miocardită acută: (A) Infiltrarea de eozinofile, cu degranularea și necroza miocitelor cardiace difuze (colorare cu hematoxină-eozină); (B) Faza acută: edem marcat (pata Azan-Mallory); (C) Evaluare la o lună de la debut (pata Azan-Mallory). Modificările de miocardită s-au ameliorat, dar persistă fibroza interstițială și un edem ușor (săgeata) (Sursa: Shinya Hiramitsu S. et al., 2001).

### Diagnostic

**Tabloul clinic.** La copii cele mai comune sindroame clinice în miocardită sunt: *insuficiența cardiacă* (prezentă la debut, provoacă deteriorarea rapidă a funcției miocardului); *durerea toracică* (caracteristică copiilor de vârstă școlară, adolescenților, tinerilor, adulților, este cauzată de ischemia miocardului sau de o pericardită asociată); *aritmia* (tahicardii supraventriculare, ventriculare, mai rar – bloc atrioventricular); *tipul CMD* este consecința unui episod asimptomatic de miocardită acută.

**Semnele clinice generale:** iritabilitate, somnolență (letargie în unele cazuri), episoade de paloare tegumentară marcată, febră, subfebrilitate, hipotermie, tahipnee, anorexie, diaree tranzitorie, semne de IVRA. În cazurile grave (miocardita fulminantă) se pot asocia: hipotensiune arterială, colaps, șoc cardiogen.

**Examenul clinic obiectiv:** semne de insuficiență cardiacă (tegumente palide, puls slab, extremități reci), matitate cardiacă moderat crescută, tahicardie sau bradicardie. Auscultația cordului: zgomotele cardiace sunt asurzite și egale, zgomotul I este diminuat, adesea ritm de galop cu prezența zgomotului 3, suflu sistolic apical de insuficiență mitrală ± frecătură pericardică, hepatomegalie. Confirmarea diagnosticului cuprinde complexitatea datelor anamnestice ale pacientului, istoricul familial, istoricul bolii cu evidențierea prodromului viral, examenului fizic, testelor biologice, imagistice noninvazive sau invazive. În prezent, nu există un singur test-standard de diagnostic cert al miocarditei.

### Investigații paraclinice

**Teste de laborator:** markerii serici de inflamație miocardică (leucocitoză, limfocitoză, creșterea VSH și PCR); biomarkerii leziunii (necrozei) miocardice [creșterea creatinkinazei, izoenzima musculară miocardică (CK-MB) și a troponinelor cardiace]; markerii prezenței virale și reacției imune (titrul Ac antivirali cu creștere în serurile-pereche, izolarea și identificarea virusului din mostrele biologice ale pacientului).

**ECG:** QRS mic în derivațiile standard (< 5 mm), tahicardie sinuzală, modificări ale segmentului ST, unda T aplătată/inversată, aritmii (tahicardie supraventriculară, atrială, ventriculară; extrasistolii supraventriculară și ventriculară; bradicardii; bloc atrioventricular).

**Radiografie cardiopulmonară:** cardiomegalie, congestie pulmonară (edem, stază venoasă), pleurezie, infiltrație pulmonară.

**EcoCG transtoracică:** creșterea dimensiunilor cavităților stânga (rar – și a celor drepte), reducerea funcției de pompă (FE și FS a VS), regurgitarea valvei mitrale, îngroșarea septului interventricular (în perioada de debut, pe contul inflamației), modificări ale cineticii parietale segmentare sau difuze, mai rar – trombi intracavitari.

**Alte investigații imagistice.** Rezonanța magnetică nucleară cu substanțe de contrast (Gadolinium) detectează acumularea neobișnuită a substanței în zonele afectate (examen acceptat în practica adultului, la copii – în testare clinică). Testele invazive: coronarografia (utilizată în situații care mimează infarctul miocardic, foarte rar la copii); biopsia

miocardului (BEM) nu este indicată a fi de rutină, mai ales în cazul copiilor.

**Diagnosticul diferențial** al miocarditei acute virale se face cu miocardita de altă etiologie, CMD, stările postinfecțioase, stenoza aortică, coarctăția de aortă, deficiența congenitală de carnitină, anomalii de origine ale arterelor coronariene, pericardita, glicogenozele, șocul cardiogen de altă etiologie.

#### Tratament

În prezent, nu există un tratament specific în miocardite, terapia fiind de suport al funcției cardiace și pentru ameliorarea sindroamelor de bază (insuficiență cardiacă, aritmie, șoc cardiogen).

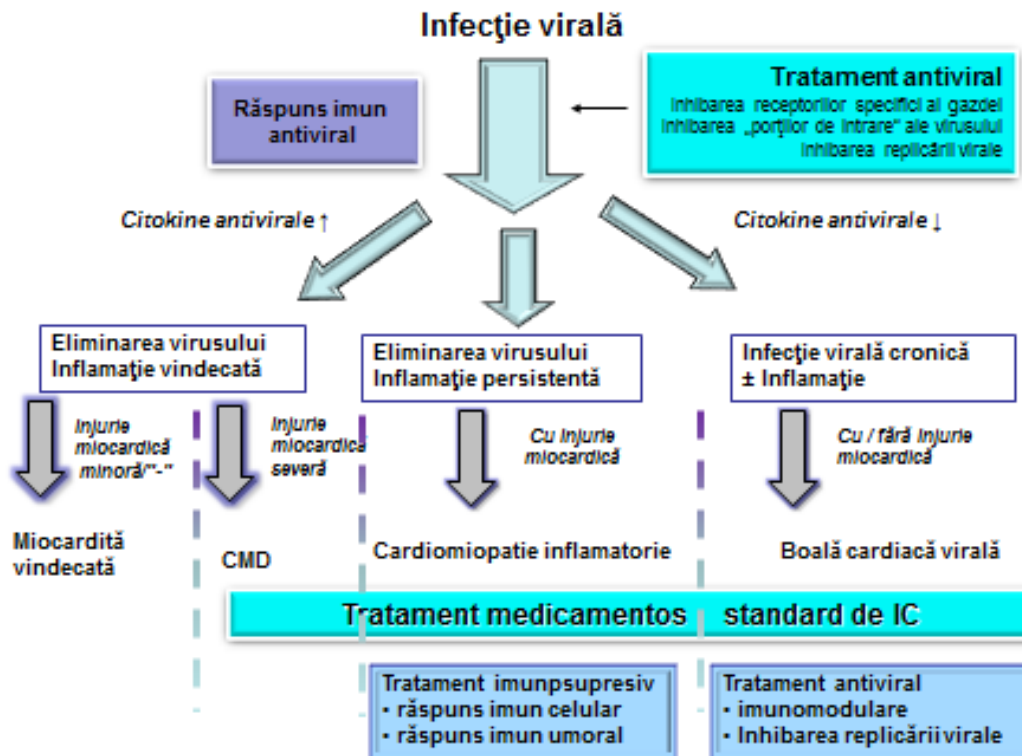
**Recomandări în conduita pacientului.** În faza acută, spitalizarea este obligatorie, preferabil în secție specializată de reanimare (terapie intensivă), cu monitorizare cardiovasculară obligatorie. La această etapă, scopul tratamentului este de a menține la nivel optim toate funcțiile vitale ale organismului. Se va evita efortul pe parcursul a câtorva luni după externare. Tratamente nedemonstrate, controversate: terapie imunomodulatorie (imunosupresia, imunoabsorbția, imunomodularea indirectă, imunizarea pasivă); terapie antivirală specifică

(forme cu persistența virusului în cardiomiocite, confirmate prin BEM) (figura 34).

#### Evoluție și prognostic

Formele ușoare evoluează favorabil – probabilitate de vindecare spontană la 80% din pacienți. Concomitent, s-a constatat că pe parcursul procesului activ și evolutiv, după vindecarea clinico-paraclinică, mecanismele patogenice menționate produc independent procesele de *remodelare a cordului*, care pot cauza dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative postmiocarditice. Astfel, pacienții cu disfuncție cardiacă pot avea evoluție diversă: circa 1/3 rămân cu disfuncție cardiacă în 25% din cazuri – deces sau necesitate de transplant (necesitate de transplant la vârsta de copil – circa 8%); în rest – recuperare completă. Prognosticul depinde și de tipul de miocardită: miocardita fulminantă are un prognostic foarte bun, cu supraviețuire de 93% la 11 ani versus miocardita non-fulminantă (acută) – de doar 45%.

**Supravegherea** de durată include monitorizarea strictă în primele 6 luni (faza acută) la medicul de familie, pediatru, cardiolog. Durata totală de supraveghere constituie cel puțin 3-5 ani după vindecare clinico-paraclinică completă. Vaccinările sunt contraindicate 3-5 ani, în formele cronice ele efectuându-se numai în caz de epidemie.



**Fig. 34.** Patogenia și algoritmul de conduită în cardiomiopatia inflamatorie virală (miocardită) (adaptat după Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT, Eur Heart J, 2014).

## INSUFICIENȚA CARDIACĂ

**Definiție.** În mod clasic, sindromul de insuficiență cardiacă (IC) este definit ca incapacitatea inimii de a asigura debitul cardiac sistemic sau pulmonar corespunzător necesităților tisulare sau asigurarea acestui debit în condițiile unor presiuni de umplere crescute.

Societatea Internațională de Transplant de Cord și Pulmon (ISHLT) definește IC la copil drept un sindrom clinic și fiziopatologic cauzat de disfuncția ventriculară, suprasolicitare de volum/presiune separat sau în combinație, ce evoluează cu semne și simptome caracteristice - deficit de creștere, dificultăți în alimentație, detresă respiratorie, intoleranță la efort fizic, oboseală, asociat cu anomalii circulatorii, neurohormonale și moleculare.

**Clasificare.** În funcție de evoluție, IC poate fi: acută și cronică (miocardită/ MCC, valvulopatii); în funcție de debitul cardiac: cu debit crescut/reduc (anemie, fistule arterio-venoase, hipertireoidism, beri-beri/leziuni de pompă etc.); în funcție de sediul repercusiunii: IC anterogradă/retrogradă; în funcție de cavitatea preponderent afectată: IC dreaptă/stângă și biventriculară; în funcție de starea clinică: IC compensată și IC decompensată; în dependență de funcția afectată: IC sistolică/diastolică.

În anul 1994 Ross R.D. a elaborat clasificarea stadială a IC și scorul funcțional cu același nume (modelat după clasificarea NYHA, care este bine-venită la copiii de vârstă fragedă) (tabelul 9)

**Tabelul 9. Clasele funcționale Ross ale IC la copii**

Clasa funcțională	Interpretare
I	Asimptomatic
II	Tahipnee moderată sau diaforeză pe parcursul alăptării. Dispnee la efort la copilul mai mare
III	Tahipnee marcată sau diaforeză pe parcursul alăptării; alăptare prelungită sau întârzierea creșterii datorate IC. Dispnee intensă la efort la copilul mai mare
IV	Tahipnee, tiraj, dispnee, diaforeză în repaus

**Etiologie.** Cauzele mai frecvente ale IC la copii sunt maladiile cardiace congenitale sau dobândite cu supraîncărcare de volum sau/și de presiune sau insuficiența miocardică (tabelul 10).

**Tabelul 10. Etiologia IC: cauze cardiace și extracardiace.**

Anomalii structurale cardiace	Cord structural „normal“
<p>MCC cu supraîncărcare de volum, șunt S-D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunicare interventriculară;</li> <li>• Canal arterial persistent;</li> <li>• Canal atrio-ventricular;</li> <li>• Trunchi arterial comun;</li> <li>• Fereastra Ao-P;</li> <li>• Comunicare interauriculară (foarte rar);</li> <li>• Insuficiențe valvulare</li> <li>• Insuficiența valvulară aortică sau mitrală</li> </ul>	<p>Cardiomiopatii primare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMD idiopatică;</li> <li>• Cardiomiopatia hipertrofică;</li> <li>• Cardiomiopatia restrictivă;</li> <li>• Cardiomiopatia aritmogenă de VD;</li> <li>• Cardiomiopatie de non-compactare.</li> </ul>



<p>MCC cu supraîncărcare de presiune</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenoza supra/subvalvulară aortică;</li> <li>• Sindromul hipoplaziei cordului stâng;</li> <li>• Coarctația de aortă.</li> </ul>	<p>Cardiomiopatii secundare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocardite;</li> <li>• Boala Kawasaki;</li> <li>• Infarctul miocardic;</li> <li>• Aritmii (tahi-/bradiaritmia);</li> <li>• Anemia, sepsisul;</li> <li>• Hipotiroidia;</li> <li>• Insuficiența renală;</li> <li>• Hipertensiunea arterială;</li> <li>• Boli metabolice (Pompe, mitocondriopatia);</li> <li>• Chimioterapia cu antraciline;</li> <li>• Distrofia musculară.</li> </ul>
---	--

Aspectele etiologice ale sindromului de IC la copil în funcție de vârstă sunt:

*la făt:* anemia severă (hemoliza, transfuzia fetomaternală, anemia indusă de parvovirusul B 19, anemia hipoplastică), TSV, TV, BAV complet, anomalia Ebstein severă, miocardita;

*la nou-născutul prematur:* supraîncărcarea de fluide, PDA, DSV, cordul pulmonar (displazia bronhopulmonară), hipertensiunea, miocarditele, cardiomiopatia genetică/metabolică;

*la nou-născutul la termen:* cardiomiopatia prin asfixie, malformațiile arterio-venoase (vena Galen, hepatică), leziunile obstructive ale cordului stâng (CoAo, SCSH), defectele cardiace cu mixing mare (VU, TAC), miocarditele, cardiomiopatia genetică/metabolică;

*la sugarul mic:* șuntul cardiac stânga-dreapta (DSV), hemangiomul (malformațiile arterio-venoase), anomaliiile arterei coronare stângi, cardiomiopatia genetică/metabolică, hipertensiunea acută (sindromul hemolítico-uremic), TSV, maladia Kawasaki, miocarditele.

*la copil-adolescent:* MCC (diverse forme, inclusiv VU), febra reumatică, hipertensiunea acută (glomerulonefrita), miocardita, tirotoxicoza, hemocromatoza-hemosideroza, terapia cancerului (radiația, doxorubicina), anemia Sickle, endocarditele, cordul pulmonar (Fibroza chistică).

**Fiziopatologie.** *Debitul cardiac* (DC) este egal cu produsul dintre FCC și volumul-bătaie (VB). Determinanții primari ai VB sunt postsarcina (presiunea de lucru), presarcina (volumul de lucru) și contractilitatea (funcția miocardială intrinsecă).

*Presarcina.* Conform legii Frank-Starling, dacă volumul ventricular diastolic final (sau presarcina) crește, cordul sănătos conduce la creșterea DC până la maximul posibil, ulterior DC nu mai poate fi mărit. Contractilitatea depinde de lungimea fibrei musculare – crește sensibilitatea troponinei la ionii de Ca. Când presiunea diastolică finală a VS atinge punctul

maximal, congestia pulmonară se manifestă prin simptomele caracteristice (dispnee, tahipnee). Aceste simptome pot apărea chiar și la funcția păstrată a miocardului, dacă presiunea diastolică finală este majorată, de ex., la mărirea volumului de lichide prin perfuzii sau al celui sangvin. Majorarea VB, la fel, poate fi atinsă în cordul insuficient la creșterea presarcinii, însă cordul insuficient nu poate atinge nivelul maximal al DC, precum cordul normal. Astfel, VB crescut conduce la majorarea necesarului de oxigen al miocardului.

*Postsarcina* este forța care se opune contracției ventriculare sau tensiunea dezvoltată transmural (în peretele ventricular) în timpul sistolei. Scăderea postsarcinii conduce la creșterea DC, iar majorarea acută a postsarcinii rezultă în micșorarea VB și a fracției de ejecție (FE). Indicii postsarcinii includ presiunea în aortă, rezistența vasculară sistemică (RVS) totală, impedanța arterială și stresul parietal miocardial maxim. Postsarcina reduce DC crescut fără majorarea consumului de oxigen.

*Stresul parietal.* Conform legii lui Laplace, tensiunea parietală (T) este direct proporțională cu raza vasului (r) și presiunea transmurală ( $\Delta P$ ), care reprezintă diferența dintre presiunea internă a sângelui și presiunea externă de la nivelul țesutului interstital:

$$T = r \cdot \Delta P$$

Legea lui Laplace, desi după o simplificare excesivă, subliniază următoarele 2 momente: (1) Cu cât este mai mare VS și cu cât raza sa este mai mare, cu atât mai mare este stresul parietal și (2) La orice rază dată (dimensiunile VS), cu cât este mai mare tensiunea în VS, cu atât mai mare va fi și stresul parietal. Astfel, ventriculele dilatate necesită mai multă tensiune parietală și astfel crește necesarul de oxigen pentru a genera aceeași presiune. Există o relație dintre stresul parietal, presarcină și postsarcină. Presarcina poate fi definită ca stresul parietal la sfârșitul diastolei. Postsarcina, fiind sarcina

(încărcătura) pe miocardul contractat, reprezintă stresul parietal în timpul eiecției VS.

Creșterea tensiunii parietale în ventriculul dilatat conduce la hipertrofia ventriculară care tinde să mențină tensiunea parietală scăzută. Atleții bine antrenați dezvoltă hipertrofie cardiacă, care ajută la reducerea stresului parietal conform legii lui Laplace. În IC, de asemenea, se va dezvolta hipertrofie pentru a reduce stresul parietal, dar în această situație este anormală, deoarece ea apare ca o parte componentă a remodelării ventriculare, secundară mecanismelor neurohormonale compensatorii. Cu toate că hipertrofia tinde să micșoreze tensiunea parietală, ventriculele hipertrofiate anormale pot interfera cu sinteza anormală a unor proteine contractile și conduce la lezarea colagenului, inclusiv fibroză. De asemenea, este posibil ca angiogeneza să nu țină pasul cu creșterea fibrelor musculare, cauzând dificultăți de furnizare a energiei.

*Mecanismele compensatorii.* În stadiile inițiale ale IC sunt evocate variate mecanisme compensatorii pentru menținerea funcției metabolice normale. Aceste mecanisme sunt: tahicardia declanșată de intervenția SSA și a catecolaminelor, care încearcă compensarea debitului/bătaie scăzut prin creșterea frecvenței și a debitului sistolic, dar foarte limitat la sugar, care are tahicardie fiziologică (FCC normală 120-140 bătăi/minut), fiind eficient până la 180 bătăi/minut. Dilatația tonogenă este un mecanism cronic de compensare care apare mai târziu și care se realizează prin alungirea fibrelor miocardice, apelându-se la rezerva funcțională diastolică și obținându-se creșterea forței de contracție a miocardului între anumite limite. Hipertrofia fibrelor miocardice reprezintă rezerva funcțională sistolică, instalarea acestei modificări conducând la dezechilibru fibră/vas, cu îngreunarea aportului de oxigen și substanțe energetice.

La acțiunea îndelungată a stresului mecanismele compensatorii în final se epuizează și apare alterarea funcției de pompă a cordului –insuficiența miocardică, care nu mai poate să asigure un debit sistolic adecvat necesităților periferiei, producându-se în continuare cascada de evenimente: stagnarea sângelui în atri, creșterea volumului rezidual la sfârșitul sistolei; stagnarea sângelui în ventricule la sfârșitul diastolei; întoarcere venoasă crescută, majorându-se presiunea venoasă și tonusul vascular; fuga lichidelor din vase cu hipovolemie și scăderea fluxului sangvin renal. DC diminuat poate influența mecanoreceptorii aortali și carotidieni, determinând activarea compensatorie a sistemului simpatico-adrenal (SSA) și creșterea secreției vasopresinei. Scăderea presiunii arteriale conduce la activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), iar presiunea crescută în atri și ventricule induce eliberarea peptidelor natriuretice: peptida natriuretică atrială

(ANP) și peptida natriuretice tip B (BNP). Deci, efectul fiziopatologic esențial este reprezentat de scăderea DC.

*Cascada neurohormonală și IC (concept neuroendocrin).* Modelul conceptual al IC a fost schimbat radical în ultimii 25 de ani. IC este caracterizată în prezent ca un sindrom clinic complex cu eliberarea multor neurohormoni și citochine, unanim acceptați a fi responsabili pentru progresi amaliadiei. Axa neurohormonală cuprinde mai multe componente: SSA, SRAA, sistemul endotelinic (ET), peptidele vasodilatatoare (ANP și BNP), însă în ultimii ani s-au acumulat dovezi de participare a citokinelor proinflamatorii (TNF-alpha și IL-1b, IL-6) la fiziopatologia IC. Stimularea acestor componente poate fi benefică în calitate de răspuns compensator în IC acută, însă activarea cronică a acestor sisteme este maladaptivă și conduce la progresarea IC.

Stimularea SRAA conduce la majorarea concentrației în ser a reninei, angiotensinei II și a aldosteronului. Angiotensina II, fiind un puternic vasoconstrictor al arteriolelor renale și al circulației sistemice, stimulează eliberarea de norepinefrină de către SSA. Aceasta conduce la retenția de apă și sodium și creșterea excreției de potasiu. De asemenea, angiotensina II și aldosterona au efecte importante asupra remodelării cardiace și contribuie la disfuncția endotelială.

Sistemul simpatico-adrenergic este activat în IC ca un mecanism compensator precoce în menținerea suportului inotropic și a DC (primele dovezi asupra activării acestui sistem datează din anii '50-'60 ai sec. XX). Activarea cronică, însă, a acestui sistem induce efecte nedorite, cauzând deteriorarea funcției cardiace. Activitatea simpatică excesivă, de asemenea, este asociată cu apoptoza miocitelor, hipertrofia, necroza miocardială, care contribuie la remodelarea cardiacă.

BNP, descoperit în anul 1988, este secretat numai de miocardul ventricular ca răspuns la creșterea presiunii de umplere ventriculară și dilatare. În plasmă se găsește BNP (fragmentul C-terminal), biologic activ, și NT-pro BNP (fragmentul N terminal) cu rol important în diagnosticul IC și stratificarea riscului. Acești neurohormoni cardiaci cu efect vasodilatator au și proprietăți natriuretice, diuretice, antiproliferative, anti-mitogene în IC. În IC congestivă valorile plasmatice ale BNP pot fi între 100 și 400 pg/ml și de peste 1000 pg/ml pentru CF NYHA III-IV, astfel încât determinarea BNP constituie un marker al prezenței IC și al severității sale. Descoperirea endotelinei și a efectului său vasoconstrictor (la nivel arterial – sistemic și pulmonar) și proliferativ în 1988, deopotrivă cu conceptual activării neurohormonale au impulsionat cercetările privind rolul sistemului endotelinic în IC. ET-1 este izoforma predominantă și este sintetizată în vasele sangvine, în special în celulele endoteliale. Efectele biologice ale ET-1 sunt mediate de către receptorii ET-A și ET-B. ET-1

potențiază efectele vasoconstrictoare produse de angiotensina II și norepinefrină.

**Procesele inflamatoare și ICC (concept citokinic).** În prezent există suficiente dovezi, care sugerează că mecanismele imune pot avea un rol central în patogenia ICC. Acest concept a demarat odată cu evidențierea corelațiilor puternice dintre nivelele serice crescute ale markerilor inflamației (interleukine, molecule de adeziune, proteinele fazei acute a inflamației), recunoscuți ulterior a fi buni predictorii ai prognosticului, și particularitățile clinico-evolutive și funcționale ale IC. Deși mai multe citokine par a fi implicate în fiziopatologia acestei suferințe, un interes deosebit suscită rolul IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF-alfa – factori cu cel mai semnificativ efect proinflamator. Sursele de eliberare a acestor citokine sunt limfocitele T, macrofagii și fibroblaștii, modularea activității cărora este realizată prin intermediul catecolaminelor, angiotensinei II și ET-1. Rolul central al axei neurohormonale, citokinelor, factorilor mecanici (creșterea stresului parietal) în producerea efectelor biologice adverse ce conduc la disfuncția miocardică progresivă și remodelare. Cascada de evenimente conduce la alterarea expresiei genelor și/sau moarte celulară; ambele afectează în continuare funcția miocardului.

**Tabloul clinic** depinde de mecanismele compensatorii menite să mențină funcția cardiacă și metabolică normală. În general, semnele și simptomele pot fi clasificate în trei categorii:

1. Manifestări datorate disfuncției miocardice sau mecanismelor compensatorii;

2. Semne de congestie pulmonară;

3. Semne de congestie venoasă sistemică.

1. *Manifestările clinice datorate disfuncției miocardice sau mecanismelor compensatorii sunt:* cardiomegalia, tahicardia, ritmul de galop (prezența zgomotelor cardiace III și IV), suflul sistolic de insuficiență tricuspidală sau insuficiență mitrală, pulsul paradoxal, alternant, diminuat; falimentul creșterii, paloarea generalizată a tegumentelor, extremitățile reci și umede, transpirațiile excesive, hipotensiunea arterială. Cardiomegalia, fiind un semn indispensabil al IC la copii, decelată prin deplasarea șocului apexian sau ICT > 0,55 la sugar și > 0,5 după 1 an, are drept consecință remodelarea continuă

cardiacă (hipertrofie și dilatare). Tahicardia care încearcă compensarea DC scăzut, estimată la sugar prin FCC >160 bătăi/minut și la copilul peste 1 an > 100bătăi/minut, semnifică activarea sistemului simpatico-adrenergic și eliberarea de catecolamine. Paloarea generalizată a tegumentelor, extremitățile reci și umede semnifică vasoconstricția periferică – mecanism compensator pentru menținerea TA în condiții de DC scăzut.

2. *Semnele de congestie pulmonară sunt:* detresa respiratorie la sugar și copilul mic (bătăi ale aripioarelor nazale, geamăt, tiraj), dispnee la efort, dispnee paroxistică nocturnă, tuse cronică, raluri umede, semne de obstrucție, *wheezing* (expir zgomotos, șuierător), cianoză de tip central.

3. *Semnele congestiei sistemice sunt:* hepatomegalia (semnul cardinal al IC de dreapta la copil, cel mai constant și dintre cele mai precoce), jugulara turgescență (sau bombarea fontanei anterioare la sugari), edemele periferice (rareori prezente la sugar, dar cu prognostic sever).

Modificările circulatorii pot fi următoarele: hipotensiunea arterială (membre superioare și inferioare), modificările pulsului, amplitudinii, timpului de recolorare a tegumentelor, modificarea culorii și a temperaturii extremităților.

Sindromul debitului cardiac mic se caracterizează prin: astenie generală, scăderea capacității musculare la efort, scăderea memoriei, tulburări de dispoziție psihică, insomnii, oligurie, nicturie.

În general, manifestările cardinale ale ICC la copil sunt trei: cardiomegalia (obligatorie), tahipneea (IC de stânga) și hepatomegalia (IC de dreapta). Insuficiența cardiacă globală (biventriculară) însumează semnele creșterii presiunii venoase în ambele circulații și cele ale scăderii debitului cardiac.

Particularitățile clinice ale sindromului de ICC la copii în dependență de vârstă sunt următoarele: la sugar și copilul mic tabloul clinic este dominat de semnele respiratorii (tahipnee, *wheezing*, detresă respiratorie), dificultăți în alimentație, transpirații, deficit ponderal, cianoză, regurgitație și vomă. La copilul mare tabloul este similar celui de la adult – dipnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, fatigabilitate, scăderea toleranței la efort fizic, edeme.

**Tabelul 3. Semnele și simptomele clinice ale IC în dependență de vârstă.**

Vârsta	Frecvent întâlnite	Mai puțin frecvente
Sugari și copii de vârstă fregedă	Tahipnee Dificultăți în alimentație (reflux, vome, inapetență) Diaforeză Paloare	Cianoză Palpitații Sincope Edem facial Edeme dependente Ascită

Copii mai mari și adolescenții	Fatigabilitate Intoleranță la efort Dispnee Ortopnee Durere abdominală Grețuri Vome	Palpitații Durere toracică Edeme dependente Ascită
--------------------------------	---	---

### Examinări paraclinice

*Examenle de laborator* obligatorii trebuie să includă: hemoleucograma (anemie sau policitemie), nivelul de electroliți (Na, K, Ca, Mg), glicemia, urea, creatinina, peptidul natriuretic (BNP, NT-pro BNP), ASAT, ALAT, enzimele cardiospecifice -- CK, fracția MB, LDH, fracția I, troponina cardiacă, indicele protrombinic, proteina C-reactivă, sumarul urinei (poate evidenția densitate urinară crescută, Na urinar < 10 mmol/l, proteinurie, hematurie microscopică). Peptidul natriuretic de tip B (BNP) sau N-terminal pro-BNP, neurohormon cardiac, eliberat în urma creșterii tensiunii parietale ventriculare, are un nivel seric crescut la pacienții cu IC. La copii, BNP poate fi crescut atât la pacienții cu IC ca rezultat al disfuncției sistolice (ex., în cardiomiopatii), cât și la pacienții cu supraîncărcare de volum (ex., în șunturile stânga-dreapta precum DSV).

*Examenle instrumentale obligatorii.* Electrocardiograma standard în 12 derivații este necesară pentru evaluarea aritmiilor; este relevantă în afirmarea supraîncărcării ventriculare (poate evidenția hipertrofii, dilatări ale cavitaților, aritmii cardiace posibile, semne de ischemie miocardică, tulburări de repolarizare).

Ecocardiografia 2D și Doppler color precizează cauza IC, determină dimensiunile și funcția cardiacă, defectele secundare, datele hemodinamice (fluxurile sangvine).

Radiografia toracică apreciază silueta cardiacă mărită, indicele cardiotoracic, formele particulare, vascularizarea pulmonară, câmpul pulmonar (edem, atelectazie etc.).

*Explorările instrumentale specifice* includ: examinările cardiace radioizotopice, cateterismul cardiac (când ecocardiografia nu este concludentă, există discrepanță între manifestările clinice și examinările neinvazive, cu scop de tratament (atrioseptomie, cateterism electrofiziologic în aritmii), angiocardiografia prin CT sau RMN.

### Tratamentul

*Scopurile:* prevenirea IC, în special a pacienților din grupurile de risc, tratamentul chirurgical oportun la copiii cu MCC, prevenirea progresiei IC în cazul apariției disfuncției cardiace, menținerea și ameliorarea calității vieții, prevenirea invalidității, micșorarea numărului de spitalizări repetate, majorarea duratei de viață și reducerea mortalității.

*Măsurile generale* includ repausul la pat (reduce nevoile energetice, despozează circulația), dar rareori necesar ca repaus strict și de lungă durată, poziția de decubit cu trunchiul ridicat la 30 grade, sedarea copilului anxios, oxigenoterapie și aportul caloric. Oxigenul (40% - 50%) umidificat este administrat la sugarii cu detresă respiratorie. La copii cu edem pulmonar pe lângă tratamentul medicamentos poate fi necesară ventilația cu presiune pozitivă (VPP). Pentru copilul cu IC și FE diminuată VPP va reduce semnificativ consumul total de O<sub>2</sub> prin omiterea efortului de respirație, corijând astfel acidoza metabolică.

*Dieta.* Optimizarea statutului nutrițional constituie o intervenție importantă în tratamentul copilului sugar cu IC. Aportul caloric prevede ajustarea la peste 150-160 kcal/kg/zi la sugar, îmbogățirea laptelui cu glucide (12-15%) și lipide (5-6%) pentru obținerea unei valori calorice de 85-100 kcal/100 ml (chiar 120 kcal/100 ml). Volumele alimentare mai mici și frecvente sunt mai bine tolerate de către sugari. Restricția de sodiu și restricția severă de lichide nu sunt recomandate sugarii. Supliment de potasiu: 2-5 mmol/kg/zi, contraindicat dacă se utilizează diuretice antialdosteronice sau inhibitori ai enzimei de conversie, supliment de proteine, vitamine și minerale (în special fier și calciu). Corectarea unor deficite nutriționale specifice: deficit de L-carnitină se indică L-carnitină; în deficit de seleniu – seleniu.

*Managementul farmacologic.* În IC la copii, sunt utilizate trei clase mari de medicamente: agenții inotropi, diureticele și remediile care reduc postsarcina. Agenții inotropi cu acțiune rapidă (dopamina, dobutamina și epinefrina în combinație cu inhibitorii FDE 3 precum milrinona) sunt indicați la copiii și sugarii cu IC acută severă și șoc cardiogen. Dacă TA permite preparatele care reduc postsarcina, cum ar fi nitroprusidul, sunt recomandați inhibitorii ECA/BRA, deoarece majorează DC fără a crește consumul de oxigen al miocardului. Aceste preparate sunt utilizate în secțiile de reanimare și terapie intensivă, necesitând un monitoring invaziv al presiunii venoase centrale (PVC) și al tensiunii arteriale (TA). Diureticele, de regulă, sunt administrate împreună cu agenții inotropi. În timp ce IECA/BRA împreună cu β-adrenoblocantele au demonstrat eficacitate (ameliorarea simptomelor, scăderea mortalității) în multiple trialuri prospective, randomizate și

controlate la adulți, la copii deocamdată nu există suficiente dovezi de ameliorare a istoriei naturale a IC în urma administrării acestor preparate. Totuși, aceste medicații sunt recomandate de către ISHLT și Societatea Cardiovasculară Canadiană.

*Terapia cu diuretice* este indicată la copiii cu semne de retenție hidrosalină și IC congestivă; reduc hipervolemia pulmonară, îmbunătățesc statutul respirator. Indicații: presarcină crescută, supraîncărcare de volum a inimii, retenție hidrosalină, edeme. Se utilizează cu precauție în: cardiopatii obstructive, insuficiență cardiacă prin scăderea contractilității. Diureticele de ansă (furosemidul) sunt indicate în formele severe de IC congestivă cu edeme periferice. Furosemidul inhibă reabsorbția de sodiu și cloride în tuburile distale și ansa Henle. Doza inițială de furosemid i/v sau i/m la pacienții cu IC acută de 1-2 mg/kg conduce la diureză rapidă și îmbunătățire promptă a statutului clinic, în special dacă simptomele de congestie pulmonară sunt prezente. Terapia cronică cu furosemid este indicată în doza de 1-4 mg/kg/24 ore, administrată în 1-4 prize/zi. La administrarea de durată este necesar un monitoring riguros al electroliților, pentru evitarea hipopotasemiei severe. În caz de necesitate se indică supliment de potasiu.

*Spironolactona* – un antagonist al aldosteronei, economisitor de potasiu, se indică în doza de 2 mg/kg/24 ore în 2 prize zilnice. Combinațiile dintre spironolactonă și clorotiazidă sunt câte odată utilizate pentru comoditate. În IC la adulți tratamentul cu spironolactonă a dovedit creșterea supraviețuirii datorită efectului benefic în fibroza cardiacă. Eplerenona constituie o alternativă, neavând efectul advers precum ginecomastia.

*IECA/BRA* reduc postsarcina ventriculară prin scăderea rezistenței vasculare periferice, îmbunătățind astfel performanța miocardului. Efectele fiziopatologice ale IECA/BRA se bazează pe blocarea produșilor de angiotensină II cu o semnificativă scădere a postsarcinii, o reducere și a presarcinii, și interferarea producției de aldosteron, contribuind la controlul retenției de sare și apă. Preparatele au o protecție directă asupra miocardului, reducând dilatarea și hipertrofia. Efectele clinice ale IECA sunt: ameliorarea debitului cardiac, reducerea simptomelor, prevenirea IC, spitalizărilor repetate, reducerea morbidității și a mortalității. Sunt indicate în IC secundară CMP, la pacienții cu IM și IAO severă, în IC cauzată de șunturile mari stânga – dreapta. În prezent, din arsenalul larg de IECA la copii se recomandă captoprilul și enalaprilul. Ca efecte adverse se notează: hipotensiunea arterială (slăbiciune, vertij, sincope), hiperpotasemie, erupțiile maculo-papuloase, pruriginoase (pasagere), neutropenia, tusea cronică, toxicitatea renală.

*Nitroprusidul* i/v trebuie administrat doar în secțiile de terapie intensivă și reanimare cât mai scurt timp posibil. Efectele majore ale nitroprusidului sunt vasodilatația arterială periferică, reducerea postsarcinii, iar venodilatarea cauzează și descreșterea returului venos către inimă. Utilizarea preparatului necesită monitorizarea continuă a TA. La administrare de doze înalte timp de mai multe zile se semnalează simptomele intoxicației cu tiocianat (oboseală, greață, deorientare, acidoză, spasm muscular). Inhibitorii FDE sunt, de asemenea, bine-veniți, cu toate că puțin reduc postsarcina, dar nu au efectele toxice ale nitroprusidului.

*Tratamentul cu digitalice.* Digoxina, aflată odată la baza managementului IC atât la copii cât și la adulți, actualmente este mai puțin utilizată, ca rezultat al introducerii altor terapii și al recunoașterii potențialei sale toxicități. Unii cardiologi utilizează digitalicele ca adjuvante la IECA și diuretice la pacienții cu IC simptomatică, în timp ce alții au încetat să le mai folosească. În pofida multiplelor studii clinice, predominant la adulți, utilizarea digitalicelor rămâne controversată. Unele date sugerează un efect benefic al digoxinei prin reducerea mortalității în rândul sugarilor cu ventricul unic.

Digoxina este cel mai frecvent digitalic utilizat la pacienții pediatrici, având o perioadă de înjumătățire de 36 de ore, este bine absorbită în tractul gastrointestinal (60-85%) chiar și la sugari. Efectul inițial la digitalizarea orală apare în 30 min. după administrare, iar efectul maxim - la 2-6 ore. Atunci când medicamentul este administrat i/v, efectul inițial apare în 15-30 min., iar peakul acțiunii - în 1-4 ore. Eliminarea digoxinei are loc pe cale renală, deci dozarea trebuie să fie ajustată în concordanță cu funcția renală a pacientului. Timpul de înjumătățire a digoxinei poate crește până la 6 ore la pacienții cu anurie, deoarece la acești pacienți se includ căile de excreție hepatică mai lente.

Digitalizarea rapidă a sugarilor și copiilor poate fi efectuată intravenos. Acest lucru trebuie făcut cu precauție la pacienții cu IC severă. Doza depinde de vârsta pacientului (vezi tabelul 4). Schema recomandată de digitalizare constă în administrarea inițială a ½ din doza totală urmată de administrarea a câte ¼ din doza totală de digitalizare cu interval de 12 ore între administrări. ECG standard 12 derivații trebuie efectuată repetat, înainte de administrarea fiecărei doze din cele 3. Digitalizarea trebuie întreruptă atunci când se înregistrează o nouă tulburare de ritm.

Alungirea intervalului P-R nu este neapărat o indicație de a stopa digitalicele, dar trebuie luată în considerare o posibilă întârziere a următoarei doze sau o reducere a dozei, în dependență de starea clinică a pacientului. Modificările minore ale segmentului ST sau a undei T sunt frecvent notificate la administrarea digitalicelor și nu trebuie să afecteze regimul

de digitalizare. Nivelul bazal al electroliților serici trebuie monitorizat înainte de și după digitalizare. Hipokaliemia și hipercalcemia sporesc toxicitatea digitalicelor. Deoarece hipokaliemia este relativ frecventă la pacienții care primesc diuretice, nivelul potasiului seric trebuie monitorizat frecvent la acei care primesc diuretice risipitoare de K în combinație cu digitalice. Unii cardiologi recomandă de evitat administrarea digitalicelor la pacienții cu miocardită acută, dar dacă totuși se decide administrarea acestora trebuie de început cu jumătate din doza totală de întreținere fără etapa de digitalizare, deoarece crește riscul de aritmii la pacient.

Digitalizarea pacienților care nu sunt critici poate fi inițiată pe cale orală și în majoritatea cazurilor este finalizată în 24 de ore. Când digitalizarea lentă este dezirabilă, de exemplu, în perioada imediat postoperatorie, inițierea unui program de digitalizare cu doza de întreținere fără o doză de încărcare inițială va atinge digitalizarea completă în 7-10 zile.

Dozarea nivelului seric al digoxinei se realizează atunci (1) când a fost administrată sau ingerată accidental o doză

necunoscută de digoxină, (2) când funcția renală este afectată sau sunt posibile interacțiuni medicamentoase, (3) când apar îndoieli referitoare la complianța pacientului, (4) când este suspectat un răspuns toxic. În caz de suspecție la toxicitate, nivelul seric crescut al digoxinei nu este un indiciu cert de toxicitate, dar trebuie căutate și alte semne clinice și schimbări specifice pe ECG (tulburări de ritm și conducere). Hipokaliemia, hipomagneziemia, hipercalcemia, inflamația cardiacă secundară miocarditei și prematuritatea pot potența toxicitatea digitalicelor. O aritmie cardiacă dezvoltată la un copil ce primește digitalice poate fi sugestivă și pentru o afectare cardiacă primară mai mult decât o reacție la medicament, dar, cu toate acestea, orice aritmie apărută după inițierea terapiei cu digitalice trebuie considerată a fi legată de administrarea acestora până la proba contrarie. Multe medicamente interacționează cu digoxina și pot crește concentrația sau riscul de toxicitate a acestora, deci, se cere prudență maximă în cazul pacientului, care primește digoxină și trebuie discutată asocierea unei terapii farmacologice adiționale.

**Tabelul 11. Dozarea medicamentelor utilizate în tratamentul insuficienței cardiace congestive.**

Medicamente	Dozare
<b>DIGOXINA</b>	
Digitalizare (½ inițial, după care până la ¼ la fiecare 12 ore × 2)	Prematur: 20 µg/kg Nou-născut (până la 1 lună): 20-30 µg/kg Sugar sau copil: 25-40 µg/kg Adolescent sau adult: 0,5-1 mg în doze separate Notă: Aceste doze sunt per orale (po); Doza i/v este de 75% din doza po
Întreținere digoxina	5-10 µg/kg/zi, fiecare 12 ore Notă: Aceste doze sunt po; Doza i/v este de 75% din doza de po
<b>DIURETICE</b>	
Furosemid	i/v: 0,5-2 mg/kg/doză po: 1-4 mg/kg/zi, fiecare zi, în 4 prize
Bumetanid	i/v: 0,01-0,1 mg/kg/doză po: 0,01-0,1 mg/kg/zi fiecare 24-48 de ore
Chlorotiazid	po: 20-40 mg/kg/zi, 2-3 ori/zi
Spironolactona	po: 1-3 mg/kg/zi, 2-3 ori/zi
<b>AGONISTE ADRENERGICE (toate i/v)</b>	
Dobutamină	2-20 µg/kg/min.

Dopamina	2-20 µg/kg/min.
Epinefrină	0,01-1,0 µg/kg/min.
INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI (toate i/v)	
Milrinonă	0,25-1,0 µg/kg/min.
PREPARATE CE SCAD POSTSARCINA	
Captopril	Toate po Prematuri: încep cu 0,01 mg/kg/doză; 0,1-0,4 mg/kg/zi, fiecare 6-24 de ore Sugari: începând cu 0,15-0,3 mg/kg/doză; 1,5-6 mg/kg/zi, fiecare 6-12 ore Copii: începând cu 0,3-0,5 mg/kg/doză; 2,5-6 mg/kg/zi, fiecare 6-12 ore
Enalapril	Toate po 0,08-0,5 mg/kg/zi, fiecare 6-24 de ore
Hidralazine	i/v: 0,1-0,5 mg/kg/doză (maxim: 20 mg) po: 0,75-5 mg/kg/zi, fiecare 6-24 de ore
Nitroglicerină	i/v: începând cu 0,25-0,5 µg/kg/min.; până la 20 µg/kg/min. maxim
Nitroprusiat de Na	i/v: 0,5-8 µg/kg/min.
<b>β-BLOCANTE</b>	
Carvedillo	po: doza inițială: 0,1 mg/kg/zi (maxim: 6,25 mg) 2 ori/zi (se poate folosi la sugari de 3 ori/zi), crește treptat (de regulă în 2 intervale pe săptămână) până la maximum 0,5-1 mg/kg/zi peste 8-12 săptămâni; doza maximă pentru adulți: 50-100 mg/zi
Metoprolol	po: 0,2 mg/kg/zi 2 ori/zi, crește treptat (de obicei, în 2 intervale pe săptămână) până la doza maximă de 1-2 mg/kg/zi po, cu acțiune prelungită: administrat o dată pe zi; doza inițială pentru adulți: 25 mg/zi, maxim: 200 mg/zi

Dozele pediatrice bazate pe greutate nu trebuie să depășească dozele pentru adulți. Pentru că recomandările se pot schimba, aceste doze trebuie să fie mereu verificate de două ori. Este posibil să fie nevoie și de modificarea dozelor la orice pacient cu disfuncție renală sau hepatică.

Terapia digitală de întreținere este începută la aproximativ 12 ore după digitalizarea completă. Doza zilnică, ¼ din doza totală de digitalizare, este împărțită în 2 și administrată la intervale de 12 ore. Doza de întreținere orală este de obicei cu 20-25% mai mare decât atunci când digoxina este utilizată parenteral. Doza zilnică normală de digoxină pentru copiii mai mari (> 5 ani), calculată în funcție de greutatea corporală, nu trebuie să depășească doza obișnuită pentru adulți - 0,125-0,5 mg/24 ore.

**Agoniștii α- și β-adrenergici.** Agoniștii receptorilor α și β-adrenergici sunt de obicei administrați în secția de terapie intensivă, unde doza poate fi titrată în funcție de răspunsul hemodinamic, sub controlul continuu al TA, FCC, saturației cu O<sub>2</sub>. Deși această terapie este eficientă, s-a demonstrat că administrarea pe termen lung de agoniști adrenergici crește morbiditatea și mortalitatea la adulții cu IC și este de obicei evitată, decât dacă pacientul este total dependent de acești agenți.

**Dopamina** este un agonist principal al receptorilor β-adrenergici, dar în doze mai mari are și efecte α-adrenergice. Dopamina are efect cronotrop și aritmogen mai redus decât izoproterenolul β-agonist pur. La o doză de 2-10 µg/kg/min. dopamina are ca rezultat o contractilitate crescută,

cu efect vasoconstrictor periferic. Chiar dacă doza depășește 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , efectele sale  $\alpha$ -adrenergice periferice pot duce la vasoconstricție.

**Fenoldopamul** este un agonist al receptorului dopaminei DA1 și este utilizat în doză mică (0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ ), pentru a crește fluxul sangvin renal și producția de urină. Poate provoca hipotensiune arterială, deci tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție.

**Dobutamina**, un derivat al dopaminei, este utilă în tratarea debitului cardiac scăzut. Are efecte inotrope directe și determină o reducere moderată a rezistenței vasculare periferice. Dobutamina poate fi utilizată singură sau ca adjuvant în terapia cu dopamină, pentru a evita efectele vasoconstrictive ale dopaminei cu doze mai mari. Dobutamina mai puțin probabil va provoca tulburări de ritm cardiac comparativ cu izoproterenolul.

**Isoproterenolul**, un agonist  $\beta$ -adrenergic pur cu efect cronotropic marcat, este cel mai eficient la pacienții cu ritm cardiac lent, adesea utilizat în perioada imediat posttransplant de inimă.

**Epinefrina** este un agonist al receptorilor  $\alpha$ - și  $\beta$ -adrenergici, rezervat de obicei pacienților cu șoc cardiogen și cu TA scăzută. Deși epinefrina poate crește eficient TA, aceasta crește, de asemenea, RVS și, prin urmare, sporește sarcina ulterioară împotriva căreia inima trebuie să funcționeze, fiind asociată cu un risc crescut de aritmie. În plus, epinefrina este proaritmică și poate duce la toxicitate cardiacă directă, inclusiv necroză miocardică și apotoză.

#### **Inhibitori ai fosfodiesterazei**

**Milrinona** este utilă în tratarea pacienților cu debit cardiac scăzut, care sunt refractari la terapia standard. S-a dovedit a fi extrem de eficientă la copii după o intervenție chirurgicală pe cord deschis. Acționează prin inhibarea fosfodiesterazei, care împiedică degradarea monofosfatului adenosin ciclic intracelular. Milrinona are atât efecte inotrope pozitive asupra inimii, cât și efecte vasodilatatoare periferice și a fost în general folosită ca adjuvant în terapia cu dopamină sau dobutamină în unitatea de terapie intensivă. Se administrează prin perfuzie endovenoasă 0,25-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ , uneori cu o doză inițială de încărcare de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Un efect secundar major este hipotensiunea secundară vasodilatației periferice, mai ales atunci când se utilizează o doză de încărcare. Hipotensiunea poate fi corijată prin administrarea endovenoasă de fluide, pentru a restabili volumul intravascular adecvat. Administrarea de lungă durată a Milrinonei este adesea indicată pacienților în așteptarea transplantului de cord, iar în cazul pacienților selectați poate fi utilizată și în ambulatoriu.

#### **Tratamentul cronic cu $\beta$ -blocante**

Studiile efectuate la adulți cu CMD arată că  $\beta$ -blocantele adrenergice, introduse treptat în tratamentul insuficienței cardiace, îmbunătățesc toleranța la efort, scad spitalizările și reduc mortalitatea generală. Cel mai des sunt folosiți: 1. carvedilolul, având efect atât în blocarea receptorilor  $\alpha$ - și  $\beta$ -adrenergici, cât și de eliminare a radicalilor liberi; 2. metoprololul, un antagonist selectiv al receptorului adrenergic  $\beta_1$ .  $\beta$ -blocantele sunt utilizate pentru tratamentul cronic al pacienților cu IC și nu ar trebui administrate atunci când pacienții sunt încă în faza acută a IC.

#### **Noi terapii**

**Serelaxina** a avut ca rezultat mai puține decese atunci când a fost utilizată pentru tratamentul IC acute la pacienții internați. Pentru IC cronică, **ivabradina** a fost studiată la pacienții cu ritm cardiac crescut. Ivabradina este un inhibitor selectiv al impulsului electric If din nodul sinusal și scade ritmul cardiac, fără a scădea contractilitatea miocardică. Utilizarea ivabradinei a fost asociată cu îmbunătățirea simptomelor IC, inclusiv reducerea numărului de spitalizări și a mortalității cardiovasculare. Un studiu randomizat, prospectiv, mare a arătat că combinația dintre BRA și un **inhibitor al neprilinsinei** poate duce la mai multe efecte benefice, inclusiv vasodilatație, scăderea nivelului de aldosteron și îmbunătățirea natriurezei, iar pacienții randomizați au avut un risc mai mic de deces și durată redusă de spitalizare. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina ce rol vor avea aceste medicamente în tratamentul IC pediatrie.

**Abordări electrofiziologice.** La pacienții adulți cu cardiomiopatie folosind ritmul de resincronizare biventriculară s-au obținut îmbunătățiri semnificative ale simptomatologiei și ale capacității funcționale. Această tehnică ameliorează DC prin refacerea sincroniei normale între contracția ventriculară dreaptă și stângă, care se pierde adesea la pacienții cu CND (acești pacienți manifestă de obicei un bloc de ramură stângă pe ECG).

Aritmiile sunt o cauză principală a decesului subit la pacienții cu cardiomiopatie severă (atât dilatativă, cât și hipertrofică). Deși medicamentele antiaritmice pot reduce uneori acest risc, pentru pacienții cu risc deosebit de mare (de exemplu, maladiile asociate cu un risc ridicat de aritmie ventriculară sau cei care au cunoscut deja un episod de „moarte subită ratată”) un defibrilator cardioverter implantabil poate fi salvator.



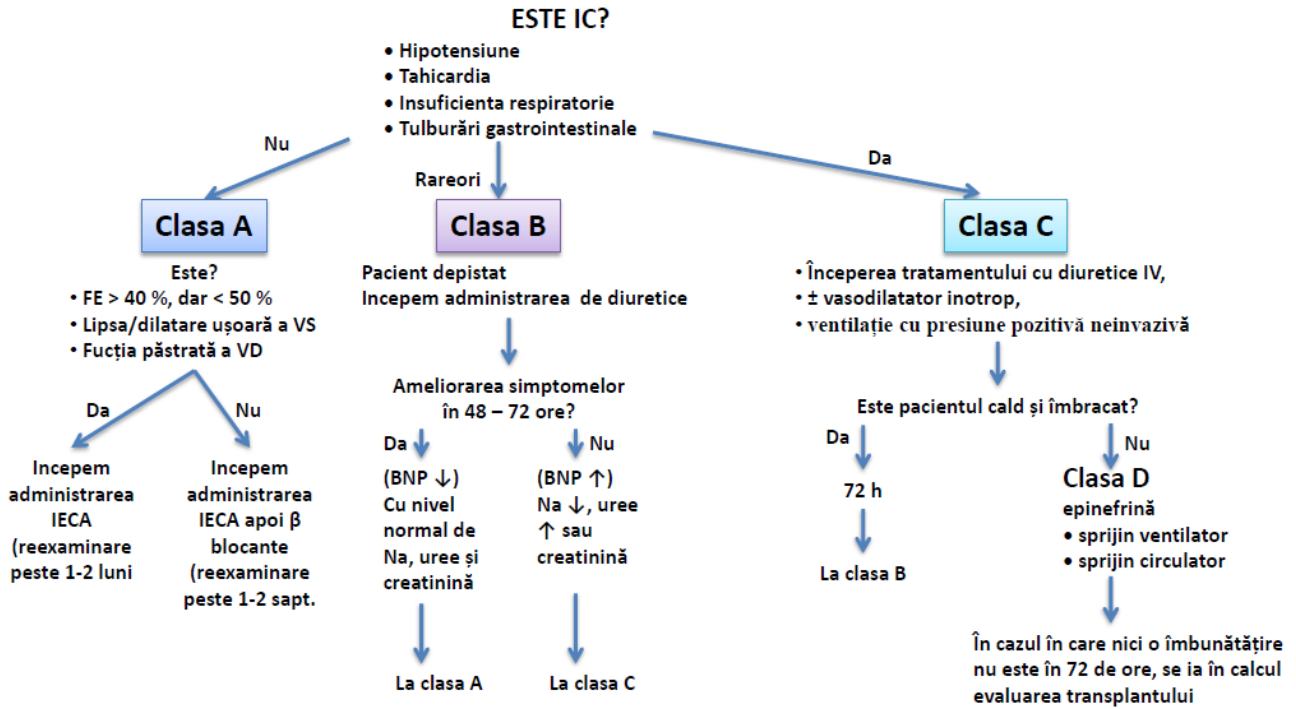


Fig. 35. Algoritmul simplificat pentru managementul insuficienței cardiace (16, Kantor P F et al. CCS Guidelines for HF in Children, 2013).

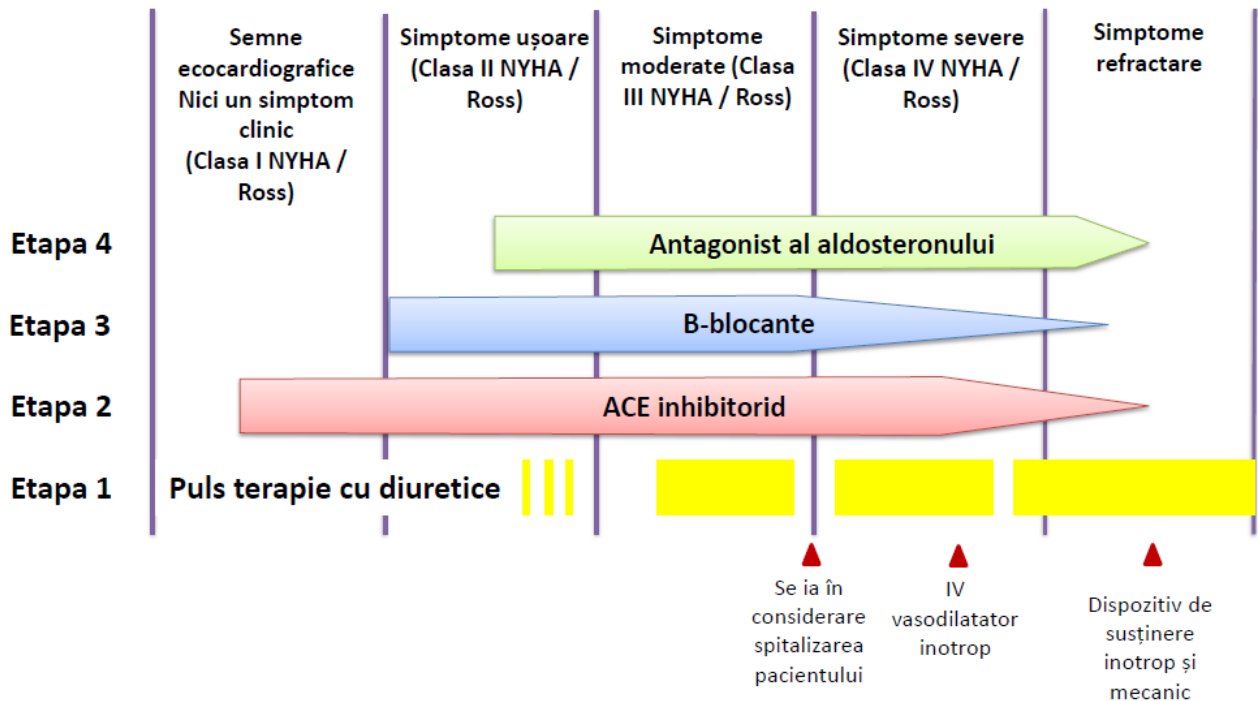


Fig. 36. Introducerea etapizată a terapiei medicale în insuficiența cardiacă (16, Kantor P F et al. CCS Guidelines for HF in Children, 2013)

## HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPII

Hipertensiunea arterială esențială (HTAE) constituie o problemă de sănătate publică pe plan mondial, atât prin morbiditatea, cât și prin mortalitatea condiționată de aceasta. Se estimează că până în anul 2025 numărul persoanelor cu hipertensiune arterială va crește cu 15-20%, ajungând la cca 1,5 miliarde (ESC 2018).

### Terminologie și clasificare

**HTA primară** reprezintă majorarea valorilor tensionale peste limitele normale fără cauză definită. **HTA secundară** reprezintă creșterea valorilor TA peste limitele normale, cauzată de diferite afecțiuni (renale, cardiovasculare, endocrine etc.).

Definiția unanim acceptată a hipertensiunii arteriale la vârsta pediatrică, stabilită de Societatea Europeană de Cardiologie (2016), este următoarea: *depistarea unor valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) și/sau diastolice (TAD) mai mari de percentila 95<sup>th</sup> pentru vârstă, sex și înălțime, cu ocazia a cel puțin trei determinări separate la interval de minimum o săptămână.*

### Clasificarea hipertensiunii arteriale la copii după grade

Categorie	0-15 ani TAS/TAD	>16 ani TAS/TAD
Normală	< pct 90	130/85
Normală-înaltă	≥pct90 < pct95	130-139/ 85-89
Hipertensiune arterială	≥pct95	≥ 140/90
HTA stadiul I	pct 95-99 +5mm/Hg.	140-159/ 90-99
HTA stadiul II	pct 99+5mm/Hg	160-179/ 100-109
HSI (hipertensiune sistolică izolată)	TAS ≥ pct 95 și TAD < pct 90	≥ 140 < 90

**Empar Lurbe et al.** 2016. European Society of Hypertension guidelines for The management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension 2016, 34:000–000

### Clasificarea etiologică a hipertensiunii arteriale la copii

HTA primară (esențială, idiopatică)

HTA secundară:

De cauză nefrogenă:

#### 1. Renoparenchimatoasă:

- Glomerulonefrita acută
- Glomerulonefrita malignă subacută
- Nefrita interstițială
- Infarctul renal
- Pielonefrita cronică
- Uropatiile obstructive (hidronefroza, megaureter, urolitiază)
  - Refluxul vezico-uretero-calicial
  - Insuficiența renală acută
  - Insuficiența cronică renală
  - Malformațiile congenitale renale (aplazia, hipoplazia, displazia, ectopia)

- Afecțarea renală în maladiile difuze ale țesutului conjunctiv și țesutului osteo-muscular: lupusul eritematos sistemic, dermatomiozita, artrita idiopatică juvenilă
  - Tumorile renale (tumoarea Wilms, plasmocitoză)
  - Traumatismul renal cu formare de hematom perirenal
- 2. Renovasculară:
  - Stenoza arterei renale și a ramurilor ei (displazia fibromusculară, tromboze), neurofibromatoza (boala von Recklinghausen), aortoarteriita nespecifică (boala Takaiasa)
    - Stenoza arterelor renale mici (anevrisme, hipoplazia segmentară, sindromul hemolítico-uremic)
    - Tromboza venelor renale
    - Anomaliile de număr, lungime și poziție a vaselor renale
    - Compresia extravasală a vaselor renale
- 3. Mixtă (vasculo-parenchimatoasă):
  - Vasculitele sistemice cu afectarea rinichilor (periarteriita nodoasă, granulomatoza Veghenera, sindromul Kawasaki, sindromul Gudpaschera, purpura Schonlein-Henoch)
    - Displazia chistică renală

- Fibroza retroperitoneală (boala Ormond)
- Hefroptoza (congenitală, dobândită)

a) **Hipertensiunea arterială condiționată de patologia cordului și vaselor mari** (cardiovasculară și hemodinamică):

- Coartația aortică
- Insuficiența valvei aortale
- Blocul atrio-ventricular complet
- Defectul septal atrial persistent

b) **HTA condiționată de patologia sistemului endocrin:**

- Boala Itsenko-Cushing
- Hiperaldosteronismul primar (boala Conn)
- Corticosterom (sindrom Cushing)
- Feocromocitom, feocromoblastom
- Tumorile cromofine cu localizare extrasuprarenală
- Hipertirioza
- Diabetul zaharat (nefropatie membranoasă, glomeruloscleroză diabetică)

- Sindromul adrenogenital, forma hipertonică

c) **HTA condiționată de patologia sistemului nervos central:**

- Tumorile cerebrale
- Traumatismul cerebral
- Poliomielita, forma bulbară
- Criza hormonală condiționată de perioada de pubertate
- Stresul psihoemoțional

d) **HTA condiționată de dereglări metabolice:**

- Porfria hepatică
- Hipercalcemia
- Hipercolesterolemia familială

e) **HTA în structura maladiilor rar întâlnite:**

- Sindromul Guillain-Barre
- Sindromul Hauser
- Sindromul Lidl
- Sindromul Pickwick
- Sindromul Recklinghausen
- Sindromul Hippel-Landau
- Sindromul Turner

f) **HTA medicamentos indusă:**

- Glucocorticosteroidi
- Contraceptivele orale
- Eritropoetină
- Ciclosporina A
- Antiinflamatoare nesteroidice
- Supradoza decongestivelor nazale
- Substanțe narcotice
- Steroizi metabolici

g) **HTA condiționată de otrăviri**

- Neurotoxice fosforoorganice
- Intoxicație cu metale grele (Pb, Ba, Hg)

- Intoxicații cu stimorol.

**Epidemiologie**

Hipertensiunea arterială esențială este o problemă majoră de sănătate în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare, care afectează aproximativ un miliard de persoane din întreaga lume, având o incidență în continuă creștere și reprezintă o problemă majoră de sănătate publică din motivul complicațiilor sale majore. Bazându-se pe tendințele globale, OMS estimează că aproximativ jumătate din totalul deceselor produse în țările dezvoltate și o treime din țările în curs de dezvoltare sunt cauzate de boli cardiovasculare, acestora revenindu-le 31% din totalul deceselor la nivel mondial (*World Health Organization 2018*). Totodată, conform estimărilor, către anul 2025 în lume vor fi 1,56 miliarde hipertensivi, incidența variind la nivel internațional, de la o țară la alta și de la o regiune la alta, datorită diferențelor în ceea ce privește factorii genetici și de mediu.

În pofida numărului de studii care au fost efectuate, prevalența HTA pediatrică la nivel mondial este dificil de stabilit, date fiind diferențele regionale în definirea, distribuirea datelor de referință a TA și metodele de măsurare a TA. O analiză recentă (anul 2017) a tendințelor HTA la nivel mondial în ultimele patru decenii, inclusiv a adolescenților cu vârsta până la 18 ani, a arătat că valorile medii ale TA au scăzut semnificativ în țările cu venituri ridicate, au crescut în țările cu venituri mici și au rămas constant ridicate în centrul și estul Europei. În țările cu venituri ridicate (Canada, Coreea de Sud, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Singapore, Australia) prevalența de vârstă standardizată a HTA a fost < 13% la femei și < 19% la bărbați (anul 2015). În schimb, în Europa Centrală și de Est (Croatia, Letonia, Lituania, Slovenia și Ungaria), prevalența HTA la băieți a fost de peste 35%. Aceste constatări subliniază efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensionale. În Republica Moldova pentru anul 2018 a fost raportată de către Centrul Național de Management în Sănătate o incidență a HTA în rândul copiilor cu vârsta de 0-18 ani de 1,1‰ și o prevalență de 3‰.

Factori de risc

<b>Modificabili</b>	Obezitatea Hipodinamia Consumul de alcool Fumatul Stresul cronic Aport excesiv de sare
<b>Nemodificabili</b>	Factori genetici Sexul Greutatea mică la naștere Vârsta gestațională mică

### Simptomatologie clinică

Copiii și adolescenții cu HTA primară sunt de obicei asimptomatici; creșterea valorilor tensionale este de obicei ușoară și este detectată în timpul examenului de rutină sau o evaluare înainte de competiții atletice. De asemenea, valori majorate ale TA pot fi detectate la copiii cu obezitate. Copiii cu HTA secundară pot avea manifestări clinice de la ușoare până la severe și reprezintă leziuni acute ale organelor-țintă.

Asimptomatică	
Cardiace	Cardialgii, durere toracică; dispnee; palpitații; dereglări de ritm.
Cerebrale	Cefalee, amețeli; greață, vomă; dereglări de conștiință, convulsii.
Renale	Oligurie, hematurie, proteinurie, azotemie, uremie, dezechilibre electrolitice;
Oftalmice	Vedere încețoșată, diplopie, defecte vizuale.

### Diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii

Recomandările actuale sunt de a se măsura obligatoriu tensiunea arterială la toți copiii cu vârsta mai mare de 3 ani, la fiecare vizită la cabinetul medical și cel puțin o dată cu ocazia primei măsurări impunându-se determinarea tensiunii arteriale la membrele inferioare. Totodată, pentru copiii cu vârstă mai mică de 3 ani, măsurarea tensiunii arteriale nu constituie o investigație de rutină și se efectuează în anumite situații patologice bine stabilite:

- ✓ istoric de prematuritate;
- ✓ istoric pozitiv de greutate mică la naștere “very low birth”;
- ✓ patologie neonatală care necesită manevre de terapie intensivă;
- ✓ malformații cardiace congenitale operate/ neoperate;
- ✓ infecții recurente de tract urinar, hematurie, proteinurie, boli renale cunoscute, malformații ale tractului urinar, istoric familial pozitiv pentru boli renale congenitale;
- ✓ transplant de organe;
- ✓ boli maligne;
- ✓ transplant de măduvă osoasă;
- ✓ medicație recunoscută ca având efect hipertensiv;
- ✓ boli sistemice asociate cu HTA (neurofibromatoza, scleroza tuberoasă etc.);
- ✓ semne de hipertensiune intracraniană.

### Condițiile de măsurare a tensiunii arteriale la copii

O atenție deosebită trebuie acordată condițiilor de măsurare a tensiunii arteriale, deoarece respectarea cu strictețe a acestora previne erorile de diagnostic, supraestimarea valorilor tensiunii arteriale, cel mai frecvent, dar și subestimarea lor. Manșeta trebuie să aibă o lățime de minim 40% din circumferința brațului, măsurată la jumătatea distanței dintre acromion și olecranon, iar lungimea trebuie să acopere minimum 80-100% din circumferința brațului, deoarece o manșetă prea îngustă determină valori ale tensiunii arteriale mai mari decât valorile reale (rezultat fals-positiv), în timp ce manșeta prea lată determină valori mai mici decât cele reale (rezultat fals-negativ). Tensiunea arterială sistolică este dată de debutul zgomotelor Korotkoff (K1), iar tensiunea arterială diastolică este marcată de dispariția zgomotelor Korotkoff (K5). În situația în care K5 este foarte jos detectat (la copil, zgomotele Korotkoff pot fi percepute și la 0 mm Hg), pentru determinarea tensiunii arteriale diastolice se alege K4 (asurzirea zgomotelor). Tensiunea arterială se măsoară în condiții de confort termic, după un repaus de minim 5 minute, în poziția șezând sau culcat, cu brațul la nivelul inimii. Se efectuează 3 determinări ale tensiunii arteriale, iar media aritmetică a valorilor reprezintă valoarea luată în considerare. Valorile elevate ale tensiunii arteriale trebuie confirmate la cel puțin 3 vizite ulterioare, înainte ca pacientul să fie diagnosticat cu hipertensiune arterială.

Diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii se va stabili în baza acuzelor, anamnezei bolii, vieții, datelor obiective, examinărilor de laborator și instrumentale.

#### Datele clinice

##### ANTECEDENTE FAMILIALE DE:

- Hipertensiune arterială
- Boală cardiovasculară și cerebrovasculară
- Diabet zaharat
- Dislipidemie
- Obezitate
- Boli ereditare renale (rinichi polichistic)
- Boli endocrine ereditare (feocromocitom, hiperaldosteronism, multiple neoplazii endocrine de tip 2, von Hippel-Lindau)
- Sindroame asociate cu hipertensiunea arterială (neurofibromatoza)

##### ISTORIC CLINIC

#### Istoric perinatal

- Greutatea la naștere, vârsta gestațională, oligohidramnios, anoxia, cateterismul arterei ombilicale

#### Antecedente anterioare

- Hipertensiune arterială
- Infecții ale tractului urinar, boli renale sau urologice

- Afecțiuni cardiace, endocrine (inclusiv diabet zaharat) sau neurologice

- Retardul creșterii

**Simptome sugestive pentru hipertensiunea secundară**

- Disurie, sete / poliurie, nicturie, hematurie
- Edem, pierdere în greutate, retard în creștere
- Palpitații, transpirație, febră, paloare, hiperemia feței
- Extremități reci, claudicație intermitentă
- Virilizare, amenoree primară și pseudohermafroditism masculin

**Simptome sugestive pentru afectarea organelor-țintă**

- Dureri de cap, epistaxis, vertij, dereglări vizuale
- Paralizie facială, convulsii, accidente vasculare cerebrale
- Dispnee

**Somnul**

- Sforăit, apnee, somnolență diurnă

**Istoricul factorilor de risc**

- Exercițiu fizic, obiceiuri alimentare
- Fumatul, consumul de alcool

**Consumul de medicamente**

- Antihipertensive
- Steroizi, ciclosporină, tacrolimus
- Antidepresive triciclice, antipsihotice atipice
- Decongestionante
- Contraceptivele orale, droguri ilegale

**Sarcina**

**Examenul fizic:**

- Înălțime, greutate, indicele masei corporale

*Caracteristicile externe ale sindroamelor / condițiile asociate cu hipertensiunea arterială:* Neurofibromatoza, Klippel-Trenaunay-Weber, Feuerstein-Mims, von Hippel-Lindau, multiple neoplazii endocrine, pseudoxantomul elastic, Turner, William, Marfan, Cushing, hipertiroidism, lupus, vasculită, hiperplazie suprarenală congenitală

*Examinare cardiovasculară*

- Aprecierea pulsului și valorilor tensionale la ambele brațe și picioare

- Sufluri – la nivelul inimii, abdomenului, flancuri, spate, gât, cap

- Semne de hipertrofie ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă

*Abdomen*

- Formațiuni palpabile Wilms, neuroblastom, feocromocitom, polichistoză autozomal- dominantă și recesivă renală, boli de rinichi, displazia renală multichistică, uropatie obstructivă

Hepatosplenomegalie – polichistoză renală autozomal-recesivă

*Examenul neurologic*

- Oftalmoscopie pentru evidențierea modificărilor hipertensive și retiniene

- ahmartomul (von Hippel-Lindau)

- Dovezi de paralizie a nervului VIII

- Alte defecte neurologice, inclusiv accident vascular cerebral

**Investigațiile de laborator**

Testele de rutină, care trebuie să fie efectuate tuturor copiilor hipertensivi

- Analiza generală a sângelui

- Natriul, potasiul, calciul, ureea, creatinina, acid uric

- Glucoza a jeun

- Lipidele serice (colesterol, LDL, HDL)

- Trigliceridele serice preprandiale

- Sumarul de urină, urocultura, microalbuminuria și proteinuria

- Ultrasonografia renală

- Radiologia cutiei toracice, ECG și Ecocardiografia 2-D

Teste suplimentare recomandate

- Evaluarea activității reninei plasmatice, concentrației plasmatice a aldosteronului

- Catecolamine urinare și plasmatice sau metanefrine

- Scanarea Tc99cu acid dimercaptosuccinic

- Măsurarea cortizolului liber urinar

- T4, TSH

- Ecografie Doppler color

- Studii cu izotopi de captopril amorsat

- Măsurarea reninei în venele renale

- Angiografie renală

- Scanare cu I123 metaiodobenzilguanidine

- Tomografie computerizată / rezonanță magnetică nucleară

- Analiza steroizilor urinari și investigații endocrine mai complexe

- Studii molecular-genetice (excesul aparent de mineralocorticoizi, sindromul Liddle etc.)

Monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale (MAATA) este o metodă noninvazivă, cu grad înalt de recomandare, utilizată pentru evaluarea valorilor tensionale. Pacientul poartă un dispozitiv care înregistrează valorile tensionale fiecare 20-30 de min., pe parcursul unei perioade de 24 ore, în timpul activităților zilnice obișnuite, inclusiv în perioada de somn. Este recomandat pacientul să înregistreze activitățile efectuate pe parcursul zilei, orele de somn

și administrare a medicației sau alte evenimente care pot fi relevante pentru interpretarea rezultatelor.

#### **Indicații principale pentru MAATA:**

- Pentru confirmarea diagnosticului de HTA până la inițierea tratamentului antihipertensiv.
- Identificarea fenomenului „hipertensiunea de halat alb”.
- Identificarea fenomenului „hipertensiune mascată”.
- Identificarea profilurilor circadiene anormale ale tensiunii arteriale.
- Evaluarea eficienței tratamentului.
- Obezitate severă cu/fără apnoe nocturnă.
- Afectarea organelor-țintă.
- Diabet zaharat tip I și II.

#### **Tratamentul hipertensiunii arteriale la copii**

Principalul obiectiv în tratamentul pacientului hipertensiv este de a atinge reducerea maximă a riscului total pe termen lung privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. Opțiunile de tratament pentru copii cu hipertensiune arterială sunt similare cu cele disponibile pentru adulți. La fel ca și la adulți, în tratamentul antihipertensiv trebuie să se țină cont atât de nivelul tensiunii arteriale, cât și de prezența factorilor de risc. Prin urmare, tratamentul HTA la copii se bazează pe depistarea și înlăturarea factorilor de risc cu determinism hipertensiv.

#### **Tratamentul non-farmacologic:**

##### **Măsuri direcționate asupra stilului de viață:**

Indiferent de etiologia hipertensiunii arteriale, trebuie evidențiați factorii de mediu, care pot influența tensiunea arterială și să se obțină, de asemenea, o istorie familială detaliată în scopul de a evalua factorii de risc genetici. Intervențiile trebuie să înceapă de la stadiul prehipertensiv, după identificarea factorilor de risc, inclusiv excesul de greutate, tulburările de somn, substanțele exogene, care ar putea provoca hipertensiune arterială, petrecerea excesivă a timpului liber la calculator, precum și evaluarea factorilor psihosociali. Atenție deosebită trebuie acordată conținutului de sodiu în alimente, cantității de grăsimi în dietă, precum și cantității de legume și fructe consumate de copil. Deoarece o mare parte din tensiunea arterială crescută este atribuită obezității și retenției de sodiu, strategiile actuale de alimentare pentru scăderea tensiunii arteriale sunt orientate spre reducerea aportului de sodiu și scăderea greutatei corporale. Prin urmare, gestionarea nonfarmacologică a hipertensiunii arteriale include pierderea în greutate, exerciții aerobice, restricția aportului de sare și reducerea stesului. Deși există dovezi limitate, exercițiile aerobice considerate a fi cele mai benefice sunt mersul pe jos, alergatul, ciclismul, înotul. Astfel, o activitate fizică bazată pe aerobică de la moderată până la viguroasă de circa 40 minute

timp de 3-5 zile / săptămână este necesară pentru a îmbunătăți funcția vasculară și a reduce valorile tensiunii arteriale la copiii obezi.

Prin urmare, scăderea în greutate constituie cel mai important factor care ajută la reducerea tensiunii arteriale și previne rezistența la terapia medicamentoasă în viitor. Totodată, după unele cercetări, lipsa de antrenament fizic este un predictor puternic de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc.

O altă componentă necesară a tratamentului complex al hipertensiunii arteriale la copii este dietoterapia, care are ca scop normalizarea tensiunii arteriale prin scăderea excitabilității sistemului nervos central, pentru a îmbunătăți starea funcțională a rinichilor, suprarenalelor și, astfel, normalizarea balanței hidrosaline și a tonusului vascular. Principalele abordări pentru constituirea aportului alimentar sunt: asigurarea necesarului fiziologic al copiilor cu substanțe nutritive esențiale și energie: proteine, grăsimi și carbohidrați în funcție de vârstă. O compoziție optimă este dieta bogată în grăsimi, cu restricție de grăsimi saturate, cu conținut de grăsimi vegetale de cel puțin 30% din conținutul total de grăsimi în dietă, raportul optim de  $\omega$ -3 și  $\omega$ -6 al acizilor grași nesaturați. Restricția de sodiu poate avea un efect antihipertensiv mai mare, dacă este combinat cu alte indicații dietetice și poate permite reducerea dozelor și a numărului de medicamente antihipertensive folosite pentru controlul tensiunii arteriale. Dieta DASH în hipertensiunea arterială la copii este recomandată, deși eficiența acesteia la copii cu hipertensiune arterială esențială nu a fost pe larg studiată. Totodată, modificarea dietei cu restricție de sare (<5,0 g/zi), aport crescut de potasiu și modelele de regim bazate pe dieta DASH (o dietă bogată în fructe, legume și produse sărace în grăsimi cu un conținut redus de colesterol cum ar fi grăsimile saturate și totale) încurajează obiceiurile alimentare sănătoase, care oferă posibilitatea de a prelungi durata de viață. Experiența legată de importanța factorilor de risc din perioada fetală și imediat post-partum, care determină risc cardiovascular, ne impune să încurajăm alăptarea la sân timp de 6-9 luni și să descurajăm tabagismul matern. Deoarece copiii au o sănătate mai bună, rezerve fizice și mai puține obiceiuri dăunătoare decât adulții, un efort considerabil este consacrat modificărilor stilului de viață al copiilor.

#### **Tratamentul farmacologic**

La fel ca și la adulți, în decizia de a iniția tratamentul anihipertensiv ar trebui să se țină cont nu doar de nivelul tensiunii arteriale, ci și de prezența altor factori de risc ca: obezitatea, patologia renală sau diabetul zaharat. La copii cu hipertensiune arterială primară tratamentul constă în a înlătura factorii de risc, care contribuie la majorarea tensiunii

arteriale (obezitatea, consumul excesiv de sare, activitatea fizică scăzută) și în unele situații a iniția tratamentul medicamentos. Totodată, la copiii cu hipertensiune arterială secundară tratamentul trebuie inițiat imediat după ce aceasta fost depistată.

În prezent, în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii se folosesc cinci grupuri majore de medicamente antihipertensive:

- 1) inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei;
- 2) antagoniștii receptorilor de angiotenzină;
- 3)  $\beta$ -blocante;
- 4) antagoniștii de calciu;
- 5) diuretice.

#### Medicamente utilizate în tratamentul HTA la copii

Clasa	Medicamentul	Doza
Diuretice	Amilorid Clortalidon Furodemid Hidroclortiazid Spironolacton Eplerenon Triamteren	0,4-0,6 mg/kg/zi 0,3 mg/kg/zi 0,5-2 mg/kg per doza 0,5-1 mg/kg/zi 1 mg/kg/zi 25-100/zi 1-2 mg/kg/zi
Beta-blocante	Atenolol Metoprolol Propranolol	0,5-1 mg/kg/zi 0,5-1 mg/kg/zi 1 mg/kg/zi
Blocanți ai canalelor de calciu	Amlodipina Felodipina Nifedipina	0,06-0,3 mg/kg/zi 2,5 mg/kg/zi 0,25-0,5 mg/kg/zi
Inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotenzinei	Captopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Ramipril	0,3-0,5 mg/kg/per doză 0,08-0,6 mg/kg/zi 0,1-0,6 mg/kg/zi 0,08-0,6 mg/zi 2,5-6 mg/kg/zi
Blocanți ai receptorilor angiotenzinei	Candesartan Irbesartan Losartan Valsartan	0,16-0,5 mg/kg/zi 75-150 mg/zi 0,75-1,44 mg/kg/zi 2 mg/kg/zi

#### Tratamentul urgenței hipertensive

**Urgența hipertensivă cu risc vital** se definește ca o formă severă a TA, care se asociază cu afectarea acută sau progresivă a organelor-țintă.

**Urgența hipertensivă comună** reprezintă creșterea severă și persistentă a TA, dar fără semne de afectare acută a organelor-țintă. În această situație este indicată reducerea

treptată a TA timp de 24 ore, de obicei folosind antihipertensive orale.

Managementul urgențelor hipertensive comune prin intermediul antihipertensivelor orale după algoritmul:

- scăderea TA cu 1/3 din valoarea inițială în primele 6 ore
- cu încă 1/3 în următoarele 24-36 de ore
- și cu încă 1/3 în următoarele 24 - 96 de ore.

**Grupele de medicamente utilizate în urgențele hipertensive comune**

Denumirea preparatului	Grupa farmacologică	Doza	Debutul acțiunii	Modul de administrare
Nifedipine	Blocantele canalelor de calciu	0,25 mg/kg per doză	20- 30 min.	per os
Isradipine	Blocantele canalelor de calciu	0,05-0,1 mg/kg per doză	1 oră	per os
Captopril	ACEI	0,1- 0,2 mg/kg per doză	10- 20 min.	per os
Minoxidil	Vasodilatator direct	0,1- 0,2 mg/kg per doză	5- 10 min.	per os

**Managementul urgențelor hipertensive cu risc vital**

- Supraveghere, monitorizare și tratament în secția RTI.
- Măsurile imediate pentru scăderea TA și evitarea leziunii organelor-țintă
  - Reducerea cu 25% a TA în primele 6-8 ore, urmată de o reducere treptată în următoarele 24-48 de ore.

- Evaluare minuțioasă neurologică și cardiovasculară pe tot parcursul tratamentului inițiat.
- Copiii cu urgență hipertensivă trebuie tratați întotdeauna cu medicamente intravenoase.
- Utilizarea infuziei continue, pentru prevenirea complicațiilor.

**Grupele de medicamente utilizate în urgențele hipertensive cu risc vital**

Denumirea preparatului	Denumirea preparatului	Doza	Modul de administrare
Sodium nitroprusiat	Vasodilatator direct	Inițial: 0,5-8 $\mu$ g/kg per min.	Infuzie i/v
Nitroglicerina	Vasodilatator direct	0,1- 2 mg/kg per min.	Infuzie i/v
Labetalol	$\alpha$ , $\beta$ -adrenergice blocante	0,25-3 mg/kg/oră	Infuzie i/v
Nicardipine	Blocant al canalelor de calciu	1-3 mg/kg per min.	Infuzie i/v
Clonidine	Agonist $\alpha$ -central	2-6 mg/kg per doză	i/v bolus sau infuzie
Esmolol	Blocant $\beta$ -adrenergic	100- 500 mg/kg per min.	Infuzie i/v
Enalaprilat	ACEI	0,005-0,01 mg/kg per doză	i/v bolus
Furosemide	diuretic	0,5-5 mg/kg per doză	i/v bolus
Urapidil	$\alpha$ -Blocant periferic și agonist central 5-HT <sub>1A</sub>	Doza inițială: 0,5-4,0 mg/kg /oră; doza de menținere 0,2-2,0 mg/kg/oră	Infuzie i/v



## ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ (EI) LA COPII

### EPIDEMIOLOGIE ȘI CONSTATĂRI CLINICE ALE ENDOCARDITEI INFECȚIOASE LA COPII

#### Noțiuni

**Endocardita infecțioasă (EI)** reprezintă o infecție microbiană endovasculară a structurilor cardiovasculare (valve native, endocard ventricular sau atrial), inclusiv endarteriita vaselor intratoracice mari (canal arterial patent, șunturi arteriovenoase, coarctăție de aortă) sau a corpiilor intracardiaci străini (valve protetice, pacemaker sau defibrilator intracardiac), infecție relevantă în fluxul sangvin.

#### Epidemiologie

EI este mai rară la copii decât la adulți. Dacă între anii 1972-1982, unul din 1280 (0,78 per 1000) era diagnosticat cu EI, într-un alt raport multicentric, care a cuprins o perioadă de 5 ani, incidența EI a fost cuprinsă între 0,05 și 0,12 cazuri la 1000 de admiteri pediatrice, fără o tendință semnificativă din anul 2003 până în anul 2010. Acest fapt se poate datora îmbunătățirii supraviețuirii în rândul copiilor cu risc de endocardită, cum ar fi cei cu malformații cardiace congenitale (MCC) (cu sau fără intervenție chirurgicală).

În ultimele două decenii, MCC au devenit condiția predominantă pentru dezvoltarea EI la copii.

✓ Incidența anuală este de 10 la 100000 de cazuri.

✓ La copiii cu malformații cardiace neoperante incidența este de 0,95-1,65‰ și scade la 0,2‰ după corecție.

- ✓ Mortalitatea globală este de 11-27%.
- ✓ Morbiditatea EI constituie a 4-a cauză de sindrom infecțios cu potențial fatal (după urosepsis, pneumonie, sepsis intraabdominal).

A crescut riscul EI la copiii cu structura normală a inimii. În prezent, de la 8% până la 10% din EI la copii se dezvoltă fără boli cardiace structurale sau alți factori de risc ușor identificabili. În aceste situații, infecția implică de obicei valva aortică sau mitrală secundară la bacteremia cu *Staphylococcus aureus*.

#### Etiologie

Poarta de intrare a bacteriilor este practic întotdeauna calea hematogenă și doar uneori acestea pot pătrunde în mod direct în timpul intervenției chirurgicale pe cord. Infectarea se produce ca urmare a unei bacteriemii tranzitorii cauzate de unele manevre medicale de diagnostic sau terapeutice. Cei mai frecvenți agenți patogeni, care reprezintă majoritatea cazurilor de endocardită, sunt:

- Streptococul viridans (alfa hemolitic) (50%)
- Stafilococ (30%)
  - Stafilococ auriu
  - Stafilococ epidermidis
- Fungi (10%)
  - Candida
  - Aspergillus
- Bacilii gram-negativi din grupul HACEK 10% (*H. influenzae*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*).

**Clasificarea prin prisma nivelului de recomandări și evidență**

**Tabelul 12. Nivelul de evidență.**

<b>Nivel de evidență A</b>	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
<b>Nivel de evidență B</b>	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
<b>Nivel de evidență C</b>	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre

**Tabelul 13. Nivelul de recomandare.**

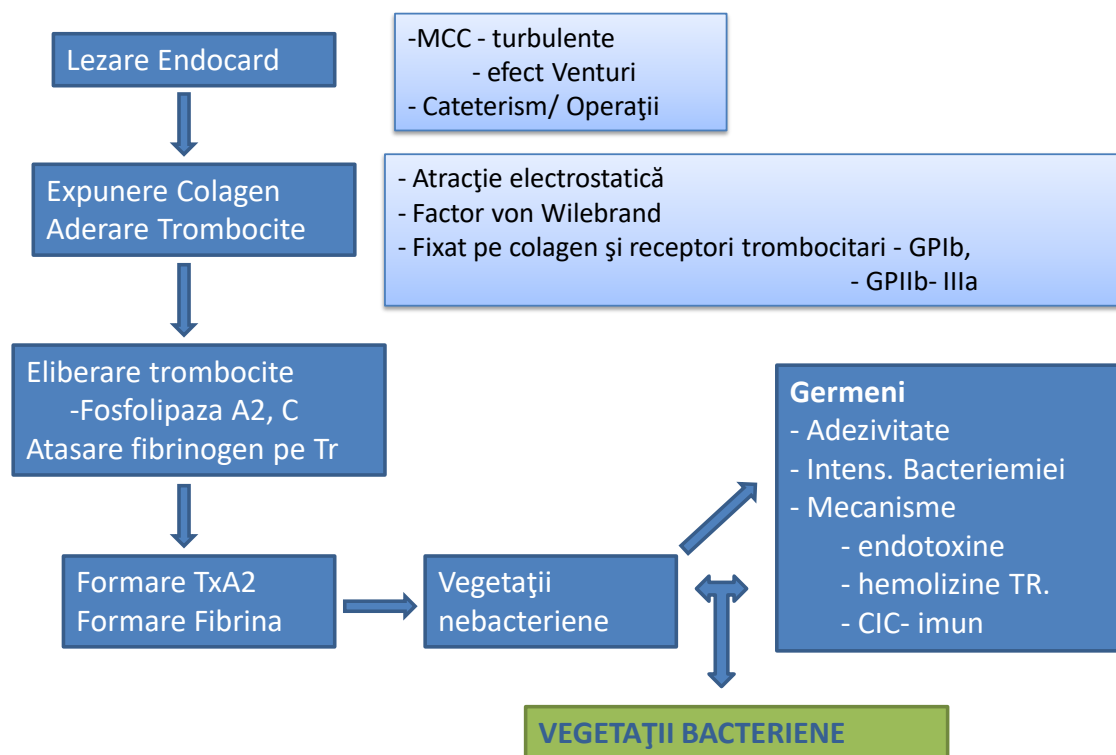
Clasa de recomandare	Definiție	Terminologie
<b>I</b>	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/ indicat
<b>II</b>	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului	

<b>IIa</b>	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
<b>IIb</b>	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi luată în considerare
<b>III</b>	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

### Fiziopatologie

Odată ce endoteliul este deteriorat, răspunsul gazdei include depunerea de trombocite și fibrină, ducând la așa-numita endocardită trombotică non-bacteriană. Ea servește ca un excelent focar pentru bacteriile ulterioare sau

colonizarea fungică la un pacient cu bacteremie sau fungemie. Endocardita laterală dreaptă poate apărea când există catetere intravenoase, consum ilicit de medicamente intravenoase sau dispozitivul electronic implantabil cardiovascular.



### Evoluția leziunilor:

- efecte distructive locale (intracardiace);
- embolizare de material infectat (infarcte, embolii septice);
- reacții autoimune tip III;
- cicatrizări, deformări.

### EI la nou-născuți

Incidența EI neonatale a sporit în ultimele două decenii datorită utilizării crescânde a tehnicilor invazive în gestionarea nou-născuților cu mai multe medicamente complexe, chiar și a celor cu inimile normale din punct de vedere

structural. Cateterele centrale venoase și cele periferice sunt poarta de intrare pentru infecția bacteriană, în ciuda managementului cel mai meticulos. S-a estimat că mai puține o treime din cazurile de endocardită neonatală apar în prezența patologiei cardiace congenitale. O cercetare recentă a arătat că 31% dintre sugarii care au decedat de EI au fost prematuri. Cele mai frecvente organisme bacteriene au fost *S. aureus*, specii gram-negative și *Candida*.

Manifestările clinice ale EI la nou-născut sunt variabile și nespecifice și pot fi nediferențiate de septicemie sau de insuficiența cardiacă congestivă asociată cu celelalte cauze. La

sugari, emboliile septice din EI sunt comune, rezultând focare de infecție în afara inimii (de exemplu, osteomielită, meningită sau pneumonie). Nou-născuții cu EI de multe ori au dificultăți de alimentație, dificultăți respiratorii, tahicardie și hipotensiune. Nou-născuții, ca și copiii mai în vârstă, pot avea un murmur cardiac nou sau în schimbare. Mulți nou-născuți cu EI, de asemenea, au semne și simptome neurologice (de exemplu, convulsii, hemipareză sau apnee).

#### Grupurile de risc pentru endocardita infecțioasă

##### Grupul de risc 1 – RISC înalt de endocardită:

- ✓ proteza valvulară;
- ✓ alte materiale străine în cord (șunturi sau alte comunicații între circulația sistemică și cea pulmonară);
- ✓ EI în antecedente;

- ✓ malformații cardiace cianogene complexe.

##### Grupul de risc 2 – RISC mediu de endocardită:

- ✓ malformațiile cardiovasculare (înainte de și după operație, cu excepția celor indicate la risc înalt și mic);
- ✓ prolaps de valvă mitrală cu insuficiență mitrală;
- ✓ cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- ✓ valvulopatii dobândite (reumatismale etc.).

##### Grupul de risc 3 – RISC mic sau neglijabil:

- ✓ DSA ostium secundum izolat;
- ✓ 6 luni după corecția chirurgicală a DSA, DSV;
- ✓ canal arterial persistent fără sechele;
- ✓ prolaps de valvă mitrală fără regurgitare stimulatorie și defibrilatoare cardiace interne, sufluri sistolice funcționale.

#### Clasificarea EI

<b>Endocardita acută</b>	evoluție: zile - săptămâni
<b>Endocardita subacută</b>	evoluție: săptămâni - luni
<b>Endocardita nosocomială</b>	> 48 de ore anterior debutului semnelor/simptomelor de EI
<b>Endocardita non-nosocomială</b>	< 48 de ore de la internare la un pacient cu contact cu serviciile de sănătate (asistență medicală la domiciliu sau terapie i/v; hemodializă sau chimioterapie i/v cu < 30 de zile înaintea debutului EI; spitalizat într-un spital de urgență cu < 90 de zile înaintea debutului EI)
<b>Endocardita dobândită</b>	< 48 de ore la un pacient care nu întrunește criteriile pentru infecția asociată cu serviciile de asistență medicală
<b>Endocardita activă</b>	persistența febrei și culturi pozitive; morfologie inflamatorie activă intraoperator pacient aflat încă sub terapie antibiotică
<b>Recurența endocarditei</b>	repetarea episodului cauzat de același microorganism < 6 luni de la episodul inițial; infecție cu un microorganism diferit; repetarea episodului cu același microorganism > de 6 luni de la episodul inițial.

#### Tabloul clinic

**Endocardita acută** este cauzată frecvent de *Staphylococcus aureus*, însoțită de toxicitate semnificativă, cu o evoluție de zile sau săptămâni, cu distrugerii valvulare și metastaze infecțioase.

**Endocardita subacută** este cauzată de streptococi viridans, enterococi, stafilococi, coccobacili, însoțită de toxicitate moderată cu o evoluție de săptămâni - luni și rar cu metastaze infecțioase.

**Perioada de stare** este caracterizată de febră neregulată asociată cu frison, transpirații, astenie, anorexie, mialgii,

artralgii, vărsături, caracteristică fiind splenomegalia, determinată în 70-80% din cazuri.

**Manifestările cutanate** sunt reprezentate de:

- paloarea pielii „cafea cu lapte”;
- peteșii (în spațiul supraclavicular, pe mucoasa conjunctivală); hemoragii subunghiale liniare „în așchie”;
- *noduli Osler* (noduli mici roșii, de dimensiunile unui bob de mazăre, situați la nivelul pulpei degetelor, care persistă câteva ore sau zile);
- *leziuni Janeway* (noduli hemoragici nedureroși, care apar la nivelul palmelor și plantelor); degete hipocratice.



A, C – noduli Osler; B - leziuni peteșiale; D - leziuni Janeway

**Manifestările cardiace** se caracterizează prin modificarea suflurilor cardiace preexistente, fiind primul semn de alarmă, tahicardie, jenă precordială. Căderea severă a tensiunii arteriale diastolice indică regurgitare aortică manifestă, cu afectarea valvei aortice.

**Manifestările neurologice** se caracterizează prin apariția hemiplegiei acute – un simptom tipic pentru endocardita infecțioasă, iar orice hemiplegie acută la copil impune efectuarea obligatorie a ecografiei cardiace.

**Semne extracardiace:**

- splenomegalie moderată;
- manifestări oculare – pete Roth (hemoragii retiniene ovale cu centrul clar, pal);
- nevrită optică;
- episoade embolice (embolii cerebrale – în EI cauzată de *S. aureus* cu vegetații pe valva aortică, embolii aa. femurale – deseori rezultatul EI fungice, embolie pulmonară – în EI de cord drept la UDIV);
- manifestări renale (insuficiență renală datorată emboliilor renale sau glomerulonefritei cu complexe imune).

**Criterii diagnostice DUKE ale endocarditei infecțioase**

Criterii majore	
<b>Hemoculturi pozitive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• microorganisme tipice pentru EI în două hemoculturi pozitive: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, grupul HACEK, <i>S. aureus</i>, entocococi comunitari, în absența unui focar primar de infecție</li> <li>• microorganisme compatibile cu EI în hemoculturi persistent pozitive:</li> <li>• cel puțin 2 hemoculturi pozitive recoltate la interval de peste 12 ore sau toate cele 3 sau o majoritate din cel puțin 4 hemoculturi separate cu prima și ultima probă recoltate la interval de cel puțin o oră diferență.</li> <li>• o singură hemocultură pozitivă cu <i>Coxiella Burnetti</i> sau un titru al anticorpilor IgG de fază 1 &gt;1:800</li> </ul>

<b>Dovezi ale implicării endocardice la EchoCG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vegetații</li> <li>• abcese</li> <li>• dehiscență parțială de valvă protetică nou-descoperită</li> <li>• regurgități valvulare nou-apărute</li> </ul>
<b>Criterii minore</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• predispoziție: condiții cardiace predispozante, abuz de droguri i.v.</li> <li>• febră: temperatura &gt; 38 grade</li> <li>• fenomene vasculare: embolie arterială, infarct pulmonar septic, anevrism micotic, hemoragie intracraniană, hemoragie conjunctivală, leziuni Janeway</li> <li>• fenomene imunologice: noduli Osler, glomerulonefrită, factorul reumatoid, pete Roth</li> <li>• microbiologic: hemoculturi pozitive care nu întrunesc un criteriu major sau dovada serologică a infecției active cu microorganisme compatibile cu EI</li> </ul>

**Interpretarea criteriilor DUKE**Diagnosticul de EI este sigur:

2 criterii majore sau

1 criteriu major și 3 minore sau

5 criterii minore.

Diagnosticul de EI este posibil:

1 criteriu major și unul minor sau

3 criterii minore.

**Diagnosticul de laborator****Recomandări:**

1. Culturile de sânge trebuie prelevate la pacienții cu febră de origine inexplicabilă și sufluri patologice, antecedente de boli cardiace sau endocardită suportată anterior (clasa I; nivelul de evidență B).

2. Este rezonabil să se obțină 3 culturi de sânge separate – venipuncturi în prima zi și dacă nu există creștere până a doua zi de incubație, pentru a obține 2 sau 3 (clasa IIa; nivelul de evidență B).

3. În cazul pacienților subacuți cu hemoculturi negative, se va evita administrarea tratamentului antibacterian  $\geq 48$  de ore, iar hemoculturile suplimentare se pot lua în considerare pentru a determina cauza EI (clasa IIb, nivelul de probă C).

4. În cazul pacienților cu EI acută grav bolnavi și instabili se vor efectua într-o perioadă scurtă (timp de 1-2 ore) 3 venepuncții separate pentru hemoculturi și se va iniția terapia antibacteriană empirică (clasa I; nivelul de evidență C).

5. În cazul suspjecției de organisme fastidioase sau neobișnuite, trebuie consultat șeful laboratorului microbiologic pentru orientări privind aplicarea testelor serologice în identificarea agentului patogen (clasa I; nivelul dovezii C).

6. Cultura sângelui arterial nu este mai utilă decât venipunctura, deoarece nu crește randamentul culturilor de sânge

venoase, dar este acceptabilă numai dacă pot fi obținute probe de sânge arterial (clasa III, fără beneficii; nivelul dovezii B).

**Microbiologie: hemoculturi**

Hemoculturile se vor preleva la pacienții cu febră de origine inexplicabilă și un murmur cardiac patologic, un anamnezic de boli cardiace sau o suportare anterioară de endocardită. Deoarece bacteremia la pacienții cu EI este, de obicei, continuă și de grad scăzut, hemoculturile pot fi prelevate în orice fază a febrei. Pentru copii, de obicei, nu este practic. Volumul de sânge recomandat va fi de 1-3 ml la sugari și copii mici și de 5-7 ml la copii mai mari. În cazul pacienților care nu sunt acuți și ale căror culturi de sânge rămân negative, se va evita tratamentul antibacterian timp de 48 de ore sau mai mult.

**Agenții patogeni izolați din culturile de sânge**

Marea majoritate a agenților patogeni care provoacă EI la copii sunt cocii gram-pozitivi, preponderent streptococii din grupul Viridans (*Streptococcus sanguis*, *S. mitis* group, *S. mutans*), stafilococii (*S. aureus* și stafilococi cu coagulază negativă), streptococul  $\beta$ -hemolitic și enterococi. Endocardita enterococică este relativ mai puțin frecventă la copii decât la adulți.

Streptococii din grupul Viridans sunt cei mai frecvenți agenți patogeni izolați la copiii primului an de viață diagnosticați cu endocardită infecțioasă. *Staphylococcus aureus* a constituit a doua cea mai frecventă cauză a EI la copii, dar este acum și cel mai frecvent agent patogen comun al endocarditei bacteriene acute (cu progresie rapidă). EI poate fi cauzată de organisme dependente de l-cisteină, menționate ca „varianțe nutriționale de streptococi” (*Abiotrophia* hiperalimentare). Cea mai rară cauză a endocarditei infecțioase la copii este infecția cu *Candida*. Endocardita fungică este adesea asociată

cu vegetații friabile, iar emboliile din aceste vegetații produc frecvent complicații grave.

### **Endocardită prin culturi negative**

Se consideră un diagnostic de endocardită prin cultură negativă (CNE) când un pacient are dovezi clinice sau ecocardiografice de EI, iar hemoculturile sunt persistente negative, prevalența acesteia atingând valori de 5%. Cele mai frecvente cauze ale CNE sunt bacteriile Abiotrophia, Granulicatella sau bacteriile din grupul HACEK. Alte organisme mai puțin frecvente, cum ar fi speciile Bartonella, Tropheryma whipplei, Coxiella burnetii (febra Q) și specii de Brucella pot fi cauza endocarditei prin culturi negative. Legionella pneumophila și speciile de Mycoplasma provoacă ocazional CNE, dar rolul speciilor Chlamydia este neclar. Așadar, metoda bacteriologică rămâne o metodă importantă, care oferă șansa de identificare a agentului cauzal. De asemenea, sunt utilizate tehnici moleculare de identificare a ARN ribozomal sau ADN din țesut sau PCR pentru a fi identificat agentul etiologic. Metodele serologice sunt frecvent utilizate pentru a diagnostica speciile Bartonella, T. whipplei, speciile burnetii Brucella și speciile Mycoplasma. Este important de menționat că atunci când se examinează materialele chirurgicale (vegetație, supape, grefe) pentru potențiali agenți patogeni bacterieni sau fungici, tehnicile convenționale de prelevare a materialului produc rate foarte ridicate de rezultate fals-pozitive (13%-55%) comparativ cu sângele anterior culturii.

Histologia materialelor chirurgicale este un criteriu major pentru schema de clasificare Duke și rămâne pozitivă timp de câteva luni după începerea tratamentului cu antibiotice. Testarea NAAT (*nucleic acid amplification tests*) materialelor chirurgicale este mai sensibilă decât testarea culturilor, dar poate produce rezultate fals-pozitive și acest lucru este evident în special atunci când sunt identificați mai mulți agenți. Este posibilă și testarea pe bază de NAAT a materialelor chirurgicale pentru detectarea organismelor asociate cu episoadele anterioare ale EI. Există puține pierderi de sensibilitate de către NAAT când se obțin specimene chirurgicale în 5 zile de la inițierea terapiei cu antibiotice.

### **Recomandări:**

1. Atunci când pacienții pediatrici suspecți de endocardită au fost tratați cu medicamente antibiotice <4 zile, dar nu au avut o cultură anterioară a sângelui, încetarea tratamentului antibacterian poate fi utilă pentru a clarifica identitatea agentului patogen (clasa IIa; nivelul dovezii C) și poate fi luată în considerare dacă pacientul este clinic stabil (clasa IIb; nivelul dovezii C). În astfel de cazuri este necesară consultarea specialistului în bolile infecțioase.

2. Consultarea cu șeful laboratorului de microbiologie este recomandată în toate cazurile de endocardită **prin culturi**

**negative**, pentru a optimiza șansa de identificare a microorganismului cauzal (clasa I; nivelul dovezii C).

### **Alte teste microbiologice**

Testarea sensibilității antimicrobiene cu determinarea concentrației minime a antibioticului pentru inhibarea (MIC) agentului microbial este recomandată în alegerea optimă a terapiei pentru EI. Deși nu este recomandată în mod obișnuit, determinarea concentrației bactericide minime a agentului antimicrobial ales pentru tratamentul antibacterian poate fi luată în considerare în anumite circumstanțe, cum ar fi microorganisme atipice, rezistente la tratament antibacterian de primă linie. Testul de sinergie cu un agent β-lactamic și o aminoglicozidă, deși nu este întotdeauna disponibil și este oarecum controversat, poate fi rezonabil în determinarea terapiei optime a enterococilor sau a streptococilor penicilin-rezistenți.

### **Recomandări:**

Este recomandată testarea sensibilității antimicrobiene cu determinarea antibioticogramei în alegerea optimă a terapiei pentru EI (clasa I; nivelul de evidență B).

### **Alte teste de laborator**

O varietate de modificări nespecifice de laborator pot fi luate în considerare în diagnosticul de EI: anemie, leucocitoză, trombocitopenie, în special, la nou-născuții cu EI. Hiperagmaglobulinemia și creșterea reactanților de fază acută (VSH, proteina C reactivă) sunt prezente la majoritatea pacienților. Factorul reumatoid și complexe imune sunt prezente într-o proporție substanțială la pacienții cu EI, a căror durată a bolii este > 6 săptămâni.

Alte teste utile includ ECG, care poate indica prezența complicațiilor legate de tulburările de ritm cum ar fi ectopia ventriculară și tulburările de conducere. Prezența oricăreia dintre aceste constatări, în special blocurile, poate semnala o endocardită severă, care poate pune viața în pericol.

### **Ecocardiografia**

Metoda standard de diagnosticare pentru identificarea manifestărilor intracardiacale ale EI este ecocardiografia bidimensională. Spre deosebire de situația la adulți, ecocardiografia transtoracică (TTE) este suficientă pentru copii (o greutate mai mică de 60 de kg). Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este o metodă precisă în diagnosticarea insuficienței și dehiscentei valvulare, diagnosticarea complicațiilor tractului de ieșire din ventriculul stâng, inclusiv a abceselor radiculare; implicarea sinusurilor Valsalva și endocardită a valvei protetice. TEE este rezonabilă la copiii care au suportat intervenții cardiace chirurgicale anterioare, copiii cu proteze intracardiacale, implant de cardiostimulator sau care au anomalii congenitale sau dobândite ale cutiei toracice.

Cu toate că cercetările cu referire la aplicarea ecocardiografiei intracardiace (ICE) la pacienții pediatrici nu sunt consistente, aceasta prezintă o metodă eficientă preponderent la copiii cu boală pulmonară cronică în stabilirea diagnosticului de EI.

Ecocardiografia este deosebit de importantă pentru pacienții cu EI cunoscută sau suspectată prin identificarea unor complicații și poate avea un impact direct asupra deciziei cu privire la intervenția chirurgicală timpurie, care poate să fie semnificativă pentru un rezultat reușit. Deși s-a demonstrat că TTE a detectat endocardita la copii mici (sensibilitate de până la 97%), pentru copii cu vârsta > 10 ani și cu greutate > 60 kg, ecografia transesofagiană s-a dovedit a fi un instrument mai sensibil.

#### Recomandări:

1. Ecografia transesofagiană este recomandată pentru sugarii și copiii care au suferit deformări ale peretelui toracic în urma intervențiilor chirurgicale anterioare, traume ale cutiei toracice sau anomalii congenitale ale cutiei toracice (clasa I; nivelul de dovezi B).

2. Poate fi utilă efectuarea TEE la copii și adolescenți care prezintă un risc ridicat pentru abcesele de rădăcină aortică sau alte complicații pe valvele aortice native sau protetice (clasa IIa; nivelul dovezii C).

#### Complicațiile endocarditei infecțioase

<b>Cardiace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rupturi sau obstrucții valvulare</li> <li>• infarcte miocardice embolice</li> <li>• miocardită</li> <li>• pericardită</li> <li>• insuficiență cardiacă acută sau cronică</li> </ul>
<b>Embolice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anevrisme micotice</li> <li>• ruptura anevrismelor urmată de hemoragii</li> </ul>

<b>Neurologice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abcese cerebrale</li> <li>• hemoragie cerebrală</li> <li>• meningită</li> <li>• embolie cerebrală</li> </ul>
<b>Imunologice</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glomerulonefrită difuză</li> </ul>

#### Tratamentul endocarditei infecțioase

Principiile tratamentului endocarditei pediatrice sunt similare cu cele ale tratamentului endocarditei la adulți. La pacienți cu EI de gravitate medie și ale căror hemoculturi sunt negative este rezonabil să se evite tratamentul antibacterian timp de  $\geq 48$  de ore, până se vor obține hemoculturi suplimentare. Terapia antibacteriană de lungă durată (cel puțin 2 săptămâni și mai mult de 4-8 săptămâni) a fost recomandată din mai multe motive: organismele sunt încorporate în interiorul matricei de fibrină-trombocite și există în concentrații foarte mari cu rate relativ scăzute de metabolizare bacteriană și diviziune celulară, ceea ce duce la o sensibilitate scăzută la  $\beta$ -lactam și la alte antibiotice active pe peretele celular.

Antibacterienele bactericide vor fi de primă intenție ori de câte ori este posibil. Această recomandare se bazează pe cercetările anterioare privind eșecurile de tratament și recăderile endocarditei infecțioase la administrarea bacteriostaticelelor. La sugari și copii trebuie utilizate antibiotice intravenoase. Tratamentul intravenos ambulatoriu (acasă) de endocardită poate fi luat în considerare la pacienții selectați după tratament inițial în spital și după confirmarea că acești pacienți sunt stabili hemodinamic și afebrili, au hemoculturi negative și nu prezintă un risc de complicații. În plus, aderența pacientului și a părinților la planul medical este importantă. Este necesară monitorizarea frecventă la domiciliu de către o asistentă medicală, care va evalua starea de sănătate, respectarea terapiei cu medicamente.

Toate medicamentele menționate în tabele sunt pentru administrarea intravenoasă, dacă nu se specifică altfel. O excepție ar fi cazurile în care un medicament este cunoscut ca fiind 100% biodisponibil atunci când este administrat pe cale orală, cum ar fi ciprofloxacina.

#### Durata tratamentului endocarditei infecțioase

Valvă nativă cu sensibilitate ridicată la streptococi	4 săptămâni
Valvă nativă relativ rezistentă la streptococi	4 săptămâni
Material protetic, cauzat de streptococi viridans sau <i>Streptococcus bovis</i>	6 săptămâni
Valvă nativă cu stafilococi susceptibili la oxacilină	4-6 săptămâni
Valvă nativă cu stafilococi rezistenți la oxacilină	6 săptămâni

Valvă nativă sau protetică cu enterococcus	4-6 săptămâni
Valvă nativă sau protetică cu enterococcus tratată cu Vancomicină	6 săptămâni
Valvă nativă sau protetică HACEK	4 săptămâni
Proteză valvulară în endocardită cu valvă protetică	6 săptămâni
Endocardită endemică gram-negativă	Cel puțin 6 săptămâni

**Terapie antibacteriană la copiii cu endocardită infecțioasă.**

**Tratamentul antibiotic al EI produse de grupul Streptococi orali și *Streptococcus bovis***

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata/săptămâni	Clasa	Nivel de evidență	Comentarii
<b>Tulpini penicilin-susceptibile (CMI≤0,125 mg/L) orale și streptococi digestivi</b>					
<b>Tratament standard: durata 4 săptămâni</b>					
Penicilină G <b>sau</b> Amoxicilină <b>sau</b> Ceftriaxonă	Penicilină G 200.000 U/kg/zi i.v. în 4-6 doze divizate  Amoxicilină 300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate  Ceftriaxonă 100 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică	4	I	B	
<b>Tratament standard: durata 2 săptămâni</b>					
Penicilină G <b>sau</b> Amoxicilină <b>sau</b> Ceftriaxonă în combinație cu Gentamicină <b>sau</b> Netilmicină	Penicilină G, Amoxicilină, Ceftriaxonă (vezi mai sus)  Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică sau în 3 doze egal divizate	2	I	B	Netilmicina nu este disponibilă în toate țările europene
<b>Pacienți alergici la betalactamine</b>					
Vancomicină	Vacomicină 40 mg/kg/zi i.v. în 2 sau 3 doze egal divizate				Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare



Vancomicină <b>plus</b> Gentamicină	Vancomicină 40 mg/kg/zi i.v. în 2 sau 3 doze egal divizate Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. doză unică sau în 3 doze egal divizate	4	I	C	Terapie de 6 săptămâni pentru pacienții cu EI pe proteze valvulare
		2	I	C	

**Tratamentul antibiotic al EI produse de *Staphylococcus spp.***

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata/ săptămâni	Clasa	Nivel de evidență	Comentarii
<b>Valve native</b>					
<b>Stafilococi sensibili la meticilină</b>					
(Flu)cloxacilină <b>sau</b> Oxacilină	200-300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate	4-6	I	B	Asocierea gentamicinei nu este recomandată, întrucât beneficiile clinice nu au fost demonstrate și crește nefrotoxicitatea
<b>Terapie alternativă</b> Cotrimoxazol <b>plus</b> Clindamicină	Sulfametoza-xol 60 mg/ kg/zi și Trimetoprim 12mg/kg/zi (i.v. în 2 doze) Clindamicină 40 mg/ kg/zi (i.v. în 3 doze)	I	IIb	C	Pentru <i>S. aureus</i>
<b>Pacienți alergici la penicilină sau stafilococi rezistenți la meticilină</b>					
Vancomicină	40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze egal divizate	4-6	I	B	Cefalosporinele (cefazolin 6g/zi sau cefotaxim 6g/ zi i.v. în 3 doze) sunt recomandate pentru pacienții cu EI sensibilă la meticilină, care sunt alergici la penicilină, dar cu reacții non- anafi- lactice
<b>Terapie alternati- vă</b> Daptomicină Cotrimoxazol plus Clindamicină	Dozele indicate mai sus	I	IIb	C	Pentru <i>S. aureus</i>
<b>Valve protetice</b>					
<b>Stafilococi sensibili la meticilină</b>					

(Flu) cloxacilină sau Oxacilină <b>plus</b> Rifampicină și Gentamicină	Oxacilină și (Flu) cloxacilină (v. mai sus) Rifampicină 20 mg/kg/ zi i.v. sau oral în 3 doze egal divizate	2			Gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi, pentru a reduce nefrotoxicitatea
<b>Pacienți alergici la penicilină sau stafilococi rezistenți la meticilină</b>					
Vancomicină <b>plus</b> Rifampicină și Gentamicină	Dozele indicate mai sus				Cefalosporinele (cefazolina 6g/zi sau cefotaxim 6g/zi i.v. în 3 doze) sunt recomandate pentru pacienții cu EI sensibili la meticilină, care sunt alergici la penicilină, dar cu reacții non-anafilactice. Gentamicina poate fi administrată într-o singură doză pe zi, pentru a reduce nefrotoxicitatea

**Tratamentul antibiotic al EI produse de *Enterococcus spp.***

Antibiotic	Doza și calea de administrare	Durata/ săptămâni	Clasa	Nivel de evidență	Comentarii
<b>Tulpini cu sensibilitate la beta-lactamine și gentamicină (pentru tulpinile rezistente)</b>					
Amoxicilină <b>plus</b> Gentamicină	Amoxicilină 300 mg/kg/zi i.v. în 4-6 doze egal divizate Gentamicină 3 mg/kg/zi i.v. sau i.m. în 3 doze egal divizate				
Ampicilină <b>plus</b> Ceftriaxonă	Ampicilină (v. mai sus) Ceftriaxonă 100 g/kg/12 h i.v. sau i.m.	6	I	B	Este tratamentul de elecție pentru pacienții cu EI cu <i>E. faecalis</i>
Vancomicină <b>plus</b> Gentamicină	Vancomicină 40 mg/kg/zi i.v. în 2-3 doze egal divizate Gentamicină (doza vezi mai sus)	6	I	C	

Grupul HACEK					
Ceftriaxonă, Cefotaxim sau Ampicilina-sulbactam	Cefotaxim 200 mg/kg la fiecare 6 ore  Ceftriaxonă 100 mg/ kg fiecare 12 ore	6	I	B	
<b>Terapie alternativă</b> Ampicilina plus aminoglicozide	Dozele indicate mai sus	6	I	B	
Fungi <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i>					
Amphotericin B Flucytosine  Amphotericin liposomal/lipid	Amphotericin B 1 mg/kg administrat la fiecare 3-4 ore Flucytosine 150mg/ kg, divizat la fiecare 6 ore Amphotericin liposomal/lipid 3-5 mg/kg într-o singură doză/zi		IIb	C	

**Tratament**

Patogenic: digitalice, diuretice (Furosemid, Spironolactona)

Imunostimulant: Gamaglobuline i.v. 400 mg/kg, 5 zile  
Chirurgical – de urgență

- Insuficiența cardiacă prin ruptura valvulară
- Vegetații voluminoase – risc embolic
- Bloc A-V
- Abces periaortic
- Sindrom septic necontrolat

**Profilaxia endocarditei infecțioase**

Țimp de 5 decenii, organizațiile științifice și asistența medicală publică din întreaga lume au pledat pentru administrarea tratamentului antibacterian în profilaxia EI. Cercetările de ultima oră, ghidurile AHA și ale Societății Europene de Cardiologie recomandă în lupta cu antibioticorezistența efectuarea profilaxiei endocarditei la pacienții cu risc de morbiditate înaltă sau mortalitate de EI cum ar fi pacienții cu valvuloplastii, valve protetice, transplant cardiac.

**Grupa de pacienți cu cel mai înalt risc de endocardită infecțioasă, pentru care este recomandată profilaxia**

Recomandările profilaxiei	Clasa de indicație / Nivelul de evidență
Pacienți cu proteză valvulară sau material protetic folosit pentru repararea valvulară cardiacă	IIa/C
Pacienți cu EI în antecedente	

<b>Pacienți cu boli cardiace congenitale</b>	
a) boli cardiace congenitale cianogene, necorectate chirurgical sau cu defecte reziduale, șunturi paliative sau conducte;	
b) boli congenitale cardiace cu corecție totală prin implantarea percutană sau chirurgicală dematerial protetic, timp de până la 6 luni după procedură;	
c) când un defect rezidual persistă la locul de implantare percutană sau chirurgicală a unui material protetic sau dispozitiv intracardiac.	

**Recomandări pentru profilaxia endocarditei infecțioase  
la pacienții cu cel mai înalt risc în funcție de tipul de procedură**

<b>Proceduri dentare</b>
Proceduri dentare ce implică manipularea gingiei sau a regiuniiperiapicale sau perforații ale mucoasei orale. Profilaxia antibiotică <u>nu este recomandată</u> în cazul injectării de anestezie local în țesut neinfecat, îndepărtarea firelor de sutură, radiografii dentare, plasarea sau ajustarea protezelor dentare mobile sau a dispozitivelor ortodontice. Profilaxia nu este recomandată, de asemenea, pentru plombarea dinților sau după traumatisme la nivelul buzelor și mucoasei orale.

**Nu este recomandată profilaxia endocarditei în:**

- Bronhoscopie;
- laringoscopie;
- intubația transnazală sau endotraheală;
- proceduri la nivelul pielii și țesuturilor moi.

**Antibioticoprofilaxia endocarditei infecțioase**

<b>Antibiotic</b>	<b>Doze</b>
<b>Oral</b>	
Amoxicilină	50 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
<b>hipersensibilitate la penicilină sau ampicilină</b>	
Clindamicină	20 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
Cefalexin (a nu se folosi la cei cu reacție de hipersensibilitate de tip imediat la penicilină)	50 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
Azitromicină sau Claritromicină	15 mg/kg, cu 30-60 min. înainte de procedură
<b>Parenteral</b>	
Ampicilină	50 mg/kg i.m sau i.v., cu 30-60 min. înainte de procedură
<b>hipersensibilitate la penicilină sau ampicilină</b>	
Clindamicină	20 mg/kg i.v., cu 30-60 min. înainte de procedură
Cefazolină / Ceftriaxonă (a nu se folosi la cei cu reacție de hipersensibilitate de tip imediat la penicilină)	50 mg/kg i.m. sau i.v., cu 30-60 min. înainte de procedură

**Recomandări:** Profilaxia endocarditei se va face la pacienții cu malformații cardiace cianogene, **la pacienții cu cel mai înalt risc** înaintea anumitor proceduri stomatologice (clasa IIb; dovezile C).

# Patologia aparatului digestiv

## GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE. PARTICULARITĂȚILE MORFOFUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI DIGESTIV LA COPII

Delimitarea patologiei digestive la copil se realizează prin multitudinea de particularități morfologice, fiziologice, semiologice, clinice și paraclinice apărute pe parcursul creșterii și dezvoltării organismului uman. Diferențierea anatomică a diferitor secțiuni ale tractului digestiv începe de la ziua a 7-a până la luna a 3-a de dezvoltare fetală. În săptămânile 16-20 tractul gastro-intestinal începe să funcționeze ca organ digestiv: reflexul de înghițire este deja exprimat, sucul gastric conține pepsinogen, iar cel intestinal – trypsinogen. Fătul înghite și digeră o cantitate mare de lichid amniotic (la sfârșitul perioadei intrauterine – până la 450 ml/zi), care este aproape de lichidul extracelular și pentru făt este ca o sursă suplimentară de nutriție.

### Cavitatea bucală

Funcția principală a cavității orale la copil după naștere este asigurarea actului de a suga:

- La nou-născut și copilul sugar cavitatea bucală este relativ mică.
- Prezența dublicaturii mucoasei labiale îl ajută pe copil să apuce mai bine mamelonul în timpul suptului.
- De-a lungul apofizelor alveolare sunt ridicături mai pronunțate între locurile unde vor erupe în viitor caninii.
- Palatul dur este mai aplatizat și palatul moale este mai scurt, ceea ce îi permite copilului să respire în timpul sugerii.

- Limba relativ scurtă, groasă și lată ocupă întreaga cavitate bucală, creând presiune negativă în cavitatea bucală în timpul sugerii.

- Obrajii groși, mai proeminenți datorită corpiilor adipoși Bichat, joacă un rol important în furnizarea energiei în timpul procesului de supt. După 3-4 ani, corpul adipos Bichat treptat involuează.

- Mucoasa este relativ uscată, fină, abundent vascularizată, de culoare roz-intens.

- Dinții lipsesc.

- Expresia inflamației fungice cu candida albică (mărgăritărel).

### Glandele salivare

Sunt formate de la naștere, dar funcțional nu sunt apte să formeze salivă. În primele săptămâni de viață, saliva este vâscoasă și se produce într-o cantitate mică, necesară pentru sigilarea cavității bucale în timpul suptului. Către vârsta de 3-4 luni, glandele salivare sunt destul de bine dezvoltate, în această perioadă observându-se la copil o salivație continuă (salivație fiziologică). Fenomenul se explică prin faptul că în timp ce saliva se elimină în cantitate suficientă, capacitatea de a o înghiți încă nu este formată.

Cantitatea de salivă constituie în medie 50-100 ml/zi, ea conține amilază, lipază, lizozim și IgA secretorii. Sinteza IgA secretorie și de lizozim conferă sugarului proprietăți de apărare antiinfecțioasă.

### Faringele

La nou-născut, faringele este mai larg localizat topografic mai jos. În faringele format este amplasat inelul limfatic Pirogov, care însă lipsește la nou-născut, astfel fiind absentă și bariera locală contra infecției. În faringele sugarului se

deschide trompa auditivă (comunicarea cu urechea medie), care este largă, scurtă, favorizând astfel trecerea infecției din nazofaringe în urechea medie.

### **Esofagul**

Esofagul copiilor mici este relativ scurt, fără îngustări și cu suportul muscular încă puțin dezvoltat. Are formă de pâlnie, lărgit superior și inferior, ceea ce facilitează scurgerea laptelui. Mucoasa lui este fină, bine vascularizată, dar uscată din cauza numărului redus de glande mucoase. Diminuarea tonusului muscular al sfincterului esofagian inferior, în raport cu adulții, induce deplasarea rapidă a alimentelor prin esofag și favorizează refluările conținutului stomacal în esofag – regurgitația. Lungimea esofagului la nou-născuți este de 10-11 cm, la sugari – 12 cm, la copii de 5 ani – 16 cm, de 15 ani – 19 cm, iar la adulți – 23-30 cm. Cunoașterea lungimii esofagului copiilor la diferite vârste este utilă în cazul eventualelor spălături gastrice – o procedură frecventă în diverse stări patologice. Formula pentru determinarea distanței între dinți și cardiac (exprimată în centimetri) este următoarea:  **$L=1/5$  din talie + 6,3 cm.**

Intrarea în esofag topografic se situează: la nou-născut – între vertebrele cervicale 3 și 4, la copil de 2 ani – între vertebrele 4 și 5, iar de 12 ani – între vertebrele 6 și 7.

Trecerea din esofag în stomac la copiii de toate vârstele se află la nivelul vertebrelor 10-11 toracice.

### **Curburile esofagului:**

- în regiunea cervicală la nivelul vertebrei 1 toracice (în stânga, din cauza traheii);
- la nivelul vertebrelor 3-7-8 toracice (din cauza aortei și cordului);
- îngustările fiziologice ale lumenului (prezente la adult) lipsesc.

Forma esofagului e asemenea unei clepsidre, adaptate pentru trecerea alimentelor lichide.

**Stomacul** are forma cilindrică (umplut-ovală) și este situat orizontal. După vârsta de 1 an, când copilul începe să meargă, stomacul ocupă o poziție ceva mai verticală. Stomacul copilului la naștere are aceeași structură ca și al adultului, cu excepția fundului care este slab conturat. Partea cardială e situată la nivelul vertebrei 10 toracice, iar partea pilorică – la nivelul vertebrei 12 toracice.

### **Volumul fiziologic al stomacului:**

- la nou-născut – 7 ml;
- în ziua a 4-a după naștere – 40 ml;
- la a 8-a zi după naștere – 80 ml;
- lunar crește cu 25 ml;
- la 1 an – 250-500 ml;
- la 3 ani – 400-600 ml;
- la 7 ani – 900-1200 ml;

- la 10-12 ani – 1300-1500 ml.

Suprafața mucoasei stomacale la nou-născut este bogat vascularizată. Mucoasa stomacală la copil este mai slab dispusă în pliuri și este mai subțire, conține mai puține glande stomacale, care la naștere sunt nedezvoltate morfologic și funcțional. Însăși cantitatea glandelor stomacale la naștere este mai mică. Odată cu începerea alimentației enterale, cantitatea glandelor stomacale crește. La 2 luni, numărul glandelor gastrice crește de 3-4 ori și se ridică la 8 milioane, la 10 ani – 10 milioane, la 15 ani – 18 milioane, iar la un adult – 25 de milioane. Musculatura stomacului este slab dezvoltată, în special partea fundică și sfincterul cardial, ceea ce generează regurgitații și aerofagii. Mușchii pilorici sunt dezvoltați bine, ceea ce provoacă pilorospasmul.

### **Secreția gastrică**

#### *Clasificarea glandelor stomacale:*

1. Glande fundice:
  - ✓ celulele principale sintetizează pepsină;
  - ✓ celulele marginale sintetizează acid clorhidric;
  - ✓ celulele adiționale sintetizează mucină.
2. Glandele cardiale:
  - ✓ celulele adiționale sintetizează mucină.
3. Glandele pilorice:
  - ✓ celulele principale sintetizează pepsină;
  - ✓ celulele adiționale sintetizează mucină.

#### *Valorile pH-ului secreției gastrice:*

- la nou-născut și sugar secreția stomacală constituie 0,1-0,3 ml/minut (1 ml/kg/oră), cu o valoare a pH-lui de 4,5-3,8;
- la vârsta de 1-2 ani (2-3 ml/kg/oră), pH – 3,8-2,5;
- la 7-8 ani – pH 2,0-2,5;
- la 10 ani – pH 1,8-1,5 (valoarea adultului).

Imediat după naștere, apare o „acidifiere” a stomacului pe termen scurt (în general, din cauza acidului lactic, pH 2), care joacă rol de barieră în formarea biocenozei tractului digestiv. Doar 2 din 5 fracții ale pepsinei (chimozină și **gastrixină** adaptate la aciditatea scăzută) funcționează în stomac, precum și lipază gastrică, care este capabilă să hidrolizeze grăsimile în absența acizilor biliari.

Până la vârsta de 4-5 luni se sintetizează acid lactic, apoi – acid clorhidric. Cantitatea de acid clorhidric sintetizată depinde de tipul alimentației. Ea este minimă în alimentația lactică, dublă – în cea mixtă, de 2-4 ori mai mare – în cea artificială. Pe parcursul primului an de viață, activitatea proteolitică a sucului stomacal este în creștere de 3 ori, dar totuși mai scăzută decât la adulți. Trecerea copilului la alimentație artificială sporește activitatea proteolitică a sucului gastric. În acest caz, apare proliferarea celulelor G în membrana mucoasă în partea antrală a stomacului, care produc gastrina, și celulelor ECL producătoare de histamină. Acesta este unul

dintre factorii care creează condițiile preliminare pentru formarea acidității crescute a conținutului gastric și a patologiei gastrointestinale cronice.

Laptele matern consumat persistă în stomac timp de 2-3 ore după alimentație, laptele de vaci și cel adaptat – 3-4 ore. Sporirea cantității de proteine și grăsimi în alimentație încetinește evacuarea din stomac, ea producându-se la 4,5-6,5 ore.

#### **Intestinul subțire**

Raportat la lungimea corpului, intestinul subțire este mai lung decât la adult. Proporțiile sunt următoarele:

- la nou-născut – 8,5:1;
- la 1 an – 7,5:1;
- la 16 ani – 6,5:1;
- la adulți – 5,5:1.

Creșterea mai intensă a lungimii intestinului este la 1-3 ani și de la 10-15 ani în sus. Mucoasa este bogat vascularizată, conține un mare număr de ganglioni limfatici și vilozități. Totodată, sunt mai slab dezvoltate submucoasa, mușchii, plicile transversale, iar plexurile nervoase au o structură nedesăvârșită.

Circuitul limfatic este comun cu cel al sistemului reno-urinar, ceea ce facilitează trecerea limfogenă a infecției. Mucoasa intestinului sugarului este foarte permeabilă pentru diverse substanțe toxice și alergice, care se absorb cu ușurință, cauzând manifestări de toxicoză și alergice.

**Duodenul** este situat retroperitoneal și are forma unui semicerc. La început este localizat la nivelul vertebrei 1 lombare, iar la 12 ani – la vertebrele 3-4 lombare. La copilul mic duodenul este mobil, iar după vârsta de 7 ani în jurul lui se dezvoltă mai bine țesutul adipos, care îl fixează. Mucoasa este subțire, fină cu țesut conjunctiv slab, dar cu o rețea foarte bogată de vase sangvine și limfatice.

**Jejunul și ileonul** au un mezou lung și extensibil, foarte mobil, favorizând fenomene de volvulus intestinal. Pereții intestinali sunt foarte bine vascularizați, inclusiv mucoasa, fapt care asigură o absorbție foarte bună în intestin. Valva ileocecală este dezvoltată insuficient, ceea ce poate favoriza refluxul conținutului din cec în ileon și ca urmare se produce contaminarea microbiană a intestinului subțire cu posibile leziuni inflamatorii ale secțiunii sale terminale. Mucoasa intestinală este permeabilă pentru substanțe care, în mod obișnuit, la adult nu se absorb. Astfel se explică evoluția mai rapidă a intoxicațiilor și apariția fenomenelor alergice la copii de vârstă fragedă. Jejunul și ileonul la naștere au un grad ridicat de maturitate, având aproape aceleași sisteme enzimatice ca la adulți, dar aceste sisteme sunt inactive. Activitatea lactazei este maximă și de 10 ori mai mare decât la majoritatea adulților. Activitatea ei diminuează după primul an de viață. Glandele Liberkuhn și Bruner sunt slab dezvoltate, foliculii

limfatici solitari sunt unici sau conglomerază în plăci Payer mici – bariera imunologică locală a intestinului este imatură.

**Intestinul gros (colonul)** are lungimea aproximativ egală cu talia corpului și este constituit din:

- colonul ascendent;
- colonul transvers;
- colonul descendent;
- colonul sigmoid;
- rect.

Mucoasa este mai netedă și mai slab vascularizată decât cea enterală, cu haustrele mai slab evidențiate, conține glande Liberkuhn mai lungi ca cele din intestinul subțire, numărul de celule endocrine este redus și foliculii limfatici sunt mai numeroși, deși nu conglomerază în plăci Payer, dar sunt mai groși decât la intestinul subțire.

**Rect** – țesutul muscular este dezvoltat slab, dar mai bine decât al colonului. La un nou-născut nu are îngustări, este relativ lung și mobil. Ampula este formată. Mucoasa rectului este deosebit de vascularizată, asigurând absorbția rapidă a diverselor ingrediente, în special medicamentoase.

Țesutul conjunctiv pararectal, spre deosebire de cel al adultului, este nedezvoltat, rectul fiind mai mobil și predispus la prolabare. În al doilea an de viață, ca urmare a dezvoltării țesutului adipos, rectul este fixat. Când se formează curbura sacrală și cea coccigiană a coloanei vertebrale, are loc formarea curburilor rectului și după 3 ani – ampula rectală.

**Apendicele vermiform** la nou-născut are în medie 4-5 cm, dar poate ajunge la 10 cm, lumenul are în jur de 2-6 mm, este foarte mobil datorită mezoului lung. Întrucât stratul muscular este slab dezvoltat, intrarea în apendicele vermiform este permanent deschisă.

#### **Funcțiile intestinului**

##### a) *Funcția enzimatică:*

- lactaza este întotdeauna prezentă și activă la nou-născutul la termen și își menține un nivel crescut pe toată perioada de alimentație lactată;
- zaharoza – izomaltaza-glucoamilaza sunt mature din luna a 4-a de viață fetală și au o activitate de adult chiar de la naștere.

b) *Funcția bacteriologică* începe odată cu colonizarea bacteriană a intestinului nou-născutului, care, la început, este steril, dar în primele 48 de ore de viață are loc contaminarea lui din mediul înconjurător. Flora este indispensabilă protecției contra implantării anumitor bacterii intestinale patogene și diferă în funcție de alimentație: pentru cea naturală – bifidobacterii; pentru cea artificială – flora coliformă. Flora intestinală are un rol esențial în imunitatea umorală.

c) *Funcția imunologică:* țesutul limfoid intestinal produce celule imune competente înainte de naștere; IgA secretorii

specifice sunt aproape absente la naștere, dar cresc în cursul primelor luni de viață.

**Ficatul** este cel mai mare organ parenchimos din organism. La naștere, ficatul ocupă 1/2-1/3 din volumul cavității abdominale. Greutatea lui constituie circa 4,38% din cea a corpului nou-născutului, iar lobul stâng este masiv, fenomen explicat prin particularitățile de vascularizare. La vârsta de 1,5 ani lobul stâng se micșorează. Capsula fibroasă este subțire, sunt prezente fibre fine elastice și de colagen. Viteza creșterii masei ficatului este mai mică față de cea a creșterii masei corpului conform vârstei. La copiii sugari, limita inferioară trece sub rebordul costal drept cu 1-3 cm pe linia medioclaviculară, la copiii de vârstă fragedă – cu 1-2 cm, iar începând cu vârsta de 7 ani ea nu se mai palpează. Ficatul nou-născutului are un conținut mai bogat în apă și mai sărac în proteine, lipide și glicogen, capacitățile lui funcționale fiind mai reduse, mai ales la nou-născut și sugar. La naștere, este dificilă activitatea de detoxificare hepatică, îndeosebi glicuroconjugarea, sinteza factorilor de coagulare, a lipoproteinelor și a colesterolului. Excreția acizilor biliari este de doar 50% față de nivelul adulților, odată cu introducerea alimentării cu formule adaptate creează condițiile pentru dezvoltarea steatoreei.

**Veziica biliară** are formă cilindrică sau de pară, rar se întâlnește forma S. Cu vârsta, dimensiunile acesteia se măresc. La copii peste 7 ani proiecția vezicii biliare se află la intersecția marginii laterale a mușchiului drept abdominal și rebordul costal. Lungimea coledocului este variabilă, chiar la nou-născut poate avea 5-18 mm, crescând și mai mult cu vârsta. La nou-născut veziica biliară este acoperită de ficat, ceea ce complică palpația și reproduce neclarități pe imaginile radiologice. Bila este mai bogată în apă și mai săracă în colesterol și pigmenți. Funcțiile vezicii biliare includ funcția de concentrare a bilei și de secreție.

#### **Pancreasul**

La nou-născuți, pancreasul este dezvoltat insuficient. Greutatea lui la naștere constituie 3 grame, dublându-se la 6 luni, la 1 an crește de 4 ori, la 10 ani – de 10 ori, iar la adult – aproape de 30 de ori. La vârsta fragedă suprafața pancreasului este netedă, iar la 10-12 ani se reliefează. La nou-născut este mai bine dezvoltat capul pancreasului, iar cu înaintarea în vârstă se dezvoltă și celelalte porțiuni. Capsula este mai subțire, mai puțin elastică, dar mai bogat vascularizată. Pancreasul este expus la inflamație reactivă pe fundalul afecțiunilor inflamatorii gastroduodenale sau al altor infecții.

## **SEMILOGIA AFECȚIUNILOR DIGESTIVE LA COPII**

Anamneza în bolile tubului digestiv are o importanță covârșitoare, determinând luarea unor decizii de investigații în vederea stabilirii diagnosticului. Simptomatologia clinică în suferințele tractului digestiv este variată și deosebit de complexă. Examenul clinic atent, efectuat cu răbdare, poate conduce la un diagnostic corect.

#### **Disfagia**

Dificultatea de a înghiți este numită *disfagie*. Deglutiția însoțită de senzația de durere este denumită *odinofagie*. *Globusul* reprezintă senzația că ceva s-a blocat la nivelul faringelui sau esofagului fără o etiologie clară.

Deglutiția (înghițirea) reprezintă un proces complex, din cauza faptului că faringele intervine atât în actul de respirație, cât și în cel de deglutiție. Întregul proces poate fi împărțit în 3 etape: 1) stadiul oral (voluntar), 2) stadiul faringian și 3) stadiul esofagian, ultimele 2 fiind involuntare.

*Stadiul voluntar* al deglutiției începe odată cu introducerea alimentelor în cavitatea bucală și inițierea reflexului masticator, aici are loc pregătirea bolului alimentar prin masticția, presarea și lubrefierea acestuia, apoi bolul format este propulsat voluntar în direcția posterioară spre faringe prin presiunea exercitată de către limbă asupra palatului în sens superior și posterior.

*Stadiul faringian* începe atunci când bolul alimentar ajunge în porțiunea posterioară a cavității orale și în faringe, el stimulează zonele epiteliale receptoare pentru deglutiție din jurul aperturii faringelui, iar impulsurile aferente ajung la nivelul trunchiului cerebral, declanșând o serie de contracții automate ale musculaturii faringiene după cum urmează: 1) palatul moale este ascensionat pentru a obtura orificiile posterioare ale narinelor, prevenind astfel refluxarea alimentelor în cavitatea nazală; 2) repliurile palatofaringiene sunt ridicate unul aproape de celălalt, formând o fantă sagitală care permite trecerea selectivă a alimentelor bine fărâmițate spre faringele posterior; 3) coardele vocale se află în strânsă apropiere una de cealaltă, iar laringele este ridicat către superior și anterior prin contracția mușchilor gâtului, în timp ce epiglota este înclinată spre posterior, deasupra aperturii laringiene, împiedicând astfel aspirarea alimentelor în căile respiratorii; 4) laringele ascensionează, favorizând deschiderea aperturii superioare și relaxarea sfincterului esofagian superior, astfel permițând trecerea bolului alimentar prin esofag spre stomac.

*Stadiul esofagian* debutează odată cu deschiderea aperturii superioare și relaxarea sfincterului esofagian superior. La scurt timp, după relaxarea sfincterului esofagian superior se



relaxează și cel inferior, astfel încât lichidele care curăță esofagul pătrund rapid în stomac fără a întâmpina rezistență.

Disfagia este clasificată în disfagie orofaringiană și disfagie esofagiană.

*Disfagia orofaringiană* se caracterizează prin dereglarea transferului bolului alimentar din cavitatea bucală prin faringe spre esofag și mai este denumită disfagie de transfer. Aceasta apare atunci când sunt afectați mușchii striati ai gurii, faringelui și sfincterului esofagian superior. De asemenea, unele boli precum poliomielita sau encefalita pot afecta deglutiția prin lezarea centrului deglutiției din trunchiul cerebral. Malformațiile Chiari, Sindromul Russell-Silver și Cri-du-Chat pot determina disfuncții ale sfincterului esofagian superior manifestate prin disfagie la alimentare cu solide. Afectarea deglutiției normale orofaringiene mai poate surveni în cadrul maladiilor cu deficiențe ale transmiterii neuromusculare (miastenia gravis, paralizia cerebrală, tumorile cerebrale, miozita, dermatomiozita, scleroza multiplă, distrofia musculară), maladii autoimune sau metabolice (hipertiroidism, lupus eritematos sistemic, sarcoidoza, amiloidoza), maladii infecțioase (meningita, difteria, botulism, boala Lyme, neurosifilis, infecțiile virale cu citomegalovirus, coxsakie, herpes) și leziuni structurale (abces faringian, faringita, probleme dentare, diverticul Zenker sau compresiuni din exterior de către osteofite, noduli limfatici, artera subclaviculară dreaptă aberantă ș.a.). Cea mai gravă complicație a disfagiei orofaringiene, cu pericol vital pentru pacient este aspirația.

*Disfagia esofagiană* apare atunci când există dificultăți de transportare a bolului alimentar prin esofag și poate fi determinată de tulburări neuromusculare sau obstrucție mecanică a esofagului. Printre tulburările neuromusculare cauzatoare de disfagie esofagiană se enumeră esofagita eozinofilică, acalazia, spasmul esofagian difuz, sclerodermia.

Obstrucția mecanică a esofagului poate fi intrinsecă sau extrinsecă. Defectele structurale intrinseci determină un obstacol fix la trecerea bolului alimentar din cauza îngustării esofagului, în timp ce obstrucția extrinsecă este cauzată de compresia prin inele vasculare, leziuni ale mediastinului sau anomalii ale vertebrelor. Defectelor structurale le este caracteristică mai mult disfagia pentru solide decât pentru lichide. Stricтура esofagiană secundară esofagitelor (refluxul gastroesofagian cronic, esofagita eozinofilică, infecțiile cronice) ocazional se pot manifesta cu disfagie ca prim simptom. Corpzii străini esofagieni, precum și ingestia de soluții caustice, de asemenea, pot cauza disfagie esofagiană. Atunci când disfagia este asociată cu încetinirea trecerii bolului alimentar prin esofag, pacientul poate fi capabil să arate cu degetul unde este localizat acesta.

### Tulburări ale apetitului

Foamea reprezintă nevoia organică de a ne alimenta pentru a reface pierderile energetice și nutriționale, reprezentând un reflex înăscut. Apetitul reprezintă dorința de a ingera un anumit aliment, fiind un reflex condiționat. Reglarea nervoasă a ingestiei de alimente se realizează la nivelul hipotalamusului, unde există centrul foamei și centrul salivării prin legături funcționale cu centrul cortical ai sistemului limbic și amigdalian. Senzația de sațietate survine prin distensia stomacului sau porțiunea superioară a intestinului subțire ca o consecință a stimulării chemo- și mecanoreceptorilor din aceste zone. Chemoreceptorii de la nivelul intestinului, influențați de asimilarea nutrienților, de asemenea, transmit impulsuri aferente către centrul foamei și sațietății. Alți factori implicați în reglarea apetitului sunt leptina, grelina și glucoza plasmatică, care la rândul lor reflectă funcția intestinală.

Pofta de mâncare este condiționată de:

- factorul somatic – valoarea cantitativă și calitativă a dietei;
- factorul nervos – secreția de acid clorhidric;
- tonusul pereților gastrici și duodenali;
- factorul psihic;
- centrul hipotalamici – glicoregulatori;
- sațietatea.

**Anorexia** – diminuarea sau suprimarea pe timp îndelungat a poftei de mâncare.

Anorexia poate fi:

- totală;
  - selectivă (lapte, alimente grase, prăjite);
  - constantă;
  - progresivă;
  - reală – cu substrat organic;
  - falsă – cu substrat funcțional (în nevroze);
  - psihogenă – pentru preîntâmpinarea durerii, disfagiei.
- Anorexia (inapetența) poate fi întâlnită în:
- gastrite și ulcer;
  - sindrom de malabsorbție;
  - boli ale altor organe:
    - infecții acute și cronice;
    - intoxicații;
  - boli de sânge (anemii, leucemii);
  - afecțiuni hepatice (hepatite, ciroze);
  - boli ale SNC și psihice (tumori cerebrale, psihoze, nevroze).

**Hiperorexia** – apetit exagerat.

Apare în caz de condiții:

- fiziologice (convalescență, boli cu hipersecreție și hiperaciditate);

• *patologice* – ulcer duodenal, sindrom de malabsorbție, parazitoze intestinale, hipertiroidie, hiperinsulism, diabet zaharat.

**Polifagia** – mese copioase, abundente.

**Bulimia** – foame excesivă întâlnită în leziuni frontale, boli psihice.

**Paraorexia** – reprezintă pervertirea apetitului și poate îmbrăca mai multe forme:

- malacia – foamea de alimente acide;
- geofagia – foamea de pământ;
- agofagia – foamea de gheață;
- pica – ingestia de produse nealimentare, ca nisipul, varul.

Paraorexia se întâlnește în anumite afecțiuni psihice, în deficiența de minerale și vitamine, parazitoze intestinale.

#### Tulburările de salivăție

Tulburările de salivăție pot fi:

- exagerate – ptialism, sialoree;
- diminuate – xerostomie;
- dispărute – asialia.

**Ptialismul** – salivăție abundentă; se întâlnește în stomatite, erupția dinților, nevralgia trigemenului, afecțiuni bulbare, afecțiuni gastrice și/sau duodenale, parazitoze intestinale.

**Sialoreea** – exagerarea salivăției până la 24 de ore. Se întâlnește în stomatite toxice, afecțiuni neurologice.

**Xerostomia și asialia** – diminuarea și absența salivăției. Se întâlnește în deshidratările masive, bolile infecțioase acute, intoxicațiile cu beladonă.

#### Modificări ale gustului

Sunt senzații olfactive neplăcute, generate de o patologie a cavității bucale, a foselor nazale și a faringelui, dar și de unele afecțiuni gastrointestinale, hepatice, biliare, neuropsihice etc.

Senzația olfactivă neplăcută se poate manifesta prin:

- gust acid în hiperaciditate, regurgitații gastrice, esofagite de reflux;
- gust amar în afecțiuni hepatobiliare, enteropatii cronice, tulburări neurotice;
- gust dulceag în diabet, intoxicații, difterie;
- gust metalic în intoxicațiile cu plumb, pancreatita cronică, sindroame neurotice;
- gust fetid în afecțiuni ale cavității bucale, bronșiectazii, abcese pulmonare și afecțiuni ORL.

**Disguezia** sau alterarea gustului apare în condițiile unei limbi saburale în boli febrile, constipație prelungită, stenoza pilorică, afecțiuni neurologice grave.

**Halena (miros de ficat crud)** – modificarea mirosului aerului expirat caracteristic insuficienței hepatice.

Cauze digestive:

- igiena defectuoasă a cavității bucale;

- stomatite infecțioase;
- amigdalita cronică;
- cariile dentare;
- faringite;
- diverticul esofagian;
- stenoza esofagică;
- staza gastrică;
- staza duodenală.

Cauze extradigestive:

- diabet zaharat;
- afecțiuni renale, hepatice, respiratorii, metabolice.

**Pirozismul** este descris ca o senzație de arsură retrosternală și apare ca o consecință a refluxului sucului gastric acid din stomac în esofag. Este sugestiv pentru boala de reflux gastroesofagian.

**Regurgitațiile** reprezintă un proces pasiv caracterizat prin revenirea alimentelor sau a unor cantități mici de lichid în cavitatea bucală, fără efortul de vărsătură. Conținutul regurgitat poate fi constituit din salivă, mucus, suc gastric sau resturi alimentare. Nu influențează creșterea. Regurgitarea apare ca o consecință a refluxului gastroesofagian prin sfincterul esofagian inferior incompetent sau imatur al sugarilor. Acesta este un proces de dezvoltare și se rezolvă odată cu maturizarea copilului. Regurgitația trebuie diferențiată de vomă, care este un proces activ cu o gamă extensivă de cauze.

**Greața** este o senzație subiectivă indusă de stimuli emoționali sau viscerali, caracterizată printr-o dorință/necesitate iminentă de a vărsa. Căile nervoase pentru greață pot fi similare cu cele ale vărsăturii, diferența constând în gradul stimulării sau al răspunsului.

**Vărsătura** prezintă un act reflex protector caracterizat prin evacuarea bruscă a conținutului gastric prin gură, determinat de închiderea pilorului, relaxarea cardiei și apariția unor unde gastrice antiperistaltice. Adesea este precedată de greață, salivăție crescută, icnet. Vărsătura este un fenomen activ, care implică mai multe evenimente ce survin simultan:

- creșterea rapidă a presiunii intraabdominale și intragastrice, secundară contracției diafragmului și a mușchilor abdominali;
- coborârea diafragmului duce la eliminarea completă a porțiunii intraabdominale a esofagului și ascensiunea cardiei, ceea ce permite expulzia conținutului gastric;
- pilorul se contractă și împiedică scurgerea caudală a conținutului gastric;
- ridicarea palatului moale și închiderea glotei previne refluxul nazofaringian și aspirația pulmonară în timpul vărsăturii.

Vărsătura este controlată de două regiuni din bulb, distincte anatomic și funcțional: centrul emezei, localizat în

formațiunea reticulară a bulbului; zona declanșată de hemo-receptori localizată în area postrema.

Vărsătura poate fi privită ca unul dintre sistemele de apă-rare care servește la:

- înlăturarea toxinelor/toxicelor ingerate accidental;
- prevenirea absorbției agenților toxici;
- protejarea mucoasei gastrointestinale.

Vărsătura este un semn important al multor boli ale sugarului și copilului. Deosebim voma funcțională și voma organică.

*Voma funcțională* este determinată de imaturitatea sau afecțiunea sistemului nervos vegetativ intramural și a sistemului hormonal de reglare a funcției motorii a tubului digestiv superior. La copiii cu vârsta mai mare de 1 an, vărsăturile pot fi o manifestare a reacțiilor nevrotice (isteria), precum și a disfuncțiilor vegetative și apar la copiii emotivi, excitabili.

*Vărsătura organică* se dezvoltă pe fundal de maladii organice. Vărsătura provocată de obstrucția tractului gastrointestinal (tabelul 1) este mediată prin intermediul nervilor aferenți viscerali intestinali secundar distensiei segmentului tubului digestiv situat superior de obstrucție, care transmit impulsuri de stimulare a centrului vomei din trunchiul cerebral. În aceste cazuri vărsătura este precedată de sindrom algic abdominal pronunțat, care alternează cu perioade de aparentă bunăstare. Dacă obstrucția este situată mai jos de segmentul doi al duodenului, atunci masele vomitive vor fi cu conținut de bilă. Vărsăturile bilioase de asemenea sunt caracteristice și leziunilor nonobstructive ale tubului digestiv (patologia duodenului, pancreasului, ficatului sau arborelui biliar), când vomele sunt repetate și conținutul duodenal este refluat în stomac. Patologiile SNC, erorile metabolice și

sindromul vomei ciclice pot fi cauza vărsăturilor persistente și severe cu agravarea progresivă a stării pacientului.

Apariția bruscă a vărsăturilor în asociere cu scaune lichide de nuață verzuie, cu conținut de mucus, cu febră, stare de neliniște a copilului și dezvoltarea treptată a deshidratării sugerează prezența unei gastroenterocolite acute și trebuie prelevate mase vomitive și scaun pentru examenul bacteriologic și confirmarea sau infirmarea diagnosticului.

#### **Vărsături ocazionale**

Sunt tranzitorii, autolimitate și lipsite de consecințe clinice majore. Sunt mai frecvente la sugari și copilul mic, fiind cauzate de greșeli de tehnică alimentară, de supraalimentație, de modificări calitative ale alimentației sau de utilizarea unor preparate alimentare inadecvate vârstei. Se descrie și la sugarii care ingerează lacom laptele.

#### **Vărsăturile persistente (patologice)**

*La copilul nou-născut* cauzele vărsăturilor persistente sunt:

- anomalii anatomice gastrointestinale (atrezie, stenoza pilorică, stenoza intestinală, volvulus);
- bolile inflamatorii ale intestinului (enterita ulceronecrotizantă);
- bolile SNC (hemoragia intracraniană, edemul cerebral);
- sindromul adrenogenital (de obicei, voma debutează în prima săptămână de viață și este asociată cu refuzul alimentației, adinamie, somnolență, pierdere în greutate);
- bolile metabolice, de ex., în caz de *Galactozemie* voma apare după consumul de lapte chiar din primele zile de viață și este asociată cu hepatomegalie, icter, curbă ponderală negativă, hiperglicemie și glucozurie pe seama galactozei. Este posibilă și proteinuria și hiperaminoaciduria.

**Tabelul 1. Cauzele obstrucției tractului gastrointestinal.**

Congenitale	Dobândite
<b>Esofagul</b>	
Atrezia esofagiană; Inele vasculare; Inelul Schatzki (esofagita eozinofilică).	Strictura esofagiană; Corpi străini; Acalazia; Maladia Chagas; Boala vasculară colagenoasă.
<b>Stomacul</b>	
Stenoza pilorică; Diafragma prepilorică sau diafragma mucoasă a antriului pyloric.	*Bezoar, corpi străini; Stenoza pilorică (boala ulceroasă); Boala granulomatoasă cronică a copilăriei; Gastroenterita eozinofilică; Maladia Crohn; Epidermoliza buloasă.

<b>Intestinul subțire</b>	
Atrezia duodenală; Pancreasul inelar; Malrotația/ volvulus intestinal; Malrotația/ sindromul Ladd; Atrezia ileală; Ileusul meconial; Diverticul Meckel cu volvulus sau invaginație; Hernia inghinală; Hernia internă; Duplicația intestinală; Pseudoobstrucția.	Adeziuni postchirurgicale (boala aderențială); Maladia Chron; Invaginația; Sindromul de obstrucție ileală distală (fibroza chistică); Hematomul duodenal; Sindromul arterei mezenterice superioare.
<b>Intestinul gros</b>	
Dopuri de meconium; Maladia Hirschprung; Atrezia/ stenoza colonului; Atrezia anală; Stenoza rectală; Pseudoobstrucția; Volvulus; Duplicația colonică.	Colita ulcerativă (megacolonul toxic); Maladia Chagas; Maladia Crohn; Colonopatia fibroasă (fibroza chistică).

Notă: \* - concrețiune calculoasă, din resturi vegetale sau păr, în tubul digestive.

**Stenoza pilorică reprezintă** hipertrofia mușchiului circular al pilorului, care produce obstrucția ieșirii gastrice la nivelul canalului piloric. Vărsăturile, de obicei, încep la vârsta de 2-3 săptămâni (după un „interval liber”); sunt „albe”, non-biloase, în jet puternic, importante cantitativ (varsă mai mult decât cantitatea recent ingerată) și determină curba ponderală negativă. La inspecția abdomenului micului pacient este posibil să vizualizăm motilitate gastrică cu aspect de clepsidră. Este important să nu oitem evaluarea semnelor de deshidratare.

*La copilul sugar* vărsăturile persistente pot fi condiționate de mai multe patologii:

– **Refluxul gastroesofagian** (RGE) – disfuncție a esofagului distal, care permite returnul frecvent al conținutului gastric în esofag. Poate să apară până la 65% din sugari, altfel normali.

– **Hypervitaminaza D** – este necesar să precizăm doza administrată. Diagnosticul este confirmat prin reacția Sulkovich intens pozitivă (hipercalcemie) și hipercalcemie.

– **Leziuni cerebrale perinatale** – anamneza obstetricală agravată, nașterea dificilă. Copilul de obicei este neliniștit, doarme rău. La examenul obiectiv se poate aprecia tremorul bărbiței, reflexe patologice, dereglări ale tonusului muscular.

– **Alergia gastrointestinală** – (de ex., alergie la laptele de vacă) de obicei, la copil se identifică și alte semne de atopie, mai frecvent dermatita. Anamneza alergologică în familie este agravată.

– **Deficiență de lactază, malabsorbția glucozei și galactozei** – vomela apar după consumul de lapte sau produse lactate și sunt însoțite de disconfort abdominal, scaun de consistență moale.

– **Ruminația** – readucerea alimentelor din stomac în cavitatea bucală, cu remestecarea acestora. Dacă este frecventă, ruminația poate genera scăderi ponderale.

*La copilul mare* vărsăturile persistente pot fi cauzate de:

– anomalii anatomice (diverticul Meckel, boala Hirschsprung, hernie încarcerată);

– ulcerul peptic – voma aduce ameliorare temporară a durerii;

– pancreatită acută sau acutizarea pancreatitei cronice – voma are caracter repetitiv, uneori cu conținut bilios, este asociată cu dureri în hipocondrul stâng sau dureri „în centură” și semnele Cacia, Kehr, Meio-Robson, Desjardin – pozitive. Vărsătura din cadrul pancreatitei nu ameliorează durerea;

– parazitoze intestinale – vărsătura este precedată de o senzație de greață persistentă, uneori în masele vomitive pot fi vizualizați paraziți intestinali.

- colica biliară – vărsătura este precedată de dureri colicative în rebordul costal drept, masele vomitive, de regulă, conțin bilă;
- anemiile hemolitice – voma poate fi simptomul de debut al crizei hemolitico-uremice;
- boli ale SNC – vărsăturile apar mai frecvent dimineața, sunt în jet, proiectate la distanță;
- vestibulopatii – voma apare în timpul călătoriilor cu diverse mijloace de transport. În caz de manifestări severe ale acesteia se recomandă efectuarea vestibulometriei și consultația medicului otorinolaringolog;
- vărsături ciclice – vezi tulburările funcționale ale tractului gastrointestinal;
- migrena abdominală – vezi tulburările funcționale ale tractului gastrointestinal.

### Hemoragiile tractului digestiv

Hemoragia poate apărea la orice nivel al tractului digestiv, iar identificarea sediului acesteia poate fi o adevărată provocare pentru medicul practicant. Clinic, deosebim 4 tipuri de hemoragie digestivă: hematemeza, hematochezia, melena și hemoragiile gastrointestinale oculte.

**Hematemeza** este o vărsătură cu sânge, în cantitate mare, apărută secundar unei hemoragii de la nivelul esofagului, stomacului sau duodenului. Ea trebuie diferențiată în practica pediatrică de hemoptizie, în care sângele exteriorizat nu provine din tractul digestiv, ci din aparatul respirator. Vărsătura care conține sânge roșu, proaspăt indică asupra unei hemoragii de la nivelul cardiei sau a unei hemoragii masive la nivel de duoden, contactul cu suc gastric fiind de scurtă durată. Cauzele hematemezei sunt multiple și variază în funcție de vârsta copilului (tabelul 2).

**Tabelul 2. Diagnosticul diferențial al hemoragiilor gastrointestinale la copii.**

Sugar	Copil	Adolescent
<b>Cauze frecvente</b>		
Enterită bacteriană; Alergie la proteinele din lapte; Invaginație intestinală; Ingestia masivă de sânge matern intra-partum; Ulcer de stres al nou-născutului; Hiperplazie limfonodulară; Fisură anală.	Enterită bacteriană; Fisură anală; Polipi colonici; Invaginație; Ulcer peptic/gastrite; Ingestia sângelui rezultat din epistaxis sau hemoragii de la nivelul cavității bucale; Prolaps (traumatic) secundar gastropatiei cauzate de vomelile repetate; Sindromul Mallory-Weiss.	Enterită bacteriană; Maladia inflamatorie intestinală; Ulcer peptic/gastrite; Prolaps (traumatic) secundar gastropatiei cauzate de vomelile repetate; Sindromul Mallory-Weiss; Polipi colonici; Fisură anală.
<b>Cauze rare</b>		
Volvulus; Enterocolita necrotizantă; Diverticulum Meckel; Tulburări de coagulare (boala hemoragică a nou-născutului); Esofagite.	Varice esofagiene; Esofagite; Diverticulum Meckel; Hyperplazia limfonodulară; Purpura Henoch-Schonlein; Corpi străini; Hemangioame, malformații arteriovenoase; Abuz sexual; Sindrom hemolitico-uremic; Maladia inflamatorie intestinală; Coagulopatii; Angiodisplazie; Angiodisplazia cu maladia won Willebrand.	Hemoroizi; Varice esofagiene; Esofagite; Ulcer medicamentos; Teleangiectazie- angiodisplazie; Angiodisplazie; Angiodisplazie cu maladia won Willebrand.

**Hematochezia** este definită ca prezența sângelui de culoare roșie sau maronie în scaun și este determinată de hemoragia localizată mai jos de ligamentul Treitz sau o hemoragie masivă superioară. Hemoragiile ușoare și moderate situate superior de ileonul distal tind să genereze un scaun de culoarea și consistența gudronului, cu miros urât, cunoscut cu denumirea de **melenă**. Hemoragia masivă din duoden sau superior de acesta, de asemenea, poate determina apariția melenei.

**Hemoragiile gastrointestinale oculte** pot fi identificate în absența unei sângerări evidente printr-un test al maselor fecale la sânge ocult sau prin prezența unui deficit de fier. De cele mai multe ori este diagnosticată întâmplător și este caracteristică esofagitelor și gastritoduodenitelor erozive, maladiilor inflamatorii intestinale.

## ICTERUL

**Icterul** reprezintă colorarea în galben-verzui a sclerelor, mucoaselor și tegumentului și reprezintă un semn al hiperbilirubinemiei. Icterul manifestat clinic atât la copii, cât și la adulți apare atunci când concentrația bilirubinei serice depășește 34-51  $\mu\text{mol/L}$ . În perioada neonatală, acesta poate să apară doar dacă nivelul bilirubinei serice este mai mare de 85  $\mu\text{mol/L}$ . Icterul poate fi primul și chiar unicul simptom al disfuncției hepatice. Afecțiunea hepatică poate fi suspectată la un copil cu icter de intensitate moderată, dar cu urină întunecată sau scaune acolice. Investigarea unui copil cu icter trebuie să includă determinarea bilirubinei totale și fracțiile directă (conjugată) și indirectă (neconjugată). Hiperbilirubinemia neconjugată poate indica producția crescută, hemoliză, eliminarea hepatică redusă sau dereglarea metabolismului bilirubinei. Hiperbilirubinemia datorată fracției directe este sugestivă pentru scăderea excreției biliare determinate de afectarea hepatocitelor sau afecțiunile arborelui biliar, care pot rezulta din obstrucții, sepsis, toxine, procese inflamatorii și maladii genetice sau metabolice.

Diagnosticul diferențial al icterului include o gamă foarte largă de maladii, însă pe lângă toate acestea, nu trebuie să uităm de carotenodermii și expunerea excesivă la fenoli.

**Carotenodermia** reprezintă colorația gălbuie a pielii la pacienții sănătoși, determinată de prezența carotenilor în exces (la pacienții care consumă cantități excesive de morcovi, portocale, dovleac, piersici și legume cu frunze). Spre deosebire de icter, unde colorația gălbuie a pielii este distribuită uniform pe întreg corpul, în carotenodermie pigmentul este concentrat la nivelul palmelor, tălpilor, al frunții și al șanțurilor nazolabiale. Carotenodermia mai poate fi diferențiată de icter prin faptul că aceasta nu interesează sclerele.

## PRURITUL

**Pruritul** generalizat poate fi întâlnit la pacienții cu patologie hepatică cronică în asociere cu colestaza (hiperbilirubinemia conjugată). Simptomele pot fi localizate sau generalizate (în mod obișnuit pe palme și tălpi), de obicei se intensifică în cursul nopții, la emoții puternice și căldură și pot fi ameliorate de temperaturile răcoroase. De obicei nu este dependent de hiperbilirubinemie, pacienții cu icter marcat fiind asimptomatici.

Mecanismele patogenetice ale pruritului încă nu sunt complet elucidate, dar, totuși, sunt propuse câteva teorii care ar explica apariția acestuia la pacienții cu colestază. Se consideră că apariția pruritului este un proces multifactorial, determinat de creșterea concentrației serice a mai multor produse – acizi biliari, histamină, serotonină, metaboliții progesteronului, opioizii endogeni, dat fiind faptul că clinica cedează în intensitate la administrarea de agenți fixatori ai acizilor biliari (colestiramina), a colereticelor (acidul ursodezoxicolic), antagoniștilor opioizi, antihistaminicelor și antibioticelor.

## ENCEFALOPATIA

**Encefalopatia** hepatică se poate manifesta ca orice disfuncție neurologică, dar de cele mai multe ori se prezintă într-o formă subclinică manifestată prin scăderea performanțelor școlare, tulburări de somn, depresie, labilitate emoțională. Ea poate fi recurentă și este precipitată de maladiile intercurrente, hemoragii, medicamente, tulburări electrolitice și acido-bazice. De asemenea, apariția encefalopatiei este dependentă de prezența șunturilor porto-sistemice, deteriorarea barierei hematoencefalice și pătrunderea metaboliților toxici la nivelul SNC, scăderea fluxului sangvin și respectiv a metabolismului aerob cerebral, precum și prezența neurotransmițătorilor falși și disbalanța aminoacizilor plasmatici.

### Tulburările de defecație

Frecvența mișcărilor peristaltice intestinale poate varia semnificativ de la un copil la altul și depinde de natura dietei, cantitatea de lichide ingerate, activitatea fizică și nu în ultimul rând de vârsta copilului. La copiii alimentați la sân, frecvența scaunelor poate varia de la 1 până la 6-7 scaune în 24 de ore și devin mai rare atunci când sunt trecuți la alimentație mixtă sau artificială. În categoria tulburărilor de defecație se include: diareea, constipația, encompresul și incontinența fecală.

## DIAREEA

**Diareea** reprezintă emiterea frecventă de scaune cu consistența scăzută (lichide sau semilichide), abundente, cu

conținut alimentar nedigerat; diareea apare, deci, ca o eliminare prea rapidă a unor scaune prea lichide. Deosebim diaree acută, persistentă sau trenantă și cronică. În mod normal, scaunul unui copil mic constituie aproximativ 5 ml/kg/24 ore, volumul crescând odată cu vârsta până la 200 g/24 ore. Majoritatea volumului de apă din tractul digestiv este absorbit la nivelul intestinului subțire (aproximativ 10-11 l/24 ore) și foarte puțin la nivelul intestinului gros (aproximativ 0,5 l/24 ore). Afecțiunile care determină perturbarea absorbției la nivelul intestinului subțire se vor manifesta cu diaree voluminoasă, în timp ce afecțiunile care compromit absorbția la nivel de colon se vor manifesta cu diaree mai puțin voluminoasă.

*Diareea acută* este definită ca modificarea de tranzit intestinal brusc instalată cu scaune excesiv de lichide (mai mult de 10 ml/kg/24 ore la copiii mici și mai mult de 200 g/24 ore – la copiii mai mari și adulți) cu o durată mai mare de 14 zile. Dacă episodul durează mai mult de 14 zile, dar mai puțin de 3 luni, atunci vorbim despre *diareea trenantă/prelungită*, iar mai mult de 3 luni – *diaree cronică*.

La baza tuturor tipurilor de diaree se află perturbarea transportului de electroliți și absorbția apei. Transportul apei la nivelul membranei enterocitului este pasiv și este determinat atât de transportul pasiv, cât și cel activ al electroliților, în special cel al ionilor de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  și glucozei. Astfel, din punct de vedere fiziopatologic, se poate vorbi despre:

– *Diaree osmotică*, determinată de prezența în intestin a unor substanțe neabsorbabile, osmotice active, care împiedică absorbția apei; asemenea substanțe sunt, de exemplu, purgativele pe bază de magneziu, fosfat, lactuloză sau sorbitol. Acest tip de diaree, de obicei, este în volum mai mic, gaura ionică este mai mare de 100 mOsm (vezi mai jos formula de calcul) și încetează la foame sau la sistarea alimentelor nepermise sau a substanțelor în cauză.

– *Diaree secretorie*, rezultată în urma stimulării de către diferite substanțe ale secreției intestinale; asemenea substanțe sunt, de exemplu, enterotoxinele bacteriene (ale unor germeni ca *Escherichia coli*, germeni aparținând genurilor *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, stafilococul enterotoxigen, vibriionul holerici ș.a.), serotonina, polipeptidul vasoactiv intestinal, acidul clorhidric, unele toxice exogene (mercur, plumb, ciuperci necomestibile). Diareea este de obicei voluminoasă și persistă chiar și în postul alimentar. Osmolaritatea scaunului este indicată predominant de electroliți și gaura ionică de 100 mOsm/kg sau mai puțin. Gaura ionică se calculează după următoarea formulă:

$$\text{Gaura ionică} = \text{osmolaritatea scaunului} - [(\text{Na}^+ \text{ din scaun} + \text{K}^+ \text{ din scaun}) \times 2].$$

– *Diaree produsă prin tulburări de motilitate* – tulburările de motilitate pot fi asociate cu tranzitul rapid sau întârziat al conținutului intestinal. Motilitatea încetinită poate conduce la multiplicarea microorganismelor în intestin și dezvoltarea ulterioară a diareei, în timp ce diareea prin hiperomotilitate este determinată de absorbția incompletă a apei la nivel de enterocit din cauza stagnării insuficiente a conținutului intestinal la nivel de intestin subțire.

– *Diaree produsă prin alterări ale mucoasei intestinale* sau prin pierderea suprafeței, cum se întâmplă, de pildă, în gastroenteritele virale, în amiloidoză, în obstrucțiile vasculare mezenterice etc.

– *Diaree produsă prin insuficiența secretorie a glandelor digestive*, cu antrenarea unor tulburări de absorbție a nutrienților; în pancreatite, colecistopatie hiperchinetice, în colopatiile de fermentație etc.

– *Diaree funcțională*: diareea post-prandială, colonul iritabil, stările de hipertonie vagală etc.

#### **Diareea acută**

– *de cauză enterală* în: gastroenterite acute (virale, bacteriene și parazitare), toxiinfecții alimentare, enterocolite necrozante, unele enzimepatii (intoleranța la fructoză, dizaharide, lactoză, galactoză, la proteinele laptelui de vacă, la gliadină etc.);

– *de cauză parenterală* în: infecții ale căilor respiratorii superioare, otite, infecții urinare, colon spastic etc.

#### **Diareea cronică**

##### ✓ **cauze inflamatorii:**

– neinfecțioase: colita ulceroasă, boala Crohn, gastroenterita cu eozinofile, diareea intractabilă a sugarului;

– infecțioase: enterale (bacteriene, virale, parazitare, micotice); parenterale (infecții urinare, infecții acute de căi respiratorii superioare, otită acută).

##### ✓ **cauze neinflamatorii:**

– *cauze organice*: anomalii morfologice ale intestinului (megacolonul congenital, microcolonul, stenozele intestinale, intestinul scurt, limfangiectazia intestinală); anomalii pancreatice cu maldigestie (pancreatita cronică, fibroza chistică); tumori intestinale (liposarcom, polipoza familială);

– *cauze metabolice și endocrine*: intoleranța la hidrați de carbon (lactoză, dizaharide, galactoză, fructoză), la proteinele laptelui de vacă, la gluten; unele boli endocrine (hipertiroidismul, hiperplazia congenitală a corticosuprarenalelor);

– *alte cauze*: deficite imune (congenitale sau dobândite – SIDA); administrarea excesivă de antibiotice, preparate de fier; radioterapia.

## CONSTIPAȚIA

**Constipația** este definită ca emiterea la intervale mari a unor scaune cu consistență crescută și defecație dureroasă, ca rezultat al încetării tranzitului intestinal și resorbției crescute a apei sau ca rezultat al evacuării întârziate a porțiunii rect-sigmoidiene (definiția standard). La copiii mai mici de 3 ani, putem vorbi despre constipație, dacă scaunul este mai rar de 6 ori pe săptămână, iar la cei mai mari de 3 ani – mai rar de 3 ori pe săptămână. Trebuie să ținem cont și de faptul că un copil sănătos poate avea scaun de consistență moale, emis fără dificultate la fiecare 2-3 zile, situație care nu trebuie interpretată ca fiind constipație. Din punctul de vedere al evoluției deosebit constipație acută și cronică, iar din punct de vedere etiologic: organică și funcțională.

*Constipația acută* reprezintă absența subită a scaunului pe o perioadă de câteva zile, de obicei, fără afectarea stării generale a copilului. Cauzele constipației acute pot fi diverse, începând cu erori alimentare, maladii intercurrente, parazitoze intestinale ș.a. Restabilirea tranzitului intestinal are loc după o simplă introducere a tubului de gaze sau a unei singure clisme evacuatorii. De asemenea, constipația acută poate fi una din manifestările clinice ale abdomenului acut: apendicită acută, perforația ulcerului gastric, peritonită ș.a. În acest caz constipația este asociată cu dureri abdominale acute, alterarea stării generale, xerostomia, tahicardie, febră sau subfebrilitate. Constipația acută asociată cu retenția de gaze și sindrom algic pronunțat poate fi un indice al ocluziei intestinale. Dacă, concomitent cu absența scaunului, copilul devine neliniștit, apare vărsătura și dureri abdominale violente însoțite de agitație cu durată de 3-5 minute urmate de perioade de liniște, starea generală cu înrăutățire progresivă, abdomenul asimetric și emisia de sânge prin anus, trebuie de luat în calcul invaginația intestinală.

*Constipația cronică* reprezintă emiterea scaunelor de consistență crescută și defecație dureroasă pe o perioadă de 3 sau mai multe luni. Criterii suplimentare pentru constipația cronică sunt: episoade de encoprezis, încordarea îndelungată a copilului în timpul actului de defecație, palparea maselor fecale de-a lungul intestinului după defecație, senzație de defecație incompletă după defecație, pătarea lenjeriei cu mase fecale lichide (conținut intestinal ce se scurge prin rectul dilatat de către fecaloame).

La copiii mici constipația cronică poate fi cauzată de erorile alimentare (malnutriția, introducerea tardivă a alimentelor de origine vegetală în alimentația copilului). De asemenea, constipația cronică este caracteristică maladiilor cu hipotonie musculară (hipotrofia de gradul II-III, formele severe de rahitism, maladia Down ș.a.).

*La nou-născutul mic* (în primele șapte zile de viață), constipația poate fi indusă de: fibroza chistică, megadolicocolonul congenital, hipotiroidismul congenital, paralizia cerebrală infantilă, malformații congenitale ale intestinului (stenoza congenitală a intestinului și anusului, hipertrofia sfîcterului intern al anusului, imperforația sau atrezia anusului), maladia Hirschprung etc.

*La nou-născutul mare* și sugar, constipația apare în stenoza hipertrofică de pilor, excesul de lapte de vaci în alimentație, prezența fisurilor anale, a megadolicocolonului congenital, în intoxicația cu vitamina D<sub>2</sub>, în unele tubulopatii renale etc.

*La copilul preșcolar și școlar* constipația este predominant habituală, instalându-se în condițiile absenței unui orar fix al defecației, cu abținere din pricina jocului sau a activităților didactice; alimentației incorecte (dietă bogată în alimente rafinate și săracă în fibre, alimentarea în grabă sau refuzul micului dejun); hipodinamie; factori iatrogeni (clisme frecvente, administrarea de laxative în exces, tratament cronic cu miorelaxante, anticonvulsivante, colinolitice, blocatori ai canalelor de calciu, unele diuretice, acid nicotinic). La copiii cu traumatisme ale coloanei vertebrale în anamneză, cauza constipației cronice poate fi spondilopatia cu afectarea inervației spinale. Deseori, instalarea constipației cronice este determinată de defecații dureroase cauzate de prezența fisurilor anale, hemoroizilor. La rândul ei, constipația cronică poate duce la dezvoltarea acestora din urmă. Constipația secundară este mai rară la această vârstă.

## ENCOMPREZISUL

*Encoprezisul* este o tulburare a tranzitului intestinal în general, a defecației în special, caracterizată printr-o emisie de materii fecale la copii în vârstă de peste 2 ani, vârstă până la care, de regulă, se instalează controlul voluntar complet al sfîcterului anal (18 luni pentru controlul voluntar diurn, respectiv 24 de luni pentru cel nocturn). Encoprezisul poate apărea și în unele boli neurologice (tumori medulare, mielomeningocel), în fistulele anorectale, în stările de constipație sau de prea-plin, dar și la copiii supuși agresiunilor sexuale anale.

## INCONTINENȚA FECALĂ

*Incontinența fecală* reprezintă o emisie continuă și permanentă, necontrolată, de materii fecale. Ea apare în enterocolite, prolaps rectal, după intervenții chirurgicale în sfera ano-rectală, în cazul unor malformații anale, în spina bifida, mielomeningocel, în unele leziuni cerebrale și medulare etc.



## DUREREA ABDOMINALĂ

**Durerea abdominală** este, de regulă, simptomul de debut comun tuturor afecțiunilor abdominale, deși are caractere clinice diferite pentru fiecare afecțiune în parte, precum și o variație considerabilă la nivel de percepere și toleranță de către copii. Este foarte important să distingem durerea funcțională de cea organică, deoarece anume de aceasta va depinde managementul ulterior. Există două tipuri de fibre nervoase responsabile de transmiterea durerii de la nivelul abdomenului: fibrele de tip A, localizate în piele și mușchi, transmit durerea intensă, ascuțită, bine localizată, și fibrele de tip C, localizate în viscere, peritoneu și mușchi, transmit durerea surdă, slab localizată. Ambele tipuri de fibre au corpul celular localizat la nivelul ganglionilor rădăcinilor dorsale ale măduvei spinării, ai căror axoni traversează linia mediană și ascendează spre trunchiul cerebral, mezencefal și talamus, durerea fiind percepută la nivelul cortexului girusului postcentral, care primește impulsuri din ambele părți ale corpului.

Durerea care sugerează o afecțiune organică serioasă include mai multe criterii: copil cu vârsta mai mică de 5 ani, febră, pierdere în greutate, vărsături cu conținut bilios sau sânge, icter, hepatosplenomegalie, durere localizată în spate sau pe flancuri, copilul se trezește din somn de durere, durerea iriază în umăr, spate sau regiunea inghinală, viteza de sedimentare a hematiilor este intens crescută, leucocitoză,

proteina C-reactivă crescută, anemie, edem, hematochezie, istoric familial de maladie inflamatorie intestinală sau boală celiacă.

Cauzele durerii abdominale sunt variate.

### I. Durere de origine abdominală:

- boli ale organelor cavitare: esofag, stomac, duoden, intestin subțire și colon, căi biliare, pancreas;
- afecțiuni peritoneale: de natură chimică și infecțioasă;
- boli vasculare: tromboza mezenterică, anevrism de aortă abdominală;
- afecțiuni care determină tensiune sau distensie la nivelul capsulelor organelor sau structurilor de susținere: mezențer, capsula hepatică, capsula splenică.

### II. Durere de cauză extraabdominală:

- Durere reflectată de la nivelul:
  - toracelui – pleurezie diafragmatică, pneumonie bazală, pericardită acută;
  - tractului genitourinar – anexite, litiaza renală, pielonefrita acută și cronică;
  - peretelui abdominal – nevralgia intercostală, miozita.
- Durere în afecțiuni metabolice:
  - endogene – toxice, uremie, porfirie, tetanie;
  - alergice – hipersensibilitate la alimente.
- Durere neurogenă;
- Durere psihogenă.

**Tabelul 3. Diagnosticul diferential al durerii abdominale cronice la copii.**

Afecțiunea	Caracteristica durerii
<b>Cauze non-organice</b>	
Durere abdominală funcțională;	Are caracter nespecific și localizare mai frecvent periombilicală;
Sindromul de intestin iritabil	Are caracter de crampe intermitente asociate cu diaree și/sau constipație
Dispepsia funcțională	Simptome asemănătoare cu ulcerul peptic, dar fără depistarea unor modificări organice în cadrul examinărilor tractului gastrointestinal
<b>Tractul gastrointestinal</b>	
Constipația cronică	Anamnestice de retenție a scaunului
Intoleranță la lactoză	Simptomele pot fi asociate cu ingestia de lactoză, flatulență, meteorism, crampe și diaree.
Infestare cu paraziți (îndeosebi cu Giardia)	Flatulență, meteorism, crampe și diaree
Ingestie excesivă de fructoză sau sorbitol	Durere abdominală nespecifică, meteorism, flatulență și diaree;
Maladia Crohn	Vezi maladia Crohn

Ulcerul peptic	Senzație de arsură și durere epigastrică, mai intense la trezire și înainte de masă, cedează la antiacide
Esofagitele	Durere epigastrică cu senzație de arsură retrosternală
Diverticulum Meckel	Durere în regiunea periombilicală sau regiunile inferioare ale abdomenului, posibil apariția sângelui în scaun
Invaginația intestinală recurentă	Crampe abdominale severe paroxismale, în timpul episoadelor poate apărea sânge în scaun;
Hernie internă, inghinală sau a peretelui abdominal	Durere surdă localizată pe peretele abdominal
Apendicita cronică sau mucocelele apendiculare	Durere recurentă în cadranul drept inferior al abdomenului, deseori diagnosticată incorect, poate fi o cauză rară de durere abdominală
<b>Vezica biliară și pancreasul</b>	
Colelitiaza	Durere în hipocondrul drept, care se intensifică postprandial
Chistul de coledoc	Durere în hipocondrul drept asociată cu creșterea bilirubinei totale din contul fracției conjugate și prezența formațiunii de volum la palpare
Pancreatita recurentă	Durere surdă recurentă care poate iradia în spate, poate fi vărsătură
<b>Sistemul genitourinar</b>	
Infecția tractului urinar	Durere surdă în regiunea hipogastrică și pe flancuri
Hidronefroza	Durere abdominală unilaterală sau pe flanc
Urolitiază	Durere severă, progresivă pe flancuri și poate iradia în regiunea inghinală a părții afectate, interesând chiar scrotul (labiile mari la fete)
Alte maladii ale tractului genitourinar	Durere suprapubiană sau în regiunile inferioare ale abdomenului asociată cu alte simptome de afectare a sistemului genitourinar
<b>Cauze diverse</b>	
Migrena abdominală	Greață, istoric familial de migrenă (vezi și tulburările funcționale ale tractului gastrointestinal)
Epilepsie abdominală	Poate avea prodrom convulsiv
Sindromul Gilbert	Durere abdominală de intensitate ușoară; nivelul bilirubinei neconjugate ușor crescut
Febra familială mediteraneeană	Episoade paroxistice de febră, durere abdominală severă și sensibilitate cu alte semne de poliserozită
Saturnism	Durere abdominală vagă asociată sau nu cu constipație
Purpura Henoch-Schonlein	Durere abdominală severă cu caracter de crampe, recurentă, sânge ocult în scaun, rash caracteristic, artrită
Edemul angioneurotic	Edemațierea feței și/sau a căilor respiratorii, durere colicativă
Porfirie acută intermitentă	Durere severă accentuată de medicamente, post alimentar sau infecții.

**Criteriile durerii abdominale**

Din punct de vedere clinic, caracteristicile durerii sunt următoarele: sediul, iradierea, intensitatea, durata, frecvența și periodicitatea, factori de agravare și ameliorare.

Durerile localizate aparțin zonelor topografice ale abdomenului (hipocondrul drept, epigastru, hipocondrul stâng,

flancul drept, mezogastru, flancul stâng, fosa iliacă stângă, hipogastru și fosa iliacă dreaptă), se delimitează prin intersecția a două orizontale duse prin rebordul costal și creasta iliacă cu două verticale prin mijlocul arcadelor crurale.

**Tabelul 4. Cauzele posibile ale durerii abdominale în conformitate cu zonele topografice.**

Hipocondrul drept	Regiunea epigastrică	Hipocondrul stâng
Afecțiuni ale vezicii biliare, căilor biliare; Ficatul de stază venoasă din insuficiența cardiacă dreaptă și globală; Hepatite acute și cronice; Ulcer duodenal; Afecțiuni ale bazinetului și rinichilui drept.	Ulcer gastric și duodenal; Gastrita acută și cronică; Nevroze cu tulburări funcționale gastrice; Afecțiuni ale căilor și vezicii biliare (colecistita, litiaza); Boli pancreatice; Hernie diafragmatică.	Ulcer gastric; Afecțiuni ale pancreasului; Pielita și litiaza renală stângă; Aerocolia flexurii stângi a colonului.
Flancul drept	Regiunea mezogastrică	Flancul stâng
Afecțiuni ale colonului ascendent; Afecțiuni ale ureterului drept; Afecțiuni ale țesutului retroperitoneal.	Afecțiuni ale intestinului subțire: jejun, ileonul proximal și distal; Afecțiuni ale colonului transvers.	Afecțiuni ale colonului descendent; Diverticul Meckel; Afecțiuni ale ureterului stâng; Afecțiuni ale țesutului retroperitoneal.
Fosa iliacă dreaptă	Regiunea hipogastrică	Fosa iliacă stângă
Apendicita acută și cronică; Inflamația cecului (tiflita) și a țesuturilor din jur (peritiflita); Ileita terminală (boala Crohn); Afecțiuni ale aparatului urinar: inflamația bazinetului, hidronefroza, stenoza de ureter inferior.	Afecțiuni ale rectosigmoidului; Afecțiuni ale vezicii urinare; Afecțiuni ale organelor genitale.	Enterocolon spastic sau iritabil; Perisigmoidită; Diverticuloza de colon stâng; Cauze urogenitale.

Deosebim 3 tipuri de durere: durerea viscerală, durerea somatică și durerea referită.

**Durerea viscerală** are un caracter surd și este localizată în proiecția dermatomului de la care organul primește inervația, motiv pentru care durerea nu este percepută acolo unde este localizată și afecțiunea. Stimuli dureroși cu origine la nivelul ficatului, pancreasului, arborelui biliar, stomacului sau segmentelor superioare ale intestinului sunt simțiți la nivelul epigastrului. Durerea de la intestinul subțire, cec, apendice și colonul proximal este simțită în regiunea ombilicală. Durerea de la nivelul segmentului distal al colonului, tractului urinar și organele bazinului mic de obicei este simțită în regiunea

suprapubiană. Iradierea durerii poate fi de un real ajutor în stabilirea diagnosticului, de exemplu, în colica biliară durerea iradiază în umărul drept și unghiul inferior al scapulei de aceeași parte, durerea din cadrul pancreatitei iradiază în spate, iar durerea din colica renală – în regiunea inghinală a părții afectate.

**Durerea somatică** este intensă și bine localizată. Atunci când organul inflammat vine în contact cu un organ somatic precum peritoneul parietal sau peretele abdominal, durerea apare anume în acel loc. Peritonita generează o durere abdominală generalizată cu rigiditate musculară (așa-numitul abdomen de lemn) și hiperestezie cutanată la examenul fizic.

**Durerea referită** se atribuie la durerea abdominală de cauză extraintestinală transmisă de la nivelul peretelui abdominal, pe căile senzoriale la nivelul arilor centrale din girusul postcentral (de exemplu, durerea abdominală din cadrul pneumoniei distructive cu afectarea pleurei parietale).

În practica clinică se întâlnește un număr mare de afecțiuni extradigestive, care pot reproduce o clinică foarte asemănătoare cu cea a afecțiunilor tractului digestiv.

**Tabelul 5. Simptome gastrointestinale determinate de cauze non-digestive.**

<b>Anorexia</b>
Patologii sistemice: inflamatorii, neoplazice; Insuficiența cardiorespiratorie; Depresia; Anorexia nervoasă.
<b>Voma</b>
Erori înnăscute de metabolism; Medicamente: chimioterapia, eritromicina, AINS, canabis; Presiunea intracraniană crescută – tumori, chisturi, hidrocefalie ș.a.; Infecțiile tractului urinar; Labirintita; Insuficiența corticosuprarenalelor; Sarcina (la adolescente); Migrena abdominală; Patologia renală; Cauze psihogene.
<b>Diareea</b>
Infecții: otita medie acută, infecțiile tractului urinar; Uremia; Medicamente: antibiotice, cisaprida; Tumori: neuroblastomul; Pericardita; Insuficiența corticosuprarenalelor.
<b>Constipația</b>
Hipotiroidismul; Spina bifida; Deshidratare: diabetul insipid, leziuni tubulare renale; Botulismul neonatal; Saturnismul.

<b>Durerea abdominală</b>
Pielonefrita, hidronefroza, colica renală; Pneumonia în lobii inferiori; Procesele inflamatorii pelviene; Porfirie; Maladia Fabry; Angioedemul; Endocardita; Migrena abdominală; Febra familială mediteraneană; Abuzul fizic sau sexual; Lupusul eritematos sistemic; Fobia de școală; Abcesul mușchiului psoas; Osteomielite sau miozita pelviană.
<b>Distensia sau formațiunile de volum ale abdomenului</b>
Ascita: sindromul nefrotic, neoplasme, insuficiența cardiacă; Formațiuni de volum: tumora Wilms, hidronefroza, neuroblastomul, chist mezenteric, hepatoblastom, limfoblastom; Sarcina.
<b>Icterul</b>
Boala hemolitică; Infecțiile tractului urinar; Sepsisul; Hipotiroidismul; Panhipopituitarism.

#### **Examinarea clinică a copilului cu afecțiuni ale tractului gastrointestinal**

Pentru majoritatea maladiilor pediatrice, inclusiv cele ale tractului digestiv, istoricul actualei afecțiuni reprezintă cea mai importantă etapă în stabilirea diagnosticului. Datele anamnestice sunt colectate de la mama copilului sau de la însoțitorul acestuia, iar în cazul copiilor mai mari, chiar de la ei înșiși. Pentru a nu ne încurca în amalgamul de informații primite de la interlocutorul nostru, este necesar să avem întotdeauna la îndemână un chestionar cu întrebări bine structurate, care ne va ajuta să colectăm de la pacient doar informațiile de interes medical. Orice chestionare debutează cu precizarea motivului adresării (acuzele pacientului), de obicei semne sau simptome, care se încadrează în anumite sindroame.

**Anamneza bolii** (*anamnesis morbi*). Istoricul bolii trebuie să reprezinte o înregistrare detaliată, clară și cronologică

a principalelor evenimente de interes clinic. În timpul colecției datelor anamnestice este necesar să precizăm dinamica manifestărilor clinice începând cu prima zi de la apariția acestora până la momentul adresării sau spitalizării. În timpul discuției trebuie să aflăm care au fost factorii agravanți sau amelioranți ai simptomelor, precum și dacă, de la debutul bolii și până la momentul adresării au administrat unele preparate medicamentoase și, dacă răspunsul este afirmativ, să precizăm care au fost acestea, doza, durata și eficacitatea lor, precum și dacă au efectuat anumite investigații imagistice sau de laborator și care sunt rezultatele lor. În caz de necesitate, vom preciza o posibilă legătură cauzală între administrarea unor alimente și/sau medicamente și repetabilitatea simptomelor în anumite împrejurări. În cazul identificării maladiilor cronice este necesar să precizăm frecvența perioadelor de acutizare, tratamentul de menținere și durata fazelor de remisie.

**Anamneza vieții** (*anamnesis vitae*). Afecțiunile tractului gastrointestinal pot fi congenitale și dobândite, unele fiind caracterizate prin predispoziție ereditară. În cazul în care presupunem o afecțiune cu predispoziție ereditară este necesar să întrebăm despre o posibilă patologie similară la rudele pacientului pe 2 linii – verticală și orizontală. Totodată, trebuie să identificăm patologiile existente la părinți, dat fiind faptul că există maladii pentru care nu este caracteristică transmiterea ereditară, dar copiii acestora sunt predispuși să le dezvolte pe parcurs, fapt care trebuie luat în considerare la inițierea tratamentului. De asemenea, este primordial să concretizăm dacă pacientul suportă concomitent și alte maladii, care ar putea fi cauza sau ar putea agrava evoluția afecțiunilor tractului digestiv, precum și lista preparatelor medicamentoase care ar putea irita mucoasa gastrică (AINS, steroizi, unele antibiotice ș.a.), dozele și durata administrării acestora. O altă componentă care nu trebuie omisă în timpul chestionării este cea care se referă la alimentația copilului. Aici trebuie să precizăm tipul alimentației începând cu perioada de nou-născut, durata alimentației exclusiv la sân, debutul alimentației mixte sau artificiale (dacă este cazul) și evoluția curbei ponderale în această perioadă. Inițierea diversificării și cum a fost tolerată această, precizarea posibilelor evenimente digestive legate de introducerea anumitor produse alimentare, momentul introducerii alimentelor de la masa adulților, cantitatea acestora, orarul meselor și numărul acestora.

În cazul în care pacientul are anumite restricții alimentare (de ex., în caz de celiachie, fenilcetonurie, diabet zaharat, intoleranță la lactoză, fructoză), precizăm dacă acestea sunt respectate. La fel, ne interesează și informațiile referitoare la caracterul, culoarea, mirosul și frecvența scaunului, când a fost eliminat meconiul. Debutul icterului neonatal, durata și intensitatea acestuia. De asemenea, nu trebuie să omitem

informațiile referitoare la antecedentele patologice, alergologice și situația socio-economică a familiei. Se vor nota eventualele accidente, intervenții chirurgicale, intoxicații, reacții alergice de orice gen, convulsii, bolile infecțioase suportate sau contactul cu bolnavi contagioși în ultimele cel puțin 30 de zile, climatul în familie și relația copilului cu ceilalți membri ai familiei, colegi, reușita școlară.

#### Examenul obiectiv

Orice examen obiectiv se inițiază cu inspecția și cu respectarea anumitor reguli:

- ✓ Încăperea în care se efectuează examinarea trebuie să fie iluminată cu lumină de zi și temperatură optimă;
- ✓ Copilul, inițial este examinat în poziție verticală (cu excepția stărilor grave), apoi în poziție orizontală;
- ✓ Procedurile cele mai neplăcute pentru copil se lasă la urmă.

O inspecție generală debutează odată cu intrarea pacientului în cabinetul medicului sau viceversa (la intrarea medicului în încăperea unde se află pacientul) și relevă următoarele momente:

- ✓ Starea generală a copilului – foarte bună, bună, satisfăcătoare, mediocră sau gravă;
- ✓ Culoarea tegumentelor și a mucoaselor vizibile – în mod normal, acestea trebuie să fie roz-pale; în timp ce în diverse stări patologice acestea pot fi palide, cianotice sau icterice, cu semne de hipo- sau avitaminoze;
- ✓ Expresia feței, care poate exprima suferință, grimase de durere, senzația de frică ș.a.
- ✓ Stigme de disembriogeneză sau fenotip caracteristic unui anumit sindrom genetic;
- ✓ Statusul nutrițional – eutrofie, hipotrofie, paratrofie sau obezitate;
- ✓ Poziția copilului – o manifestare suplimentară destul de importantă, care ne vorbește despre diverse tipuri de durere. De exemplu, în cazul copiilor de vârstă preșcolară, în caz de durere abdominală, aceștia ocupă poziția în decubit lateral cu picioarele și capul flectate spre abdomen, poziție cunoscută și sub numele de „poziție fetală”. Pentru copii mai mari, această poziție este sugestivă pentru acutizarea ulcerului gastric și/sau duodenal.

Examinarea vizuală a abdomenului se efectuează inițial în poziție verticală, deoarece anume această poziție ne permite să detectăm asimetria abdominală veritabilă și herniile peretelui abdominal, ulterior examinarea continuă în poziție orizontală în decubit lateral drept și stâng și decubit dorsal și se apreciază următoarele:

- ✓ Forma și simetricitatea – în limitele normale acesta trebuie să fie rotund sau oval (depinde de tipul constituției copilului) și simetric;

✓ Dimensiunile – în poziție orizontală, la copiii mici, abdomenul proeminează puțin deasupra nivelului cutiei toracice, în timp ce la copiii mai mari este puțin mai jos de nivelul acesteia;

✓ Gradul de participare a mușchilor abdominali în actul de respirație – pentru aceasta este necesar să cerem copilului să inspire și să expire profund, implicând în acest timp și mușchii peretelui abdominal. În mod normal, toate regiunile peretelui abdominal se implică simetric, în timp ce în caz de iritare a peritoneului, putem constata că regiunea afectată se implică mai puțin sau deloc.

Modificările patologice ale abdomenului care pot fi determinate în timpul inspecției:

✓ Mărirea volumului (simetrică sau asimetrică). Simetricitatea este caracteristică pentru obezitate, ascită, meteorism. În caz de meteorism și ascită, ombelicul este proeminent în exterior, în timp ce în caz de obezitate, acesta este în interior și este posibilă aprecierea grosimii paniculului adipos. Asimetricitatea este caracteristică hepatomegaliei, splenomegaliei, formațiunilor de volum, herniilor, sindromului hepatolienal și este localizată pe partea afectată.

✓ „Abdomenul de broscuță” este abdomenul cu dimensiuni mărite, dar expansiunea predomină pe părțile laterale și

este determinată de hipotonia musculară, caracteristică perioadei de stare a rahitismului.

✓ Abdomenul aplatisat este caracteristic malnutriției, meningitei, stadiului inițial al peritonitei (din cauza contracturii puternice a mușchilor abdominali).

✓ Simptomul „clepsidrei” este caracteristic pilorostenoziei. După câteva minute de la atingerea cu degetul a regiunii epigastrice apare o formațiune mobilă sub formă de bilă.

✓ Accentuarea rețelei venoase cu aspect de „cap de meduză” este un semn al hipertensiunii portale din cadrul cirozei hepatice.

În timpul examinării buzelor se atrage atenție la culoarea acestora (în limitele normale trebuie să fie roz-pale), integritatea și umiditatea lor (la copilul sănătos trebuie să fie integre și umede), prezența posibilelor fisuri sau anomalii de dezvoltare. La inspecția cavității bucale se apreciază:

✓ Culoarea mucoasei bucale – în limitele normale, trebuie să fie roz-pală, patologic - palidă, cianotică, hiperemiată, icterică;

✓ Prezența elementelor patologice - enantem, eroziuni, ulcerări.

✓ Starea limbii – în mod normal trebuie să fie umedă, curată, de nuanță roz.



Fig. 1. Aspectul limbii geografice.



Fig. 2. Aspectul limbii fisurate.

✓ Starea dinților – atragem atenție la numărul acestora, dacă corespund cu vârsta copilului, plasarea lor pe arcadele dentare, culoarea, prezența sau absența eroziunilor, cariilor, aspectul și culoarea enamelului. Afecțiunile dentare pot fi un indiciu al alimentației incorecte din cauza prelucrării mecanice ineficiente a alimentelor, care secundar pot conduce la dezvoltarea gastroduodenitelor, precum și refuzul alimentației din cauza durerilor.

### Palparea

Palparea organelor cavității abdominale este una din cele mai importante metode de examinare a copilului cu afecțiuni ale tractului gastrointestinal și pentru a obține rezultate fiabile este necesar să respectăm un șir de reguli. Reguli generale:

✓ Măinile medicului trebuie să fie calde, curate, uscate și cu unghiile tăiate scurt.

✓ Încăperea unde se efectuează examinarea trebuie să fie bine iluminată.



**Fig. 3.** Carie dentară a molarilor mandibulari la un copil de 3 ani (imagine preluată din „Tratatul de pediatrie”, Nelson, ediția 21, fig. 338.4).



**Fig. 4.** Amelogeneza imperfectă, tipul hipoplasic. Se observă defect al enamelului dentar cu zone de lipsă sau pe alocuri în strat foarte subțire (imagine preluată din „Tratatul de pediatrie”, Nelson, ediția 21, fig. 333.1).

✓ Stabilirea contactului și a relației cu copilul, îndeosebi la prima examinare.

✓ Poziția copilului în timpul examinării – pentru o examinare corectă este necesar ca copilul să fie poziționat în decubit dorsal, pe o suprafață dură, cu picioarele flexate în articulațiile coxofemorale și a genunchiului sub un unghi de 45°, cu mâinile de-a lungul trunchiului și capul plasat pe o suprafață plană (nu pe pernă). În unele cazuri, pentru a îmbunătăți accesul la organul cercetat, copilul poate fi poziționat în decubit lateral drept sau stâng, în dependență de ce dorim să examinăm (de exemplu, pentru a avea un acces mai bun la nivelul cecului, copilul este plasat în decubit lateral stâng, poziție care deplasează ansele intestinale în jos și îmbunătățește accesul la organul palpat).

✓ Examinatorul se află din partea dreaptă a pacientului, așezat pe scaun.

✓ În majoritatea cazurilor se utilizează metoda bimanuală de palpăre. La examinarea organelor localizate în jumătatea dreaptă a cavității abdominale, mâna stângă a examinatorului este plasată pe partea inferioară a spatelui din dreapta și cu mișcări fine încearcă să apropie organele de mâna dreaptă – cea cu care se efectuează palpărea, în timp ce la examinarea organelor localizate în jumătatea stângă, palpărea se efectuează cu mâna dreaptă, iar uneori și cu stânga, cealaltă mână fiind plasată pe partea inferioară a spatelui din stânga, efectuând mișcările anterior menționate.

✓ Palpărea se efectuează cu mișcări blânde și se începe din regiunea mai puțin dureroasă spre cea dureroasă.

✓ De obicei palpărea se efectuează în timpul expirului, pentru că anume în această fază musculatura abdominală este mai relaxată. Uneori, pacientul este rugat să realizeze un

inspir profund – acest fapt condiționează coborârea ficatului și facilitează palpărea organelor cavității abdominale.

✓ În unele situații, pentru a obține rezultate mai veridice, copilului i se efectuează o clismă evacuatoare pentru a elibera intestinul de mase fecale.

Există 2 metode de palpăre a organelor cavității abdominale – superficială și profundă. Examinarea începe cu palpărea superficială. *Palpărea superficială* constă în atingerea ușoară și glisantă a peretelui abdominal anterior cu ajutorul vârfului degetelor II-V suprapuse unul peste altul și palma ușor îndoită. Când pacientul nu acuză dureri, palpărea se realizează în sensul invers acelor de ceasornic, începând cu colonul sigmoid, apoi, consecutiv colonul descendent, transvers, ascendent și intestinul cec, ulterior cele 9 regiuni (epigastrică, hipocondrul drept și stâng, regiunea ombilicală, flancurile drept și stâng, apoi regiunea suprapubiană și fosele iliace dreaptă și stângă). Odată cu palpărea, pentru a obține o relaxare musculară mai bună, ne străduim să distragem atenția copilului prin diverse metode (jucărie, discuție ș.a.) și urmărim expresia feței acestuia. La palpărea superficială se apreciază:

✓ Prezența zonelor de hiperestezie cutanată (zonele Zaharin-Head) – în mod normal, pacientul nu trebuie să reacționeze la palpărea superficială. Apariția anxietății sau plânsul copilului în timpul acestei proceduri indică asupra hiperesteziei cutanate și poate fi caracteristică sindromului meningeal.

✓ Localizarea durerilor în diferite regiuni ale abdomenului – în limitele normale, această procedură nu provoacă durere. Apariția durerii este un semn al pancreatitei acute sau exacerbarea unui proces inflamator cronic (colecistită, pancreatită, gastrită, hepatită ș.a.), apendicitei. Apariția durerii în

zona Chauffard este sugestivă pentru afecțiuni ale duodenumului și/sau pancreasului.

✓ Zonele de încordare musculară – la copilul sănătos peretele abdominal este moale, cu excepția celor care practică sporturi de performanță. Încordarea musculară este caracteristică pancreatitei, apendicitei și altor procese inflamatorii ale organelor cavității abdominale. Una din cele mai grave situații este așa-numitul „abdomen de lemn” (eng. *wooden belly*), care este un semn cert al peritonitei.

✓ Relaxarea (hipotonia) peretelui abdominal este caracteristică pentru rahitism, celiachie ș.a. și este determinată de hipotonia musculară. Uneori, la palparea superficială se pot aprecia herniile.

✓ Dimensiunile organelor interne – mărirea volumului acestora sugerează prezența unui proces inflamator (hepatita), anomaliilor congenitale sau tumorilor.

*Palparea profundă* succedă palpării superficiale și se efectuează după metoda Obrazțov-Străjescu. Aceasta se realizează cu ambele mâini și are anumite particularități pentru fiecare segment examinat. La palparea profundă a abdomenului se evaluează prezența și localizarea durerilor, tumefierilor, garguimentului intestinal, spasmului sigmoidian și/sau al cecului, zona de trecere iliocecală, colonul ascendent, transvers și descendent, regiunea pancreasului, precum și limitele ficatului și splinei.

*Palparea limitei inferioare a ficatului* se efectuează bimanual. Mâna dreaptă a examinatorului se plasează aproape perpendicular, cu 3-5 cm, uneori chiar și 7-8 cm mai jos de arcul costal drept pe linia medioclaviculară și prin mișcări fine se aprofundează repetat în cavitatea abdominală de jos în sus și din interior spre exterior, treptat apropiindu-se de rebordul costal, până ce simte marginea inferioară a ficatului, în timp ce mâna stângă sprijină peretele posterior al cavității abdominale. Prin această metodă se apreciază localizarea limitei inferioare a ficatului, care în limitele normale, la copii cu vârsta de până la 5-7 ani poate fi cu 0,5-3 cm mai jos de rebordul costal drept, iar la copiii mai mari de 5-7 ani acesta nu trebuie să coboare mai jos de rebord. Deplasarea în jos a limitei inferioare poate fi semn al hepatomegaliei (fapt ce trebuie confirmat prin aprecierea percutorie a dimensiunilor ficatului) caracteristică pentru maladii precum hepatita de diversă genă, ciroza, tumorile, chisturile, abcesele, distrofia lipidică, leucozele, procesele inflamatorii grave – sepsis, pneumonie; tulburări ale circulației sangvine de genă cardiacă ș.a. sau deplasarea în jos a ficatului sănătos în cadrul maladiilor extradiigestive precum pneumotoracele, pleurezia exudativă, hemotoracele pe dreapta. În mod normal, ficatul este nedureros, elastic, cu suprafața netedă și marginea ascuțită. În cazul în care limita inferioară a ficatului nu se palpează, putem ruga

copilul să efectueze un inspir profund și odată cu expansiunea pulmonilor limita inferioară a acestora împreună cu diafragma vor cobori în jos, astfel deplasând și ficatul odată cu ele.

*Palparea veziculei biliare.* Aprecierea stării veziculei biliare debutează cu palparea locului proiecției acesteia – Punctul Kehr (cu 1 cm mai jos de intersecția marginii laterale a mușchiului rect abdominal cu rebordul costal drept). La copilul sănătos acest punct este nedureros, durerea reprezentând un indicator de afectare a veziculei biliare.

*Colonul sigmoid* se palpează în fosa iliacă stângă. Examinarea se efectuează cu mâna dreaptă, iar în caz de necesitate, mâna stângă sprijină trunchiul în regiunea lombară. Palma mâinii drepte se plasează perpendicular pe suprafața abdomenului, la 2-3 cm distanță de sigmoid, aprofundând degetele în interiorul abdomenului și efectuând mișcări glisante de sus în jos și din exterior spre interior, după care direcția mișcărilor se modifică în sens invers – de jos în sus și dinspre interior spre exterior, astfel încât să simțim colonul sigmoid sub degete. La copilul sănătos, acesta trebuie să fie nedureros, cu suprafața netedă, elastic, mobil, cu lățimea de 1-2 cm și fără garguiment. Detectarea anumitor modificări ale acestor trăsături este un indicator de afectare a sigmoidului. Durerea este caracteristică pentru sigmoidită, îngroșarea (dilatarea) – pentru colită, atonie, megacolon, stază a maselor fecale.

*Intestinul cec* se palpează în fosa iliacă dreaptă. În limitele normale acesta este nedureros, puțin mobil, cu suprafața netedă și lățimea de 3-3,5 cm. La exercitarea unei presiuni cu mâna s-ar putea să apreciem și garguiment intestinal. Absența mobilității caracteristice este sugestivă pentru un proces inflamator sau mezenterită, în timp ce consistența crescută a acestuia este sugestivă pentru obstrucția cu coproliți.

*Colonul transvers* este localizat puțin mai sus de nivelul ombilicului. Acesta se palpează cel mai bine cu ambele mâini, amplasând degetele pe jumătate îndoite pe marginea laterală a mușchiului rect abdominal pe dreapta și respectiv stânga, cu 2-3 cm mai sus de nivelul ombilicului. Degetele se afundă progresiv, efectuând mișcări glisante de sus în jos și de jos în sus, încercând să localizeze intestinul și să aprecieze caracteristicile acestuia. La copilul sănătos, colonul transvers se localizează la nivelul ombilicului sau cu 1-2 cm mai jos de acesta, are grosimea de 2-2,5 cm, este mobil în sus și în jos, este nedureros, elastic, fără garguiment. Detectarea durerii sau disconfortului în regiunea respectivă pot fi sugestive pentru suspectarea colitei. Atunci când acesta ia forma unui cilindru dureros cu consistență și grosime crescută, este un semn reprezentativ pentru invaginația intestinală, o patologie pediatrică frecventă.

*Palparea colonului ascendent și descendent* în populația pediatrică nu este posibilă de fiecare dată. În cazul în care



este posibil, se determină grosimea acestora (în mod normal aproximativ 2 cm), forma, mobilitatea, prezența sau absența garguimentului.

*Intestinul subțire.* Durerea și garguimentul intestinal sunt sugestive pentru enterită, precum și pentru boala Crohn. Suprafața densă și tuberoasă (cu nodozități) a ileonului poate fi caracteristică pentru limfogranulomatoză, reticulocitoză, pseudotuberculoză, febra tifoidă ș.a.

După palparea în ansamblu a abdomenului se apreciază punctele dureroase de pe peretele abdominal anterior, care au o importanță deosebită la stabilirea diagnosticului:

✓ *Punctul Desjardins* este situat pe linia care unește ombilicul cu fosa axilară dreaptă, la 6 cm mai sus de ombilic.

✓ *Zona Chauffard* se află în pătratul drept superior al abdomenului între linia verticală, care trece prin ombilic și bisectoarea unghiului, format din liniile verticală și orizontală, care trec prin ombilic.

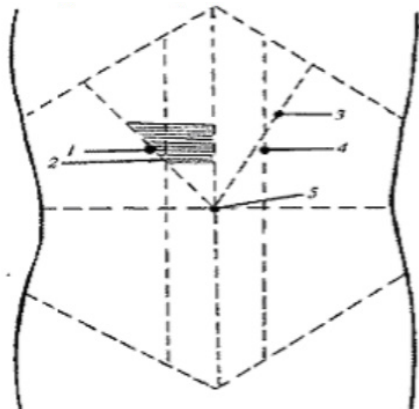


Fig. 5. Proiecția punctelor dureroase pe peretele abdominal anterior.

### Percuția

În limitele normale, aproximativ pe toată suprafața abdomenului se percepe un sunet timpanic, a cărui formare este determinată de prezența gazelor în intestine. Matitatea este caracteristică zonelor de proiecție a ficatului, splinei, intestinului sigmoid (când conține mase fecale) și vezicii urinare (când aceasta este plină), după evacuarea maselor fecale matitatea dispare. Percuția abdominală este utilizată pentru aprecierea limitelor ficatului și splinei, precum și pentru detectarea lichidului liber în cavitatea abdominală și a unei serii de simptome asociate percuției. Acumularea a peste 200 de ml de lichid liber în cavitatea abdominală determină sunet mat deasupra localizării acestuia, iar la modificarea poziției corpului, matitatea este deplasabilă, fiind determinată de deplasarea lichidului în zonele declive ale abdomenului. Pentru a confirma prezența lichidului în cavitatea abdominală se

✓ *Punctul Cacia* se află în zona cu hiperestezie cutanată din hipocondrul stâng corespunzător inervației segmentului toracal VIII.

✓ *Punctul Mayo-Robson* este localizat la limita dintre treimea externă și medie a segmentului care unește ombilicul și mijlocul arcului costal stâng.

De asemenea, putem aprecia o serie de simptome care, indirect, indică afectarea căilor biliare:

✓ *Simptomul Mussi* (simptomul phrenicus) – la palparea zonei dintre piciorușele mușchiului sternocleidomastoidian apare durerea.

✓ *Simptomul Murphy* este pozitiv atunci când la palparea veziculei biliare (intersecția dintre marginea laterală a mușchiului rect abdominal cu rebordul costal drept) în momentul unui inspir profund apare durerea lancinantă. Uneori durerea poate fi provocată doar de inspir, fără ca examinatorul să palpeze.

✓ *Semnul Boas* – la palparea regiunii paravertebrale pe dreapta, la nivelul vertebrei toracice VIII, apare durerea.

1. Punctul Desjardins;
2. Zona coledocopancreatică Chauffard;
3. Punctul Mayo-Robson;
4. Punctul Cacia;
5. Ombilicul.

recurge la metoda de fluctuație și examenul ultrasonografic pentru aprecierea cantității acestuia.

*Percuția stomacului* se efectuează doar pentru aprecierea limitei lui inferioare.

*Percuția ficatului.* Determinarea limitei inferioare a ficatului prin metoda percutorie se efectuează în modul următor: degetul plesimetru se plasează paralel cu arcul costal drept, la 3-5 cm mai jos de acesta, pe linia medio-claviculară. Percuția se efectuează de jos în sus până la apariția sunetului mat. Determinarea dimensiunilor ficatului după metoda Kurlov este posibilă la copii mai mari de 5 ani și se efectuează prin următoarele:

1. Aprecierea distanței dintre limita superioară și inferioară a ficatului pe linia medioclaviculară – inițial, prin percuție determinăm limita inferioară (punctul A), apoi percutăm de sus în jos de la nivelul spațiului 3-4 intercostal până la apariția

matităţii, care corespunde limitei superioare (punctul B). Dimensiunea dintre punctele A și B reprezintă primul indicator al dimensiunilor ficatului și la copilul sănătos se încadrează în limitele de 9-11 cm.

2. Aprecierea distanței dintre limita superioară și cea inferioară a ficatului pe linia mediană anterioară – de la punctul B se trasează o linie imaginară orizontală până la linia mediană anterioară (punctul C), apoi, pe linia mediană anterioară, percutăm de la nivelul ombilicului în sus, până la apariția matității (punctul D). Distanța dintre punctele C și D reprezintă a doua dimensiune a ficatului, la copilul sănătos fiind egală cu 7-9 cm.

3. Aprecierea distanței dintre limita inferioară a ficatului pe arcul costal stâng și limita superioară a acestuia pe linia mediană anterioară – de la nivelul coastei a VIII-a – a IX-a se percută atent pe arcul costal până la apariția matității (punctul E). Distanța dintre punctele E și C reprezintă a treia dimensiune a ficatului și la copilul sănătos se încadrează în limitele de 6-8 cm.

Aprecierea dimensiunilor ficatului după Kurlow are o mare importanță diagnostică, deoarece sunt situații când limita inferioară a ficatului este mult deplasată în jos (de ex., în caz de pneumotorax pe dreapta) sau invers – deplasată în sus (de ex., în caz de ascită, meteorism), însă dimensiunile ficatului sunt în limitele normei, fapt ce exclude o patologie a acestui organ. Micșorarea dimensiunilor ficatului este sugestivă pentru atrofia țesutului hepatic sau, în unele situații, acoperirea unei porțiuni a ficatului cu țesut emfizematos pulmonar. Dispariția matității hepatice asociate cu sindrom algic pronunțat poate fi sugestivă pentru perforarea organelor cavitare ale cavității abdominale (stomac, intestine) și pătrunderea aerului în aceasta din urmă.

Simptome sugestive pentru afectarea organelor cavității abdominale, apreciate percutor:

✓ *Simptomul Ortner-Grekov* – apariția durerii la percutarea ușoară cu marginea palmei pe arcul costal pe dreapta, cauzată de atingerea peretelui inflamabil al veziculei biliare. Percutarea se face bilateral pentru comparație și aprecierea corectă a simptomului. Cel mai frecvent este apreciat în colecistita acută.

✓ *Simptomul Mendel* – apariția durerii la percuția peretelui abdominal anterior în timpul inspirului;

✓ *Simptomul Bergman și Kalka* – apariția durerii în regiunea hipocondrului drept la percutarea regiunii respective.

**Auscultația** abdomenului se efectuează pentru a aprecia peristaltismul stomacului și cel intestinal. Absența peristaltismului este caracteristică pentru atonia intestinală din cadrul peritonitei, iar intensificarea zgomotelor peristaltice este sugestivă pentru enterită sau ocluzia intestinală.

### **Metode de explorare a tractului gastrointestinal**

La momentul actual, există o gamă foarte variată de posibilități de examinare a tractului gastrointestinal, atât invazive, cât și neinvazive și care ne permit să analizăm în cele mai mici detalii particularitățile anatomo-funcționale și bacteriologice ale diferitor segmente ale acestuia. Pentru o înțelegere mai bună, mai jos sunt prezentate metodele de explorare a TGI pe nivele.

#### **Metodele de explorare a esofagului, stomacului și duodenului:**

- ✓ Fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS);
- ✓ Examenul morfologic al biopitelor colectate de la nivelul esofagului, stomacului sau duodenului;
- ✓ Metode de diagnostic al infecției cu *H. pylori*;
- ✓ Examenul coprologic pentru identificarea modificărilor sugestive patologiei tubului digestiv superior;
- ✓ pH-metria intragastrică;
- ✓ Impedansmetria esofagiană și a stomacului;
- ✓ Examenul radiologic cu și fără substanță de contrast.

#### **Metodele de explorare a intestinului:**

- ✓ Examenul coprologic pentru identificarea modificărilor caracteristice patologiei intestinului;
- ✓ Rectoromanoscopia;
- ✓ Colonoscopia;
- ✓ Laparoscopia;
- ✓ Endoscopia cu videocapsulă;
- ✓ Examenul morfologic al biopitelor mucoasei intestinale;
- ✓ Testarea pentru malabsorbția di- și monozaharidelor;
- ✓ Manometria intestinului gros și a regiunii anale;
- ✓ Examinarea cu ultrasunet a intestinului;
- ✓ Diagnosticarea disbacteriozei intestinale;
- ✓ Examenul radiologic cu și fără substanțe de contrast.

#### **Metodele de explorare a căilor biliare și pancreasului:**

- ✓ Examenul coprologic pentru identificarea insuficienței pancreato-biliare;
- ✓ Sondajul duodenal;
- ✓ Examenul ultrasonografic al căilor și veziculei biliare și a pancreasului;
- ✓ Examenul radiologic al căilor biliare cu și fără substanță de contrast.

### **Diagnosticul de laborator în gastroenterologie și hepatologie**

Testele de laborator în gastroenterologie și hepatologie facilitează diagnosticul maladiilor TGI și includ metode de diagnostic țintite, programe specifice de screening și teste funcționale non-invazive.

*Programele de screening* se focalizează pe diagnosticul precoce al unor maladii care sunt asimptomatice în stadiile

precoce și sunt aplicate tuturor persoanelor dintr-un anumit grup de risc. În gastroenterologie există 2 maladii care în momentul actual sunt incluse în programe de screening, acestea fiind boala celiacă și tumorile colorectale (la adulți).

*Testele funcționale* reprezintă o componentă importantă pentru diagnosticul gastroenterologic, suplimentând rezultatele examenului clinic și ale celor imagistice prin evidențierea capacității funcționale a organului. Acestea presupun stimularea definită precis a unui organ, iar rezultatul este reprezentat de interpretarea răspunsului organului la această stimulare. De asemenea, este important să acordăm atenție și rezultatelor testelor funcționale indirecte, care indică asupra funcției altor organe sau sisteme implicate în același proces. Testele funcționale moderne sunt non-invazive, sigure, ușor de efectuat și sunt centrate pe testele de respirație bazate pe măsurarea concentrațiilor de hidrogen, metan sau carbon în aerul expirat.

Testul respirator de determinare a concentrației  $H_2$  în aerul expirat acoperă o gamă largă de maladii, începând cu diagnosticul diferențial al sindromului de malabsorbție (în special malabsorbția lactozei, fructozei și sucrozei), al sindromului de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire, constipației, insuficienței exocrine pancreatice, cirozei hepatice, maladiilor cronice inflamatorii intestinale și testarea motilității gastrointestinale până la timpul de tranziție oro-cecal sau calitatea pregătirii colonului pentru endoscopie. Acest test face uz de capacitatea bacteriilor intestinale de a digera carbohidrații și de a-i transforma în hidrogen, care este apoi absorbit în sânge și poate fi măsurat în aerul expirat. Timpul de tranziție prin tractul gastrointestinal reprezintă un marker important pentru evaluarea și interpretarea altor teste funcționale și deseori acesta este utilizat în combinație cu

teste respiratorii adiționale, precum  $^{13}C/H_2$  - testul lactozei, care evaluează clivajul enzimatic al lactozei (markerul evaluat fiind concentrația  $^{13}C$  în aerul expirat) și, în același timp, clivajul bacterian de la nivelul colonului este utilizat pentru a evalua motilitatea și tranzitul intestinal (markerul în acest caz fiind  $H_2$ ).

#### *Diagnosticul de laborator al patologiei gastrice*

Acest domeniu include teste serologice ale mucoasei gastrice: nivelul gastrinei-17, raportul dintre pepsinogenul I și II (pepsinogenul A și C), infecția cu *Helicobacter pylori*, Ac-anti *H. pylori*, Ag CagA și Ag VacA.

#### *Diagnosticul infecției cu Helicobacter pylori*

Diagnosticul infecției cu *H. pylori* include teste invazive prin colectarea biopsiei mucoasei gastrice sau duodenale și teste non-invazive. Testul cu cea mai înaltă sensibilitate și specificitate este creșterea pe mediile de cultură, dar din cauza sensibilității crescute a bacteriei față de oxigen, necesită condiții speciale pentru colectare și transport. Testul rapid al ureazei (CLO) este un test de rutină, efectuat în timpul endoscopiei gastrice, și se bazează pe detectarea cromogenă a activității ureazei (markerul de suprafață al *H. pylori*). Standardul de aur în diagnosticul infecției cu *H. pylori* este testul respirator cu uree marcată cu  $^{13}C$ . O altă cale de identificare a infecției este detectarea Ag *H. pylori* în masele fecale.

#### *Testarea acidității gastrice*

Evaluarea acidității gastrice se bazează pe stimularea celulelor paritale prin administrarea de pentagastrină, histamină sau insulină și aprecierea ulterioară a HCl liber și total. Hipoclorhidria (hipoaciditatea) sau chiar aclorhidria este un simptom sugestiv pentru anemia pernicioasă, hiperclorhidria – pentru sindromul Zollinger-Ellison.

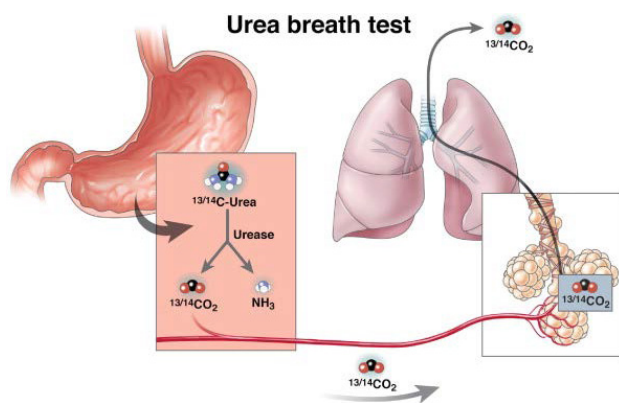


Fig. 6. Reprezentarea schematică a testului respirator cu uree marcată.

#### **Marcherii de laborator ai patologiilor hepatobiliare și pancreasului**

Pentru diagnosticarea patologiilor sistemului hepatobilier și pancreasului se utilizează un spectru larg de parametri

**Notă.** Un răspuns pozitiv este concludent pentru infecția cu *H. pylori*. În cazul în care *H. pylori* este absent, ureea marcată cu  $^{13}C$  administrată este absorbită de către tractul gastrointestinal și eliminată ulterior.

Sursa: Clinical biochemistry, pag. 264.

ai sângelui, sucului duodenal, bilei, urinei, maselor fecale. Cu scopul examinării funcției hepatice se colectează sânge venos, testele biochimice fiind repartizate în mai multe grupuri, în dependență de funcția cercetată (tabelul 6).

**Tabelul 6. Sumarul testelor biochimice ale funcției hepatice.**

Funcția cercetată	Parametrul de laborator
Teste indicatoare ale integrității hepatocitelor (sindromul de citoliză)	ALT, AST
Teste indicatoare ale afecțiunilor de la nivelul sistemului căilor biliare și al polului canalicular al hepatocitelor	Fosfataza alcalină, gama-glutamyltrans-peptidaza (GGTP)
Testele de apreciere a funcției de sinteză a hepatocitelor	Albumina, prealbumina, protrombina, factorii de coagulare
Testele care apreciază capacitatea de transport a anionilor organici și capacitatea de a elimina substanțele endogene și exogene din circulație	Bilirubina și fracțiile acesteia, acizii biliari
Testele care apreciază capacitatea ficatului de a metaboliza xenobiotice sau substanțe endogene	Amoniacul, lidocaina, aminopirina
Teste de laborator pentru diagnosticul patologiilor specifice ficatului	Hepatitele virale, hemocromatoza, maladia Wilson, porfiriile, patologiile hepatice autoimune ș.a.

*Creșterea transaminazelor* este caracteristică pentru majoritatea afecțiunilor hepatice însoțite de creșterea permeabilității membranelor hepatocitare sau hepatocitoliză, fapt ce duce la pătrunderea transaminazelor în patul sangvin și apariția hiperfermentemiei. Valorile cele mai ridicate sunt întâlnite în hepatitele virale fulminante, injuria hepatică medicamentoasă sau toxică, șocul circulator.

*Lactat dehidrogenaza* (LDH) și izoenzimele acesteia sunt enzime glicolitice, care catalizează procesele de oxidare reversibilă a L-lactatului în acid piruvic. Acești fermenți nu sunt hepatospecifici, deoarece se găsesc și în alte țesuturi, izoenzimele LDH4 și LDH5 fiind mai sugestive pentru patologia hepatică, dar și pentru mușchii scheletici. Creșterea activității ALT, AST și LDH este un indicator al leziunilor parenchimoase ale ficatului sau afecțiunilor inflamatorii ale arborelui biliar.

Indicatorii **sindromului de colestază** sunt considerați a fi creșterea activității fosfatazei alcaline (FA), leucinaminopeptidazei, 5-nucleotidazei, gama-glutamyltranspeptidazei (GGTP), creșterea concentrației serice a colesterolului total, bilirubinei totale și fracțiile acesteia, îndeosebi a fracției directe.

*Fosfataza alcalină* este enzima care catalizează clivajul acidului fosforic din componenții organici. Cea mai mare concentrație a acestei enzime se găsește la nivelul mucoasei intestinului, țesutului osos, ficatului și rinichiului. Creșterea activității FA în serul sangvin este caracteristică perioadei de activare a osteoclastelor (rahitism, creșterea accelerată). În

cazul obstrucției căilor biliare activitatea acesteia crește de 5-40 de ori.

*GGTP* este sintetizată preponderent la nivelul ficatului și doar parțial la nivelul pancreasului și rinichilor. Concentrația serică a acesteia crește în caz de colestază, citoliză, intoxicații medicamentoase.

*5-nucleotidaza* este enzima care catalizează procesele de hidroliză a diferitor fosfați nucleotidici. Activitatea acestei enzime reflectă intensitatea proliferării epiteliului canalelor biliare și este crescută în colestază, hepatocitoliză.

În cazul afectării căilor biliare de dezvoltarea sindromului de colestază apare creșterea concentrației colesterolului seric total și fracțiilor lipidice ale acestuia.

Semnele sugestive pentru **sindromul hepatopriv** sau sindromul de insuficiență hepatocelulară sunt reprezentate de scăderea concentrației serice a albuminei, factorilor complexului protrombinic (factorii II, VII, IX, X), proaccelerinei (factorul V), creșterea fracției indirecte a bilirubinei.

O concluzie cu privire la dezvoltarea **sindromului inflamator mezenchimal** poate fi realizată în baza creșterii concentrației serice a gama-globulinelor, IgM și IgG, prezența anticorpilor față de țesuturile proprii și antigenii hepatocitelor.

Un indicator al regenerării sporite și al creșterilor tumorale este creșterea concentrației serice a alfa-fetoproteinei.

**Bilirubina totală.** *Hyperbilirubinemia* reprezintă creșterea bilirubinei totale în serul sangvin și apariția nuanței icterice a tegumentelor, mucoaselor și unghiilor pacientului, ultimele două având o semnificație mai deosebită la examinarea

pacienților de rasă negroidă. În legătură cu mecanismele de dezvoltare, deosebim câteva nuanțe ale icterului:

– *Icterul hemolitic* – cauzat de hemoliza eritrocitelor din cadrul intoxicațiilor, anemiilor hemolitice, Rh-conflict la nou-născuți, administrarea unor preparate medicamentoase. Din cauza hemolizei masive a eritrocitelor, hepatocitele nu reușesc să transforme toată bilirubina indirectă în bilirubină directă, astfel, în cazul icterului hemolitic, hiperbilirubinemia se va datora fracției indirecte. Tegumentele și mucoasele vizibile în acest tip de icter capătă o nuanță de galben-lămâie;

– *Icterul parenchimatous* – cauzat de afectarea integrității și funcției hepatocitelor; este caracteristic hepatitelor virale; în acest tip de icter are loc afectarea conjugării bilirubinei la nivel de hepatocit, din cauza leziunii acestuia, însă, ținând cont de faptul că nu toate hepatocitele sunt afectate în același timp, în serul sangvin vor fi detectate ambele fracții ale bilirubinei, atât cea directă, cât și cea indirectă, dar cea indirectă va predomina.

– *Icterul mecanic/obstrucțiv* – cauzat de obstrucția căilor biliare de către diverse obstacole (tumorile sau chistul capului de pancreas, litiaza biliară, anomaliile de dezvoltare ale căilor biliare intra- și/sau extrahepatice). În acest caz, hiperbilirubinemia va fi pe seama fracției directe, deoarece leziunea este localizată posthepatocit, dar odată cu progresarea afecțiunii este posibilă și afectarea parenchimului ficatului și respectiv apariția hiperbilirubinemiei din contul ambelor fracții. Tegumentele au nuanță galben-verzuie.

După cum ați remarcat, în orice tip de icter, concentrația bilirubinei totale în serul sangvin va fi crescută, icterul tegumentelor instalându-se atunci când valorile acesteia vor depăși 50  $\mu\text{mol/l}$  la nou-născuți, 85-100  $\mu\text{mol/l}$  la prematuri și 21-30  $\mu\text{mol/l}$  la copiii mai mari și adulți.

#### **Examinarea funcției exocrine a pancreasului**

Metodele de examinare a funcției exocrine și endocrine a pancreasului se clasifică în metode directe și indirecte.

*Metodele directe* permit evaluarea activității enzimelor pancreatice direct în sucul duodenal prin stimularea funcției pancreasului. La aceste metode se referă testul de stimulare secretin-pancreozemină, testul de stimulare cu acid clorhidric și testul Lund.

*Metodele indirecte* pentru studierea funcției exocrine pancreatice includ:

– Examenul coprologic – aprecierea cantitativă a conținutului de găsimi în masele fecale; determinarea tripsinei și chemotripsinei; aprecierea steatocritului; aprecierea elastazei în mase fecale;

– Determinarea activității markerilor pancreatici în serul sangvin și urină;

– Testele respiratorii – aprecierea atomilor de  $^{14}\text{C}$  sau  $^{13}\text{C}$  în aerul expirat de către pacient după ingestia de trigliceride marcate cu acești izotopi.

#### **Examenul coprologic**

Examinarea maselor fecale se începe cu determinarea caracteristicilor macroscopice, a tipului scaunului conform scalei Bristol (figura 7), se specifică culoarea, consistența, forma, mirosul, prezența sau absența mucozităților, puroiului sau sângelui.

*Coprograma* reprezintă rezultatul examenului macroscopic, biochimic și microscopic al maselor fecale și este una din investigațiile care reflectă funcția majorității organelor tractului digestiv (stomac, ficat, pancreas și intestin). Rezultatele sunt notate cu semnul “+”, cele notate cu: “-”, “+” și “++” sunt considerate a fi încadrate în limita valorilor de referință, în timp ce rezultatele notate cu “+++” și “++++” denotă dereglări de digestie. De exemplu, creșterea:

– Fibrelor musculare (creatorea) este un semn al insuficienței enzimatică de la nivelul stomacului și pancreasului, precum și un semn al tranzitului accelerat al chimusului alimentar prin tubul digestiv;

– Grăsimilor neutre (steatorea) este un semn al insuficienței lipazei pancreatice, tranzitului accelerat al chimusului (enterită);

– Grăsimilor neutre, acizilor grași și săpunurilor indică asupra insuficienței acizilor biliari, care au rolul de a emulsiona grăsimile pentru a fi supuse digestiei de către enzimele pancreatice și intestinale;

– Fibrelor și amidonului (amiloree) relevă insuficiența exocrină a pancreasului, precum și un proces inflamator acut la nivelul intestinului subțire.

Prezența mucusului în cantitate mare, creșterea numărului de leucocite, eritrocite și epitelii în masele fecale sunt semne ale procesului inflamator la nivelul tractului gastrointestinal. Identificarea protozoarelor (lambliei) sau a ouălor de helminți (oxiuri, ascaride) reprezintă dovada invaziei tractului gastrointestinal cu acestea.

*Examinarea maselor fecale pentru flora microbiană intestinală* se realizează cu ajutorul unei anse sterile, care se introduce în rect, la o adâncime de aproximativ 1 cm, după care se plasează într-o eprubetă sterilă și este transportată direct la laboratorul bacteriologic. De obicei, rezultatul apare în decurs de 2-3 zile și indică prezența sau absența microflorei patogene și titrul acesteia (stafilococul auriu, salmonela ș.a.).

*Examinarea maselor fecale pentru disbacterioza intestinală*

Pentru această investigație, masele fecale se colectează din 2-3 locuri, în vase sterile și fără întârziere sunt trimise la laboratorul bacteriologic. Rezultatul apare de obicei în 2-3 zile și conține informații despre:

- Numărul total al E. coli;
- Cantitatea diferitor tipuri de microorganisme, care fac parte din microflora normală (în %);

- Prezența florei patogene.

<b>Tipul 1</b>		câcâreze: bobite tari, separate de fecale, greu de eliminat (foarte constipat)
<b>Tipul 2</b>		mănunchi de struguri: formă de cârnaț, plin de cocoloașe (ușor constipat)
<b>Tipul 3</b>		știulete de porumb: ca un cârnaț ce prezintă crăpături la suprafață (normal)
<b>Tipul 4</b>		cârnaț sau șarpe moale cu aspect neted (normal)
<b>Tipul 5</b>		nughets de pui: grămăjoare de scaun cu margini rotunde, ușor de eliminat (lipsa fibrelor din alimentație)
<b>Tipul 6</b>		terci de ovăz: bucăți mici, numeroase, cu margini neregulate (diaree)
<b>Tipul 7</b>		sos: scaun apos în întregime, lichid, fără urme solide (posibilă infecție bacteriană)

Fig. 7. Scala Bristol de apreciere a tipului scaunului.

**Disbacterioza** reprezintă un dezechilibru al componenței microflorei intestinale, iar cauzele acesteia pot fi multiple:

- Utilizarea irațională a remediilor antimicrobiene, în deosebi a antibioticelor, ceea ce duce la distrugerea unui număr mare de microorganisme sensibile la acestea și o multiplicare excesivă a florei rezistente la acestea;

- Maladiile cronice intestinale;
- Erori alimentare;
- Reacții alergice.

În analiza de laborator, disbacterioza se manifestă prin:

- scăderea numărului total al E. coli;
- dezechilibrul microflorei intestinale (adică, unele tulpini bacteriene se multiplică în exces, în timp ce altele sunt foarte puține sau chiar absente, variante ale acestora fiind multiple);

- scăderea cantitativă a bifidum bacteriilor – unul din cei mai importanți marcheri ai disbacteriozei;

- prezența florei patogene.

*Analiza maselor fecale pentru sânge ocult*

Cantitatea mică de sânge eliminată din segmentele superioare ale tractului gastrointestinal nu este vizibilă macroscopic în masele fecale, acestea păstrându-și culoarea obișnuită. În cazul în care hemoragia este semnificativă, scaunul capătă o nuanță neagră (melenă). Masele fecale se colectează în vase curate și uscate. Rezultatele pozitive pot fi de geneză patologică:

- boala ulcerosă a stomacului sau duodenului;
- tricocefaloză – viermii periodic sug sânge de la nivelul mucoasei intestinale, după care se retrag la nivelul haustrelor (aici sunt protejați de mișcările peristaltice ale intestinului, astfel prevenind eliminarea lor din tractul gastrointestinal odată cu defecația), însă hemoragia de la nivelul leziunii continuă încă o mică perioadă de timp.

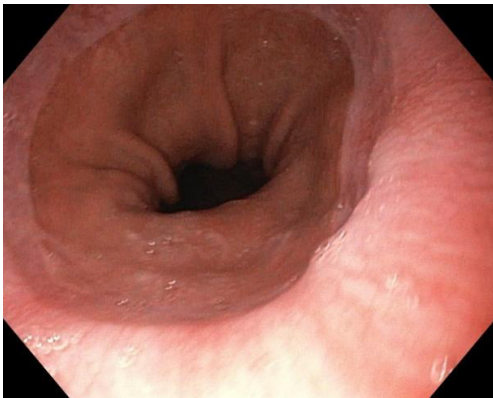
Alteori, apariția sângelui în masele fecale poate avea și alte cauze: extragerea dinților sau tratamentul stomatologic al acestora, epistaxisul, microtraumatismele mucoasei bucale, erori alimentare (consumul de carne, ficat prelucrate termic insuficient).

*Analiza maselor fecale pentru ouă de helminți*

Pentru această investigație, masele fecale se recoltează din 2-3 zone, în vase curate și uscate. Pe această cale poate fi stabilit diagnosticul de ascaridiază, tricocefaloză și alte invazii intestinale cu helminți. Rezultatul negativ nu semnifică, însă, neapărat absența helminților, deoarece aceștia nu depun permanent ouă, motiv pentru care analiza trebuie repetată de 3 ori, cu interval de 1-2 zile. Conform ultimelor date statistice, aproximativ 1/3 din populația planetei este purtătoare de cel puțin un tip de helminți, însă cei mai frecvent întâlniți sunt ascaridiază și tricocefaloza.

## INVESTIGAȚIILE IMAGISTICE

**Fibro-esofago-gastro-duodenoscopia (FEGDS)** sau endoscopia superioară se efectuează cu ajutorul unui fibroscop flexibil, care se introduce prin cavitatea bucală și permite examinarea prin vizualizarea directă a mucoasei tubului



**Fig. 8.** Joncțiunea esogastrică (linia Z).

digestiv superior (orofaringe, esofag, stomac, bulbul duodenal și porțiunea descendentă a duodenului). Gastroscoopia poate fi efectuată cu scop atât diagnostic, cât și terapeutic. Gastroscoopia superioară ne permite:

- Vizualizarea mucoasei zonelor examinate, stabilirea diagnosticului în prezența unei simptomatologii sugestive (durere epigastrică, pirozis, disfagie, hematemeză ș.a.) și identificarea anomaliilor de dezvoltare ale tractului gastrointestinal;
- Realizarea procedurilor diagnostice complementare, inclusiv prelevarea de biopsii, pH-metrie;
- Realizarea unor manopere cu scop terapeutic (stoparea hemoragiei, efectuarea de injecții intramucoase, irigarea mucoasei gastrice);
- Efectuarea unor intervenții chirurgicale minore (polipectomie, dilatare prin bujare a stricturilor esofagiene, dilatare cu balon în caz de acalazie, papilosfincterotomie, scleroterapia varicelor, extragerea corpurilor străine).



**Fig. 9.** Antrul gastric și orificiul piloric.

Notă: imagini preluate din Sporea I., Dănilă M. Manual de explorări în gastroenterologie și hepatologie. Editura „Victor Babeș”, Timișoara, România, 2019, pag. 63-64.

Posibilitățile diagnostice și terapeutice largi ale FEGDS și echipamentul pediatric endoscopic modern determină o listă vastă de indicații pentru examinarea endoscopică.

*Indicațiile pentru endoscopia digestivă superioară:*

- Reflux gastroesofagian persistent sau recurent care nu răspunde la tratament;
- Disfagie;
- Durere epigastrică de etiologie neprecizată;
- Suspecție de hemoragie digestivă superioară;
- Suspecție de anomalii de dezvoltare a tractului gastrointestinal;
- Ciroză hepatică sau hipertensiune portală non-cirogenă pentru documentarea varicelor esofagiene, a varicelor

gastrice, a gastropatiei portal-hipertensive sau a varicelor duodenale;

- Identificarea maladiilor inflamatorii ale TGI (esofagită, gastrită, gastroduodenită, leziuni erozive și ulcerative);
- Confirmarea diagnosticului histopatologic al afecțiunilor tubului digestiv superior (ulcer esofagian, gastric sau duodenal, neoplazii, boala Crohn, boala celiacă, stenoze/stricturi) evidențiate prin alte metode clinice și imagistice;
- Polipoza adenomatoasă familială;
- Dilatarea stenozelor;
- Tratatamentul endoscopic al acalaziei;
- Terapia endoscopică a metaplaziei intestinale de la nivelul esofagului sau stomacului;
- Evaluarea leziunilor postingestive de substanțe caustice;

- Îndepărtarea formațiunilor polipoide – polipectomie;
  - Montarea dispozitivelor de nutriție: gastrostomă endoscopică percutană sau jejunostomă endoscopică percutană.
- Contraindicațiile endoscopiei digestive superioare:*
- Refuzul pacientului sau însoțitorului acestuia și absența consimțământului informat;
  - Suspiciunea de perforație de organ;
  - Pacienții în stare de șoc și/sau cu dezechilibre hidroelectrolitice majore;
  - Infarct miocardic acut;
  - Insuficiență cardiacă sau respiratorie decompensată;
  - Malformații congenitale cardiace sau ale sistemului respirator cu grad înalt de complexitate;
  - Deformări accentuate ale coloanei vertebrale;
  - Tulburări mintale;
  - Afecțiuni însoțite de tulburări ale cascadelor de coagulare sau tratament îndelungat cu anticoagulate.

#### *Tehnica examinării endoscopice digestive superioare*

Efectuarea FEGDS este posibilă din primele zile de viață. Înainte de efectuarea oricărei manevre endoscopice este foarte importantă consilierea psihologică și pregătirea fizică a pacientului. La sugar și copilul mic care nu cooperează este necesară anestezia generală, iar celorlalți pacienți li se va efectua doar anestezie orofaringiană. Examinarea se face pe stomacul gol, cu 5-6 ore înainte de procedură, copilul nu trebuie să consume nici alimente și nici lichide. În timpul procedurii, este poziționat în decubit lateral stâng și i se explică regulile de comportament (copilul este sfătuit să respire calm și uniform, să nu facă mișcări de deglutiție – saliva se prelinge pe prosope). Asistenta trebuie să-i ofere copilului un dispozitiv bucal, pe care îl va ține pe toată durata procedurii, pentru a proteja endoscopul de dinții copilului. Când gastroscopul ajunge la nivelul stomacului, pentru o vizualizare mai bună, se introduce puțin aer, după care se începe examinarea minuțioasă a tuturor regiunilor stomacului. În cazul în care mai mult de jumătate din cavitatea stomacului este cu lichid, examinarea devine practic imposibilă, iar soluția ar fi extragerea lichidului cu ajutorul unei sonde, după care procedura este continuată. După încheierea examinării, copilul poate fi hrănit imediat, cu excepția cazurilor în care s-a prelevat biopsie sau s-a efectuat anestezie locală, când ingestia de alimente este amânată pentru 30-40 de min.

#### *Complicațiile în timpul endoscopiei digestive superioare*

FEGDS este o procedură simplă, cu riscuri minime, dar fiind o manevră cu un anumit grad de invazivitate, aceasta poate prezenta anumite riscuri. Complicațiile sunt foarte rare și pot fi reprezentate de sângerare, perforație, complicații secundare anesteziei, pneumonie de aspirație, tulburări de ritm cardiac.

### **Rectoromanoscopia**

**Rectoromanoscopia** este una din metodele endoscopice de examinare a intestinului gros și constă în examinarea vizuală a mucoasei intestinului rect și a porțiunii distale a colonului sigmoid (aproximativ 35 cm) cu ajutorul unui endoscop rigid, numit rectoromanoscop. Rectoromanoscopia la copiii mai mari se efectuează fără anestezie sau premedicație, în poziție genupectorală, în timp ce la copiii mai mici se recomandă a fi efectuată cu anestezie în decubit dorsal. Cu o zi înainte de procedură se recomandă de efectuat o clismă evacuatorie și dietă strict lichidiană, iar la copiii mai mari de 12 ani se pot administra și laxative. Procedura trebuie să fie precedată în mod obligatoriu de tușeul rectal. În timpul examinării se acordă atenție aspectului mucoasei locale, stării senului vascular, caracterului conținutului, prezenței sângerării de contact și tonusului sfincterelor. Mucoasa rectului, în mod normal, trebuie să fie de culoare roz sau roz-pală, netedă, lucioasă, de asemenea, poate fi detectată o cantitate mică de mucus transparent.

#### *Indicații pentru efectuarea rectoromanoscopiei la copii:*

- Hemoragia anală, indiferent de intensitatea și durata acesteia;
- Modificări ale caracterului scaunului, senzația de golire incompletă a intestinului după actul de defecație, tenesme, dureri în regiunea anală;
- Prolabarea din rect a unor formațiuni de volum sau noduli în timpul actului de defecație;
- Detectarea la tușeul rectal a unor formațiuni de volum extraintestinale, tumori sau ganglionii regionali măriți;
- Suspiciunea de lezare a regiunii distale a intestinului gros în timpul examinării radiologice.

*Contraindicațiile* pentru efectuarea acestei investigații sunt absolute și relative. Contraindicațiile absolute sunt reprezentate de peritonita difuză și îngustarea accentuată a orificiului anal, care nu permite tehnic efectuarea investigației.

*Contraindicațiile relative* sunt:

- Suspecția de fisură anală;
- Starea generală gravă;
- Durere în timpul actului de defecație;
- Procese inflamatorii în regiunea perianală;
- Combustii termice și chimice ale regiunii perianale în stadiile acute;
- Tulburări psihice.

Examinarea pacienților în astfel de situații se efectuează doar cu anestezie, pacientul fiind poziționat în decubit lateral stâng, cu picioarele flectate spre abdomen.

### **Colonoscopia**

**Colonoscopia** reprezintă o procedură endoscopică, prin intermediul căreia se explorează rectul, colonul sigmoid,



colonul descendent, transvers, ascendent, cecul și ileonul terminal. Această procedură ne permite să examinăm starea mucoasei colonului și să determinăm modificările care au apărut în diferite regiuni ale acestuia. Poate fi utilizată atât cu scop diagnostic, cât și terapeutic. La momentul actual nu are restricții de vârstă și poate fi efectuată la copiii de orice vârstă.

Procedura se efectuează cu ajutorul unui colonoscop dotat la capătul distal cu o sursă de lumină, o lentilă, o cameră video care îi permite medicului să vizualizeze imaginile la un monitor extern și un canal de lucru prin care se pot introduce în caz de necesitate dispozitive specifice (pense, sonde de coagulare, anse pentru polipectomie, aplicator de hemoclipuri etc.). Procedura se va realiza în sala de endoscopie, obligatoriu sub sedo-analgezie (este o procedură destul de neplăcută, chiar dureroasă pentru pacient), pacientul fiind poziționat în decubit lateral stâng, cu genunchii flectați spre abdomen. Cu o zi înainte de investigație pacientul trebuie să respecte o dietă strict lichidiană, iar înainte de inițierea procedurii este foarte importantă pregătirea psihologică a pacientului. Mucoasa intestinală nemodificată este de culoare roză sau roz-pală, netedă, lucioasă, cu desenul vascular bine conturat, conglomerate de țesut limfoid la nivelul intestinului cec și al ileonului, iar în regiunea criptelor pot fi identificate fragmente de mase fecale și cantități mici de mucus. Indicațiile pentru colonoscopie pot fi absolute și relative.

#### *Indicațiile absolute:*

- Hemoragie intestinală, urme de sânger în masele fecale;
- Polipi gastrointestinali cu orice localizare, cu scopul de a exclude afecțiuni asociate ale intestinului gros;
- Suspiciune de neoplasm;
- Ocluzie intestinală recurentă;
- Suspiciunea de maladii inflamatorii intestinale: colita ulcerosă sau boala Crohn;
- Durere abdominală recurentă de geneză necunoscută;
- Formațiuni palpabile în proiecția colonului;
- Anemie, scădere ponderală, subfebrilitate de geneză necunoscută.

#### *Indicații relative:*

- Constipație cronică, cu scopul de a exclude cauzele organice ale acesteia;
- Precizarea caracterului modificărilor secundare ale mucoasei colonului din regiunile dilatate ale acestuia din cadrul maladiei Hirschprung.

#### *Contraindicațiile pentru colonoscopie:*

- Maladii infecțioase acute;
- Peritonită;
- Insuficiență cardiacă sau respiratorie severă și maladii cronice decompensate;
- Procese inflamatorii acute în regiunea anală și perianală;

- Deformații aderențiale și anomalii de dezvoltare ale colonului și rectului (colonoscopia fiind posibilă doar după precizarea particularităților topografice prin irigoscopie).

#### **Laparoscopia**

Laparoscopia, numită și peritoneoscopia, este o metodă de examinare a organelor cavității abdominale cu ajutorul laparoscopului, introdus printr-o puncție a peretelui abdominal anterior. Este utilizată atât cu scop diagnostic, cât și în terapia afecțiunilor inflamatorii și traumatice ale organelor cavității abdominale, în tumori, anomalii de dezvoltare ale ficatului și căilor biliare.

*Indicații* pentru laparoscopie sunt afecțiuni ale diferitor organe și sisteme:

- Afecțiuni hepatice – chist hepatic, polipi hepatici, rupturi ale ficatului de gr. I din cadrul traumatismelor, litiaza biliară;
- Afecțiuni ale rinichilor – chist renal, boala polichistică renală, nefroptoza;
- Afecțiuni ale organelor cavității abdominale – apendicită acută, perforația ulcerului gastric sau duodenal, hernia diafragmatică, boala aderențială congenitală sau dobândită, invaginație intestinală;
- Afecțiuni ginecologice – chisturi ovariene, sarcină extrauterină, afecțiuni inflamatorii ale anexelor ș.a.;
- Afecțiuni urologice – criptorhism, varicocele, hernia inghinală.

*Contraindicații* pentru laparoscopie sunt starea generală gravă a pacientului din cauza insuficienței multiple de organ, prematuritate de grad avansat și pareză intestinală profundă pe fundalul de peritonită difuză.

La momentul actual, în secțiile de chirurgie urgentă a nou-născuților și sugarilor cazurile de sindrom abdominal acut de geneză neclară sunt indicație directă pentru laparoscopie. Marea majoritate a cazurilor de ocluzie intestinală de diversă etiologie (aderențe, invaginație intestinală), apendicită acută, diverticulul Meckel, enterocolita ulcero-necrotică pot fi nu doar diagnosticate prin laparoscopie, dar chiar și vindecate radical prin metode laparoscopice minim invazive.

#### **Endoscopia cu videocapsulă**

*Endoscopia cu videocapsulă* este o metodă de examinare a mucoasei tractului gastro-intestinal minim-invazivă, în cadrul căreia pacientul de sine stătător sau cu ajutorul unui endoscop înghite o capsulă minusculă, care reprezintă o cameră video cu sursă de lumină și un dispozitiv de transmitere protejate de o membrană dintr-un polimer inert, care traversează întreg tractul gastrointestinal, realizând înregistrări video care sunt transmise pe un dispozitiv special de înregistrări montat pe centura pacientului.

Cea mai cunoscută capsulă endoscopică utilizată este capsula M2A (*Given Diagnostic System*, Israel) – o capsulă cilindrică din biopolimer de unică folosință cu dimensiunile de 1x26 mm și greutatea de 3,7g, care constă dintr-un obiectiv, o sursă de lumină albă, un cip semiconductor, o baterie de oxid de argint, o antenă și un emițător de frecvență fără fir. Suprafața exterioară a capsulei este acoperită cu un material special care facilitează înghițirea și previne aderența conținutului intestinal. Obiectivul emisferic oferă un câmp vizual de 140°, ca și în cazul celor mai moderne endoscopuri video și permite o mărire a imaginii de până la 8 ori, creând posibilitatea examinării chiar și a vilozităților intestinale. Deoarece capsula se deplasează liber cu conținutul intestinal, avansarea ei în tractul gastrointestinal reflectă motilitatea intestinală.

*Indicații* pentru examinarea endoscopică cu videocapsulă sunt:

- Hemoragii latente gastrointestinale cu localizare neprecizată;
- Stări patologice ale intestinului subțire apreciate în cadrul altor metode de investigații (enteroscopie, radiografie);
- Diagnosticul sindromului de malabsorbție;
- Maladia Crohn;
- Boala celiacă;
- Durerea abdominală cronică;
- Suspecția de tumori și polipoza intestinului subțire.

*Contraindicații absolute* pentru examinarea endoscopică cu videocapsulă sunt:

- Starea generală gravă a pacientului;
- Posibilitatea unei reacții neadecvate a pacientului la procedura respectivă (acces de epilepsie, tulburări psihice acute).

#### **Examenul histopatologic al biopstatelor colectate de la nivelul esofagului, stomacului, duodenului, intestinului subțire sau gros și ficatului**

*Biopsiile mucoasei tubului digestiv* obținute la endoscopie evaluează maladiile inflamatorii, infecțioase și neoplazice. Ținând cont de faptul că procesele neoplazice la copii sunt foarte rare, principala indicație a prelevărilor pentru biopsii rămâne a fi sindromul de malabsorbție. Patologiile care pot fi diagnosticate cu ajutorul biopsiei sunt intoleranța la gluten, deficitul de dizaharidaze, limfangiectazia intestinală, iar biopsiile rectale adânci sunt utile în diagnosticarea maladiilor Hirschprung sau a amiloidozei.

Teoretic, metoda poate fi aplicată începând cu vârsta de nou-născut, având drept contraindicații absolute diateza hemoragică congenitală sau dobândită și dilatarea masivă a anselor intestinului subțire. Prelevarea biopstatelor de la nivelul esofagului, stomacului și duodenului se efectuează în cadrul FEGDS, de la nivelul ileonului terminal, colonului – în cadrul colonoscopiei, iar de la nivelul intestinului subțire cu ajutorul

capsulei Crosby-Kugler și a capsulei Watson (de uz pediatric). Înainte de efectuarea procedurii, cu scopul de a preveni complicațiile hemoragice intra- sau postprocedurale, este indicată evaluarea indicilor coagulogramei.

*Biopsia hepatică* este indicată în cazurile cu teste biochimice anormale de cauză necunoscută, icter inexplicabil, atrezie biliară extrahepatică, tezaurismoze (glicogenoze), ciroză, fibroză hepatică congenitală, după transplantul de ficat cu scopul de a exclude o reacție de respingere a noului organ și pentru a aprecia gradul de inflamație la pacienții cu hepatită cronică virală înainte de inițierea tratamentului antiviral, în hepatite cronice de etiologie neprecizată. Ca orice investigație invazivă, biopsia hepatică are anumite contraindicații: copil complet necooperant (în caz că nu se folosește anestezia generală), tulburări de coagulare, infecții locale (colangita), ascita, obstrucția severă a căilor biliare extrahepatice și anemia de grad avansat.

#### **Examenul cu ultrasunet al organelor cavității abdominale (ecografia)**

*Ecografia sau ultrasonografia* este cea mai utilizată metodă imagistică în practica de zi cu zi, atât în urgență, cât și pentru evaluarea inițială și urmărirea pacienților cu diferite simptome abdominale, hepatopatii cronice, traume abdominale ușoare și poate fi considerată o continuare a anamnezei și examenului clinic. Ultrasonografia este o metodă accesibilă, non-invazivă, non-iradiantă, ieftină, repetitivă, având un singur dezavantaj – dependența de operator.

Practic, ecografia abdominală este indicată în toate cazurile în care pacientul prezintă acuze abdominale, pentru diagnosticul și monitorizarea pacienților cu afecțiuni hepatice, biliare, pancreatice, renale, cu boli inflamatorii intestinale, traumatisme abdominale ușoare, a pacienților oncologici. Ecografia poate fi utilizată pentru realizarea puncțiilor ecoghidate diagnostice și terapeutice ale formațiunilor tumorale abdominale, chistice, abceselor, hematoamelor etc. Contraindicații pentru ecografia abdominală nu există.

Pentru o examinare ecografică de calitate trebuie asigurate condiții optime de examinare: cameră moderat întunecată, timp suficient de examinare, urmărirea unui protocol de examinare focalizat pe zone de interes, cunoașterea unor informații clinice cât mai complete despre pacient, cunoașterea tehnicii și secțiunilor de examinare. Ideală este examinarea pacientului după o perioadă de post alimentar de 6-8 ore.

#### **Ecografia ficatului**

*Aspectul normal.* Ficatul este un organ parenchimos, cu aspect normoecogen (aspectul este gri, ca și un amestec fin de sare și piper), stăbătut de structuri vasculare. Ce este mai alb decât ficatul normal este considerat a fi hiperecogen, ce este mai spre negru - hipoeecogen. Structurile lichidiene nu

reflectă ultrasunetele și vor apărea complet negre, fiind etichetate ca și anecoice sau transsonice (vezica biliară, vezica urinară, vasele, ascita, pleurezia etc.). Structurile care reflectă majoritatea ultrasunetelor vor apărea albe și vor genera umbră posterioară (oasele, calculii, calcificările). Ecografic se apreciază omogenitatea și ecotextura parenchimului, suprafața hepatică, prezența sau absența unor formațiuni circumscrise, structura vaselor mari (vena portă, bifurcația portală, venele suprahepatice) pentru identificarea unor eventuale anomalii de dezvoltare, tromboze ș.a.

#### Ecografia în hepatopatii difuze

– *Hepatita acută* – ficatul are aspect ecografic nespecific, adesea complet normal. În o mare parte din cazuri poate fi remarcată dedublarea peretelui veziculei biliare (secundară hipoalbuminemiei) sau o ușoară splenomegalie.

– *Hepatita cronică* – se determină un aspect ecografic ne caracteristic și are o valoare diagnostică limitată, unicul semn evocator fiind o ușoară splenomegalie. În multe cazuri mai pot fi detectate adenopatii hilare, sugestive pentru hepatitele cronice virale și autoimune.

– *Steatoza hepatică* – apare așa-numitul aspect ecografic de „ficat strălucitor”, hiperecogen în comparație cu corticala rinichiului, frecvent însoțit de atenuare posterioară.

– *Ciroza hepatică* – în stadiile avansate, ficatul are structură heterogenă, datorată apariției de noduli de regenerare,



**Fig. 10.** Chist hidatic matur în ficat - imagine transonică cu perete gros, bine definit cu vezicule fiice.

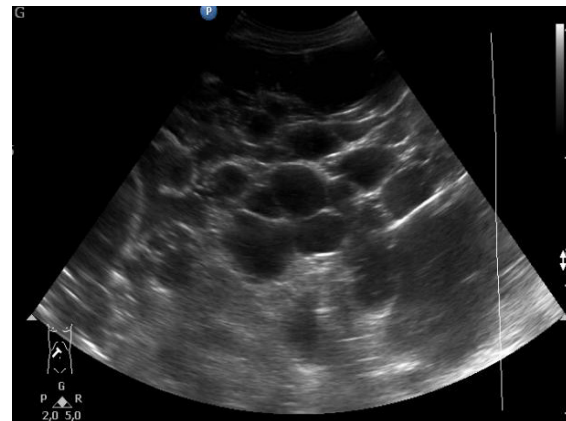
suprafața hepatică este neregulată, aprecierea unei zone transonice în jurul ficatului (în caz de prezență a ascitei), semne de splenomegalie și hipertensiune portală (dilatarea venei porte în hil, repermealizarea venei ombilicale, creșterea diametrului venei splenice în hil), precum și vizualizarea unor modificări ale veziculei biliare (îngroșarea și dedublarea peretelui vezicular cauzate de edemul secundar hipoalbuminemiei).

#### Ecografia în hepatopatii circumscrise

– *Chisturile biliare simple* – de cele mai multe ori sunt descoperite întâmplător. Aspectul ecografic este de formațiune transonică cu perete fin ecografic, adesea cu contur geografic, cu dimensiuni cuprinse între 1 și 5 cm.

– *Chistul/chisturile hidatic(e)* – chisturi parazitare generate de *Taenia Echinococcus granulosus*. Aspectul ecografic al acestor chisturi este diferit în funcție de vârsta acestora, dar toate au un element comun – peretele este gros, bine evidențiat (figura 10). Chisturile tinere sunt perfect transonice, cele mature au „vezicule-fiice”, cu aspect de „bulb de ceapă”, iar cele bătrâne au aspect ratatinat, conținut hipoecogen, unele prezentând chiar calcificări parietale.

– *Ficatul polichistic* – se caracterizează prin prezența multiplelor chisturi la nivelul ficatului, dar uneori și la nivelul altor organe (rinichi, ovare, pulmonii) cu aspect ecografic asemănător chisturilor biliare (figura 11).



**Fig. 11.** Ficat polichistic.

Notă: imagini preluate din Sporea I., Dănilă M. Manual de explorări în gastroenterologie și hepatologie. Editura „Victor Babeș”, Timișoara, România, 2019, pag.15.

– *Abcesul hepatic* este o colecție intrahepatică cu conținut purulent. Aspectul ecografic este de masă hipoecogenă, slab delimitată, neomogenă, uneori cu arii transonice în interior.

– *Hematomul hepatic* este o colecție intrahepatică sau subcapsulară de sânge, secundară unui traumatism sau puncției hepatice. Hematomul subcapsular are aspect ecografic de

semilună hipoecogenă, iar hematomul intrahepatic, sub aspect ecografic apare ca o formațiune hipoecogenă/transonică, de formă neregulată.

– *Hemangiomul hepatic* este considerat a fi o malformație vasculară, descoperită ecografic întâmplător. Hemangiomul tipic este hiperecogen, omogen, bine delimitat, cu diametrul

sub 5 cm. Hemangioamele atipice sunt în general hipoecogene sau izoecogene, delimitate de un lizereu hiperecogen.

– *Hiperplazia focală nodulară* este o tumoră hepatică benignă, descoperită întâmplător, asociată cu consumul de anticoncepționale orale. Aspectul ecografic nu este tipic, deseori fiind izoecogen sau ușor hiperecogen sau hipoecogen (mai ales pe fundal de steatoză hepatică).

#### **Ecografia veziculei biliare și arborelui biliar**

Vezicula biliară are structură ecografică transonică în formă de pară, cu peretele hiperecogen, bine delimitată, cu o grosime normală maximă de 4 mm. Este de preferință să fie examinată preprandial, deoarece postprandial se contractă și peretele vezicular apare dedublat, datorită contracției musculaturii netede parietale. Odată cu examinarea veziculei biliare, se examinează coledocul – calea biliară principală și căile biliare intrahepatice, care în mod normal nu se vizualizează ecografic, acestea devenind vizibile doar în caz de obstrucție biliară (apar ca imagini transonice cu traseu paralel cu cel al ramurilor portale, realizând aspectul de „dublu canal”. Cele mai frecvente afecțiuni biliare diagnosticate ecografic sunt relatate mai jos:

– *Litiază veziculară și sludge-ul biliar* – litiaza biliară este definită ca prezența calculilor în colecist sau pe traiectul arborelui biliar; este caracteristică mai mult vârstei de adult, dar în ultimii ani se constată o creștere a incidenței acesteia și în populația pediatrică. Ecografic, apare ca imagine hiperecogenă, cu „umbră posterioară”, care prezintă cădere gravitațională la schimbarea poziției pacientului. „Umbra posterioară” este greu vizibilă sau practic absentă în cazul calculilor de dimensiuni mici (2-3 mm), îngreunând diagnosticul acestora. Aspectul ecografic al sludge-ului biliar este de material ecogen în colecist, mobil, fără „umbră posterioară”, uneori cu nivel orizontal, care își modifică poziția odată cu cea a pacientului.

– *Colecistita acută* este definită ca inflamația acută a peretelui vezicular. Aspectul ecografic tipic este de îngroșare și dedublare a peretelui vezicular, care ajunge de la maximum 4 mm, până la 6-8 mm, uneori chiar 10 mm.

#### **Ecografia pancreasului**

Pancreasul normal are ecogenitate similară cu cea a ficatului sănătos, cu structură transonică, în formă de virgulă, situat anterior de coloana vertebrală, aortă și vena cavă inferioară. Ductul Wirsung poate fi vizualizat ecografic numai la persoanele cu fereastră ecografică bună, diametrul normal maxim fiind de 2 mm. Principalele afecțiuni pancreatice în care ecografia este utilă sunt pancreatita acută, pancreatita cronică, formațiunile chistice pancreatice, anomaliile de dezvoltare și tumorile pancreatice.

– *Pancreatita acută* – în acest caz, pancreasul nu este vizibil ecografic întotdeauna (din cauza durerilor abdominale

intense, meteorismului accentuat). Edemul pancreatic poate determina un aspect hipoecogen, cu contur șters, imprecis delimitat al pancreasului. În pancreatitele acute severe se pot remarca colecții peritoneale, anse intestinale dilatate, lichid pleural, lărgirea și hiperecogenitatea bursei omentale (semn de prognostic sever).

– *Pancreatita cronică* – structura parenchimului pancreatic este heterogenă (din cauza zonelor de fibroză), pot fi identificate calcificări pancreatice (uneori greu de identificat ecografic, vizualizate mai bine la TC) și hipertrofie de cap pancreatic. Cele mai caracteristice modificări ecografice din cadrul pancreatitei cronice sunt cele ale ductului Wirsung, care este lărgit peste 2 mm, înlocuind aproape complet parenchimul pancreatic la nivelul corpului, calibrul acestuia este neregulat și uneori poate conține calculi în lumen, cu aspect de imagini hiperecogene cu „umbră posterioară”.

– *Formațiuni chistice pancreatice* – acestea pot apărea ca niște complicații ale unei pancreatite acute sau cronice (așa-numitele pseudochisturi pancreatice) sau poate fi vorba de tumori chistice. Pseudochisturile pancreatice au aspect ecografic de formațiune transonică, cu perete propriu, cu localizare și dimensiuni variabile. În cazul tumorilor chistice peretele este gros, conținutul transonic sau hipoecogen, dar există frecvent formațiuni excrescente parietale.

#### **Ecografia tubului digestiv**

Ecografia tubului digestiv trebuie realizată de către un imagist cu experiență, cu aparat performant. În mod normal, peretele tubului digestiv are aspect ecografic stratificat, având grosimea de 4-5 mm. Cele 5 straturi vizibile ecografic sunt: hiperecogen – interfața lumen mucoasă, hipoecogen – corespunde mucoasei și musculare mucoasei, hiperecogen – submucoasa, hipoecogen – musculara proprie, hiperecogen – seroasa. Îngroșarea și destructurarea peretelui intestinal sunt sugestive pentru patologii inflamatorii, precum boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică sau patologii neoplazice (caracteristice pentru vârsta de adult).

#### **Examinările radiologice/medicina nucleară**

Examinările radiografice evaluează afecțiunile tubului digestiv și structurile extraluminale. Agenții de contrast orali sau rectali precum bariul oferă informații despre continuitatea mucoasei începând cu esofagul și până la intestinul rect. Radiografia cu contrast evaluează, de asemenea, tranzitul intestinal și disfuncția planșeului pelvian. Înghițirea bariului este procedura inițială de evaluare a disfagiei cu scopul de a exclude inelele sau stricturile și pentru evaluarea acalaziei, în timp ce examinarea radiologică cu contrast a intestinului subțire diagnostichează tumorile intestinale și ileita Crohn. Clismele cu substanță de contrast sunt efectuate atunci când colonoscopia este nereușită sau contraindicată.

## GASTRITELE, DUODENITELE ACUTE ȘI CRONICE LA COPII

### Gastritele acute

**Definiție.** Gastrita acută (GA) reprezintă un proces inflamator distructiv acut, cu afectarea mai ales a mucoasei stomacale, însă fără interesarea *muscularis mucosae*, provocat de o intervenție masivă, de obicei, de scurtă durată, a unuia sau mai mulți factori nefavorabili.

**Clasificare.** Deosebim următoarele tipuri de gastrită acută:

1. Gastrită acută catarală primară (exogenă): a) alimentară; b) toxico-infecțioasă;
2. Gastrită acută catarală secundară (endogenă): în cadrul maladiilor infecțioase și somatice severe.
3. Gastrită acută corozivă.
4. Gastrită acută flegmonoasă (flegmonul stomacului).

Clasificarea gastritelor conform Clasicatorului Internațional al Maladiilor CIM-10 (ICD- 10), varianta 2016 și CIM-11 (ICD-11) este următoarea:

CIM 10	Diagnosticul	CIM 11	Diagnosticul
K29	Gastrită și duodenită	DA42	Gastrită
K29.0	Gastrită hemoragică acută	DA42.0	Gastrită autoimună
K29.1	Alte gastrite acute	DA42.1	Gastrită indusă de <i>Helicobacter pylori</i>
K29.2	Gastrită alcoolică	DA42.2	Gastrită eozinofilică
K29.3	Gastrită cronică superficială	DA42.3	Gastrită limfocitară
K29.4	Gastrită cronică atrofică	DA42.4	Gastrită alergică
K29.5	Gastrită cronică nespecificată	DA42.5	Gastrită datorată refluxului duodenogastric
K29.6	Alte gastrite	DA42.6	Boala Menetrier
K29.7	Gastrită nespecificată	DA42.7	Gastrită de etiologie necunoscută, cu caracteristici endoscopice sau patologice specifice
K29.8	Duodenită	DA42.8	Gastrite din cauze externe
K29.9	Gastroduodenită nespecificată	DA42.9	Flegmon gastric
		DA42.Y	Alte gastrite specificate
		DA42.Z	Gastrită nespecificată

### Etiologie

**Gastrita acută catarală** se întâlnește deosebit de frecvent, incidența crescând odată cu vârsta. Dezvoltarea acesteia se datorează acțiunii factorilor atât endogeni, cât și exogeni.

Cauzele exogene care condiționează dezvoltarea acestei forme de gastrită sunt:

1. Toxice și infecțioase – alimente alterate infestate cu stafilococi, salmonelle, klebsiile, E.coli, Yersinia.
2. Medicamente – administrarea incorectă, pe stomacul gol a unor grupe de preparate medicamentoase (antiinflamatoare, sulfanilamide, preparate de fier, citostatice).
3. Alergeni alimentari – proteici și neproteici.
4. Erori alimentare – ingestia cronică de alimente cu potențial agresiv asupra mucoasei gastrice (alimentele prelucrate necorespunzător sub aspect termic, chimic și mecanic

– consumul de alimente prea reci sau prea fierbinți, picante, acide, grase, prăjite, afumături, cipsuri, utilizarea sistematică a băuturilor carbogazoase).

#### 5. Infecții masive cu *Helicobacter pylori*.

GA secundare (endogene) se dezvoltă pe fundal de:

1. Boli infecțioase acute (afectarea mucoasei stomacale este determinată de acțiunea atât a toxinelor, cât și a virusurilor și bacteriilor ce se transmit hematogen): a) gripă; b) scarlatină; c) rujeolă; d) pneumonii; e) hepatita virală; f) difterie; g) tuberculoză;
2. Insuficiență renală acută;
3. Tulburări metabolice însoțite de catabolism proteic exagerat (combustii masive, transfuzii de sânge incompatibil);
4. Insuficiență respiratorie acută;
5. Insuficiență hepatică;

## 6. Iradiere masivă.

**Gastrita acută corozivă** se dezvoltă ca rezultat al pătrunderii în stomac a substanțelor cu potențial toxic și coroziv înalt – săruri ale metalelor grele, acizi sau baze concentrate, alcool etilic, compuși arsenici, iod, soluții sau substanțe chimice de uz casnic, fosfor, acetonă, substanțe medicamentoase (AINS, corticosteroizi, sulfanilamide, preparate de fier, iod și kaliu). La copii mici, această formă de gastrită se dezvoltă, în majoritatea cazurilor, din cauza neatenției adulților, în timp ce la copii mai mari, adolescenți – ca o consecință a tentativelor de suicid, abuzului de alcool, a toxicomaniei.

**Gastrita acută flegmonoasă** se întâlnește foarte rar în populația pediatrică și se caracterizează prin inflamația purulentă a mucoasei (submucoasei) gastrice. Apare secundar, ca o complicație a unei bacteriemii sau a ulcerului gastric, la copiii imunocompromiși. Agenții patogeni cel mai frecvent incriminați sunt streptococul beta-hemolitic din grup A, iar mai puțin frecvent – stafilococul auriu, *pseudomonas aeruginosa*, pneumococul, *E. Coli*, *proteus vulgaris* și agentul patogen al gangrenei gazoase.

**Patogenie**

Microbii patogeni, nimerind în mediul acid al stomacului, se distrug, dar o invazie masivă a acestora provoacă o inflamație acută. Un rol important în dezvoltarea gastritei acute îl are rezistența individuală a mucoasei gastrice. La copii sănătoși mucoasa gastrică este foarte rezistentă la acțiunea factorilor de agresivitate, însă, sub acțiunea mai multor factori predispozanți care conduc la scăderea statutului imun al macroorganismului, rezistența acesteia scade semnificativ. Insuficiența unui sau mai multor factori de protecție (secreția de mucus și bicarbonat, vascularizarea locală, rezistența apicală și prostaglandinele) poate determina dezvoltarea gastritei, chiar și atunci când intensitatea factorilor agresivi este minimă. Printre factorii predispozanți care conduc la scăderea rezistenței macroorganismului se pot enumera:

- Suprasolicitarea fizică și neuropsihică;
- Caracteristicile constituționale și ereditare ale organismului;
- Maladiile suportate în trecut.

*GA exogene* sau iritative (erozive) se dezvoltă ca răspuns la acțiunea directă a factorilor etiologici asupra mucoasei gastrice. Produsele alimentare necalitative din punct de vedere chimic, termic, mecanic și biologic au efect iritativ direct asupra mucoasei gastrice, perturbând procesele de digestie și producția de enzime care se conțin în suclic gastric, iar în cazul toxinfecțiilor alimentare ca factor agresiv sunt înșiși microorganismele și toxinele acestora. AINS prin acțiunea *directă* lizează membranele lizozomale, eliberând enzime liposolubile, care erodează epiteliul gastric și duc la retrosorbția

ionilor de H<sup>+</sup>, iar prin mecanism *indirect* micșorează sinteza de PG și scad fluxul sangvin spre mucoasă, producerea de mucus și bicarbonați, astfel sporind aciditatea gastrică.

*Gastritele acute endogene* se dezvoltă ca o consecință a pătrunderii agentului patogen la nivelul mucoasei gastrice pe cale hematogenă. În cazul maladiilor infecțioase se formează o cantitate semnificativă de produse toxice rezultate din catabolismul proteic, care împreună cu toxinele bacteriene ajung la nivelul mucoasei gastrice pe cale hematogenă, inducând aici procesul inflamator. Mecanismele care stau la baza dezvoltării gastritei în caz de uremie, combustii și degerături sunt reprezentate de tulburări circulatorii, hipoxia mucoasei gastrice și pătrunderea produșilor toxici pe cale hematogenă. În patogeneza gastritei, care apare sub influența factorilor psihogeni, emoțiilor negative și tulburărilor afective, un rol important îl au dereglările de circulație de la nivelul stomacului, hipoxia mucoasei gastrice și dereglarea funcției secretorii și motorii a stomacului.

*Gastrita acută corozivă*. Imediat după pătrunderea acizilor concentrați, a substanțelor caustice alcaline sau a altor substanțe cu potențial toxic înalt în tractul digestiv superior, pacientul dezvoltă faringo-esofagita necrotică acută, la care foarte rapid se asociază și leziunea severă a stomacului. În funcție de natura, intensitatea și durata expunerii factorului agresiv, procesul inflamator poate interesa doar stratul superficial al mucoasei gastrice sau se poate răspândi pe întreaga grosime a peretelui stomacal. Schimbările morfologice în gastritele acute se caracterizează prin inflamație, edem, hiperemie, uneori eroziuni.

**Semne și simptome**

Tabloul clinic al gastritei acute (erozive) depinde de etiologia și forma clinică a acesteia. În cazul *GA exogene de origine alimentară*, primele simptome apar la 6-12 ore după ingestia alimentelor suspecte și se manifestă prin stare de neliniște a copilului, stare de rău general, hipersalivație, greață, gust amar neplăcut în cavitatea bucală, senzație de plenitudine stomacală, posibil subfebrilitate. În perioada acută este prezentă aversiunea totală față de alimente, iar o mare parte din pacienți acuză dureri abdominale în regiunea epigastrică (gastrospasm), cefalee, vertij și slăbiciune generală. Ulterior poate apărea voma. Conținutul vomitiv poate conține resturi alimentare ingerate cu 4-6 ore anterior, amestecate cu mucus, bilă și, în cazuri mai grave, cu sânge. Voma, de obicei, este însoțită de transpirații abundente, paliditate, slăbiciune marcată și poate aduce ușurare pacientului. Este posibilă diareea. La examenul obiectiv al pacientului putem remarca paliditatea tegumentelor, limba saburală, acoperită cu depuneri alb-gălbui, mucoasa cavității bucale și buzele pot fi uscate sau, din contra, se poate determina hipersalivația. Pulsul este frecvent,

iar tensiunea arterială scăzută. La palparea abdomenului se apreciază flatulență și sensibilitate crescută în regiunea epigastrică.

GA de cauză alimentară, de regulă, are o evoluție scurtă și un prognostic favorabil, cu ameliorare clinică în 4-5 zile, la administrarea unui tratament adecvat.

Simpptomatologia GA exogene toxi-infecțioase amintește de cea a gastritei alimentare, doar că în prim-plan vor fi simptomele bolii care au determinat dezvoltarea acesteia. În cazul în care cauza îmbolnăvirii a fost toxiinfecția alimentară, atunci simptomele de enterită vor ocupa un loc semnificativ în tabloul clinic. Este caracteristică voma frecventă cu posibilități dehidratare, dureri abdominale cu localizare în regiunea epigastrică și paraombilicală și diaree severă. Vomele repetate, abundente pot determina hipocloremie din cauza pierderilor de săruri și lichide împreună cu masele vomitive.

În cazul GA de cauze endogene manifestările clinice sunt șterse, prevalând semnele intoxicației generale și ale patologiei de bază.

*Gastrita și esofagita acută eozinofilică* este o patologie autoimună, în patogeniza careia sunt implicate atât mecanisme celulare, cât și cele IgE mediate. Patologia se manifestă prin infiltrație eozinofilică pronunțată izolată la diferite straturi ale esofagului sau/și stomacului. Clinic, se manifestă prin simptome asemănătoare celor din refluxul gastroesofagian (dureri în epigastriu și retrosternale, eructații, vome, disfație, senzație de arsură la nivelul stomacului), dureri abdominale, grețuri, nu răspunde la terapia antisecretorie, iar în cazul în care este implicat și intestinul subțire se poate asocia diareea. În mai mult de 50% din cazuri, anamneza alergologică este agravată sau pot fi identificate concomitent și clinica de dermatită atopică, urticarie, edem Quincke, rinită alergică.

*Gastrita acută determinată de administrarea AINS* sau a altor grupe de medicamente debutează cu sindrom dispeptic (greață, vome) și sindrom algic (dureri în regiunea epigastrică). Uneori debutul bolii se manifestă prin hemoragie gastrică fără alte simptome de gastrită, sângerarea datorându-se prezenței eroziunilor multiple pe mucoasa gastrică, precum și prin mecanismul de diapedeză în lumenul stomacului din mucoasa inflamată.

Simpptomatologia *gastritei acute corozive*, de obicei, apare imediat după pătrunderea substanței toxice în lumenul stomacului și depinde de natura substanței, cantitatea acesteia și gradul de afectare a mucoasei organelor tubului digestiv superior. Tabloul clinic se caracterizează prin dureri puternice, ascuțite începând de la segmentul superior al tubului digestiv până la nivelul stomacului, apar dificultăți la înghițire, îndeosebi a lichidelor, vome repetate. Uneori caracterul vomei, culoarea și mirosul acesteia ne pot orienta în determinarea

tipului de substanță ingerată. Când examinăm un astfel de pacient este important să acordăm atenție culorii petelor cauzate de arsuri de la nivelul mucoasei obrazilor, buzelor, unghiurilor gurii, limbii și faringelui. În cazul implicării laringelui, apare și vocea răgușită.

În *gastrita acută flegmonoasă* tabloul clinic este dominat de sindromul toxiinfecțios. Starea generală a pacientului este gravă, cu tendință de agravare progresivă. Este prezentă febra cu frison, curba termică are caracter hectic sau remitent. Vomele sunt repetate și sunt însoțite de slăbiciune marcată. Masele vomitive conțin un amestec de bilă, puroi și uneori sânge. Bolnavul refuză să bea și să mănânce. Are fața înspăimântată, tegumentele capătă o nuanță pal-surie. Limba este uscată, acoperită cu un strat gros de depuneri. Abdomenul este intens dureros în regiunea epi- și hipogastrică, la palpate, în această regiune se atestă încordare musculară, iar uneori putem palpa o formațiune dureroasă de consistență elastică.

#### Examene de laborator și instrumentale

Simpptomatologia GA este atât de caracteristică, încât diagnosticul nu prezintă mari dificultăți. O importanță mare are anamneza, debutul acut după ingerarea de alimente alterate, substanțe chimice, alergeni.

*Diagnosticul de laborator* include examinarea bacteriologică și toxicologică a maselelor vomitive, maselelor fecale, reziduurilor alimentare consumate, examinarea maselelor fecale pentru sânge ocult.

*Diagnosticul instrumental.* Examenul endoscopic în GA relevă hiperemia și edemațiunea mucoasei stomacale. În forma erozivă lezarea mucoasei este mai profundă. În gastrita eozinofilică – identificarea inelelor Schatzki la nivelul esofagului, hipertrofia nodulară a membranei mucoase sau formațiuni polipoide la nivelul antrului.

Examenul histologic, în cazul gastritei acute eozinofilice, evidențiază infiltrație eozinofilică de peste 10-15 eozinofile intraepiteliale în câmpul de vedere la o mărire de 400 de ori.

#### Tratamentul

Tratamentul GA, în majoritatea cazurilor, are caracter simptomatic și presupune excluderea factorilor etiologici.

*Tratamentul nemedicamentos.* În GA toxico-infecțioase și chimice se fac spălături gastrice prin sondă până la ape curate. În primele 8-12 ore se indică regim hidric abundent (Oralit, Regidron, ape minerale). După 12-24 de ore continuă rehidratarea copilului și se aplică un regim alimentar menajant cu mese fracționate de 4-5 ori în zi, în cantități mici. Se începe cu supe-piure mucilaginoase, bulion fără grăsimi, pesmeți, jeleuri, terciuri de grîș sau orez. De la a 4-a zi, copilului i se permite bulion de pește sau carne de pui, pārjoale pregătite la aburi, piure de cartofi, pesmeți, pâine albă uscată, gălbenuș

de ou fiert moale. La a 5-a – a 7-a zi copilul poate trece la o alimentație obișnuită, cu respectarea meselor principale.

**Tratamentul medicamentos.** În tratamentul GA simple se recomandă administrarea de substanțe cu efect adsorbant (Smecta, Kaolin, Colestiramină, Enterodez) de 2-3 ori în zi, între mese, timp de 2-3 zile, apoi se trece la preparate antacide (Maalox, Almagel) sau inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol). În sindromul algic sever, se indică antispastice miotrope. În caz de vomă repetată se indică prokinetice. În gastrita alergică acută se indică antihistaminice. În intoxicații severe cu deshidratare severă se indică administrarea de soluții i/v (sol. Glucoză, Sol. NaCl 0.9%, soluții saline). În cazul gastritelor flegmonoase este indicată antibioticoterapia i/v sau i/m în doze mari, plus terapia de dezintoxicare. În caz de ineficiență a terapiei conservative se recurge la tratament chirurgical prin laparotomie și drenajul flegmonului. În tratamentul gastritei eozinofilice este

necesară o dietă strictă, cu excluderea produselor cu caracter alergizant. La acestea se asociază corticoterapia sistemică cu prednisolon după scheme bine stabilite.

**Tratamentul chirurgical** este indicat numai atunci când este suspectată apariția unei complicații (perforația esofagului sau a stomacului, gastrita flegmonoasă).

### I. Gastrita cronică (GC), gastroduodenita cronică (GDC)

**Definiție.** Gastrita cronică (gastroduodenita cronică) reprezintă o inflamație cronică recidivantă a mucoasei și submucoasei stomacului (duodenului).

#### Clasificarea

În prezent nu există o clasificare unanim acceptată a gastritelor cronice, inclusiv cea după sistemul Sydnei, actualizată în 1996. Majoritatea clasificărilor (tabelul 11) au la bază cauzele determinante, localizarea topografică, patternul histologic, modificările endoscopice ale mucoasei gastrice.

**Tabelul 11. Clasificarea etiologică a gastritelor și gastropatiei.**

<b>Gastropatia</b>	<b>Gastritele</b>
<b>Gastropatia reactivă (chimică)</b>	<b>Gastritele infecțioase</b>
Refluxul biliar	Helicobacter pylori
Alcool	Alte bacterii (gastrita flegmonoasă)
AINS	Micobacterială
Săruri ale metalelor grele	Sifilitică
Alți agenți (alendronat, fosfat de sodiu)	<i>Virală</i> (Herpes simplex, citomegalovirus, rotavirus, HIV)
<b>Gastropatia vasculară</b>	<i>Parazitară</i> (Strongyloides, Schistosomiasis, Diphyllbothrium latum, Anisakis sp.)
Gastropatia congestivă din cadrul hipertensiunii portale	<i>Fungică</i> (Candida albicans, Histoplasmosis, Mucormycosis, Blastomycosis, Phycomycetes.)
Gastrita antrală din ectazia vasculară	<b>Gastrita autoimună</b>
<b>Gastropatia ischemică</b>	<b>Boala granulomatoasă</b>
Cocaina	Maladia Crohn
Hipovolemia	Sarcoidoza
Sepsisul	<b>Gastritele de etiologie neprecizată</b>
Combustiile	Gastrita limfocitară
Traumatismele directe, prolapsul mucoasei	Gastrita colagenoasă
	Gastrita eozinofilică



Clasificarea GC conform criteriului topografic:

- gastrita corpului gastric
- gastrita antrală
- pangastrita.

### **Etiopatogenia**

Există 3 cauze, conform cărora GDC și GC se clasifică în 3 grupe:

1. *Exogene infecțioase* provocate de Hp (*gastrita B*) constituie 85% din GDC. Se caracterizează prin afectarea mucoasei în porțiunile distale ale stomacului (antral), hipersecreție gastrică, precum și vegetarea la nivel piloroantral a Hp.

2. *Endogene autoimune (gastrita A)*. Predomină la maturi (la copii -1-5% în structura GDC) și se caracterizează prin apariția autoanticorpilor specifici față de glandulocitele parietale și desfășurarea unui proces atrofie progresiv primar, fără fenomene inflamatorii de proporție. Procesul se localizează preferențial în regiunea cardiofundală și evoluează cu hipociditate, hipergastrinemie și prezența anticorpilor pentru factorul Castle.

3. *Exoendogene (gastrita C)* - chimică, de reflux. Reprezintă 10-15% din GDC.

### **Gastrita cronică autoimună (tip A).**

**Definiție.** Gastrita cronică autoimună, denumită și gastrita atrofică metaplastică autoimună (GAMA), reprezintă o entitate nozologică caracterizată prin inflamație cronică cu metaplazia mucoasei stomacale și formarea autoanticorpilor anti-celule parietale.

### **Epidemiologie**

Gastrita atrofică metaplastică autoimună (GAMA) și anemia pernicioasă au înregistrat o prevalență de 2% și respectiv 0,15-1%. Prevalența GAMA crește odată cu vârsta și este mai mare la femei decât la bărbați. De asemenea, s-a constatat că există o asociere a GAMA cu alte maladii autoimune. Aproximativ 1/3 din pacienții cu tiroidită autoimună și 6-10% din cei cu diabet zaharat tip I au concomitent și GAMA.

### **Etiopatogenie**

GAMA este o formă a gastritei atrofice metaplastice, care constă în substituirea glandelor oxintice normale de la nivelul corpului gastric cu epitelium mucos atrofie sau metaplastic, cu o producție de pepsinogen (ulterior pepsină) și HCl redusă sau absentă și pierderea factorului intrinsec, care poate progresa spre o formă severă de anemie B12 deficitară. Pierderea de factor intrinsec se poate explica prin 2 mecanisme: 1) producția scăzută a acestuia de către celulele parietale în urma atrofiei acestora din urmă și 2) distrugerea acestuia prin mecanisme imune mediate. GAMA este asociată cu distrucția mucoasei oxintice prin mecanisme mediate de limfocite T și producția de autoanticorpi îndreptați împotriva Ag

celulelor parietale și a factorului intrinsec. Inflamația cronică, atrofia glandulară și metaplazia epitelială din cadrul GAMA sunt strâns corelate cu nivelul seric crescut al Ac anti-Ag al celulelor parietale și Ac anti-factorul intrinsec. Nivelul seric de pepsinogen I, produs de către mucoasa oxintică, precum și secreția gastrică de pepsinogen sunt diminuate. De asemenea, în patogeneza acestei forme de gastrită un rol important îl au factorii de mediu și genetici. La această categorie de pacienți au fost identificate câteva gene de susceptibilitate pentru gastrita autoimună (Gasa 1, 2, 3 și 4) localizate pe cromozomii 4 și 6. Câteva din aceste gene au fost identificate în aceleași locuri pe modelele de șoareci cu susceptibilitate de diabet zaharat (DZ) tip I, fapt ce poate explica asocierea strânsă dintre gastrita autoimună și DZ tip I la om. Mai există și o ipoteză, destul de controversată, potrivit căreia gastrita autoimună ar putea fi declanșată de infecția cu *H. pylori* prin mecanismul de mimetrie antigenică și reactivitate încrucișată, însă, în același timp, pacienții cu GAMA sunt puțin susceptibili la infecția cu *H. pylori* din 2 considerente: 1) lipsește substratul de fixare - receptorul celulei-gazdă, iar epitelium intestinal metaplastic devine impropriu fixării și 2) hipoclorhidria încurajează supraaglomerația stomacului cu alte microorganisme.

### **Semne și simptome**

Pacienții cu GAMA pot fi inițial asimptomatici, dar treptat, la majoritatea din ei se instalează sindromul dispeptic, manifestat prin senzație de greutate și plenitudine postprandială și simptome ale malabsorbției de vit. B12 și anemie pernicioasă. Prezența simptomelor atribuite anemiei depinde de rata dezvoltării deficienței, severitatea deficienței, nivelul hemoglobinei și starea generală de sănătate a pacientului. Deficiența de ciancobalamină debutează cu simptome nespecifice precum fatigabilitate, vertij, tinitus, irascibilitate, iar odată cu progresarea bolii se pot identifica stări de confuzie, declin cognitiv, tulburări de mers, parestezie simetrică la nivelul extremităților, tulburări sfincteriene, anorexie cu pierdere în greutate și ocazional diaree. Diareea poate fi asociată cu malabsorbția și modificările megaloblastice la nivelul epiteliumului intestinului subțire, stări de psihoză sau chiar demență. Obiectiv, la acești pacienți putem remarca pielea palidă, ochii ușor icterici, glosită (limba este edemătată, dureroasă, lucioasă - din cauza atrofiei papilelor), pulsul tahicardic și semne de afectare neurologică. În cazul pacienților cu maladii autoimune concomitente, precum tiroidita autoimună, diabetul zaharat tip I, maladia Crohn, colita ulceroasă, boala celiacă, vom identifica și manifestările clinice ale acestor maladii.

### **Examen de laborator și instrumentale**

Pacienții cu GAMA vor prezenta următoarele modificări de laborator:

1. *Nivelul crescut al gastrinei serice* – hipergastrinemia din cadrul GAMA se datorează hipersecreției acesteia ca răspuns la hipo-/aclorhidria determinată de atrofia celulelor parietale.

2. *Scăderea raportului seric Pepsinogen I/II* – atrofia celulelor zimogene de la nivelul glandelor oxintice duce la reducerea pepsinogenului I în ser, dar nu și a nivelului de pepsinogen II.

3. *Anemia fierodeficitară* poate fi cea mai frecventă prezentare hematologică a GAMA și poate preceda debutul anemiei pernicioase cu câțiva ani. Acidul gastric îmbunătățește solubilitatea fierului și absorbția intestinală a acestuia prin convertirea formei ferice a fierului în forma lui feroasă, mai ușor absorbabilă. De asemenea, acidul gastric facilitează digestia peptică a proteinelor care se cuplează cu fierul. Astfel, hipo-/aclorhidria și activitatea peptică redusă din GAMA conduce la malabsorbția fierului și dezvoltarea anemiei fierodeficitare.

4. *Nivelul seric scăzut al vit. B12 (<100 pg/ml)* – activitatea peptică redusă a acidului gastric reduce eliberarea vit. B12 din proteinele alimentare. De asemenea, Ac anti-factor intrinsec blochează cuplarea cobalaminei cu factorul intrinsec. Rezultatul acestor procese este absorbția scăzută a vit. B12. Manifestările deficitului de vit. B12 includ anemia macrocitară (volumul mediu corpuscular crescut), pancitopenia, hipersegmentarea neutrofilelor și creșterea acidului metilmalonic.

5. *Titru de Ac în serul sangvin* – depistarea Ac anti-factor intrinsec și Ac anti-Ag al celulelor parietale. Ac anti-factor intrinsec are o specificitate înaltă și sensibilitate practic absentă pentru GAMA, în timp ce Ac anti-celule parietale are specificitate mică, dar o sensibilitate de aproximativ 80%. Asocierea acestor două tipuri de Ac cu un nivel crescut al gastrinei serice în repaus alimentar poate susține diagnosticul de GAMA la pacienții cu caracteristici histologice precoce/în evoluție.

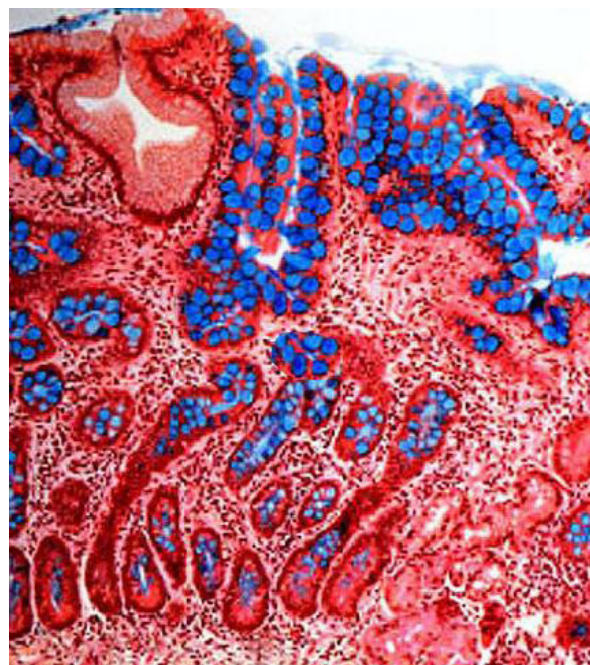
6. *Aclorhidria* – atât bazală, cât și după stimulare artificială și hipergastrinemia.

7. *Examenul endoscopic* este esențial pentru a stabili diagnosticul de gastrită atrofică.

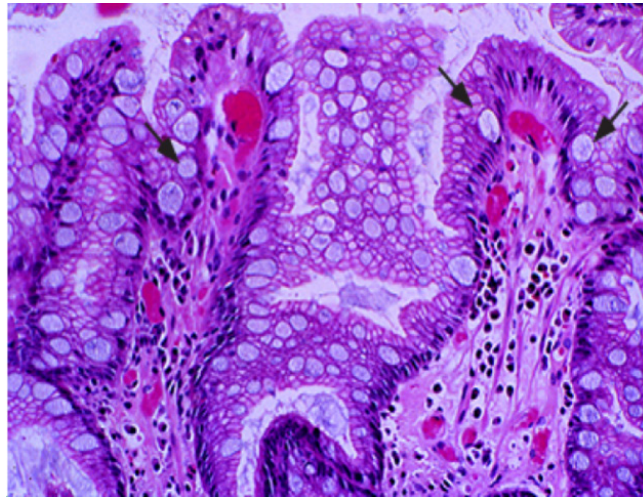
8. *Examenul histologic* – prelevarea materialului pentru biopsie este primordială pentru confirmarea diagnosticului, aprecierea topografiei și gradului de atrofie și metaplazie intestinală. La pacienții cu GAMA, metaplazia, atrofia glandulară și inflamația sunt localizate la nivelul corpului și fundului gastric. În stadiile precoce și evolutive, mucoasa oxintică este infiltrată cu limfocite și plasmocite. Distrugerea neuniformă a celulelor specializate din interiorul glandelor oxintice cu păstrarea zonelor de mucoasă relativ normală creează aspectul de pseudopolipoză. Pentru stabilirea diagnosticului de GAMA în stadiul precoce sau în curs de evoluție, este necesar ca la examenul histologic să identificăm cel puțin 2 din următoarele criterii:

- Inflamație cronică până în straturile profunde;
- Distrugerea glandelor oxintice;
- Eozinofile proeminente;
- Metaplazie intestinală/ pseudopilorică/ pancreatică;
- Pseudohipertrofia celulelor parietale. (S-a sugerat că auto-Ac împotriva pompei  $H^+/K^+$ -ATP-azei inhibă secreția de acid clorhidric și provoacă pseudohipertrofia celulei parietale prin dilatarea canaliculelor acesteia, mecanism similar efectului morfologic al inhibitorilor pompei de protoni.)

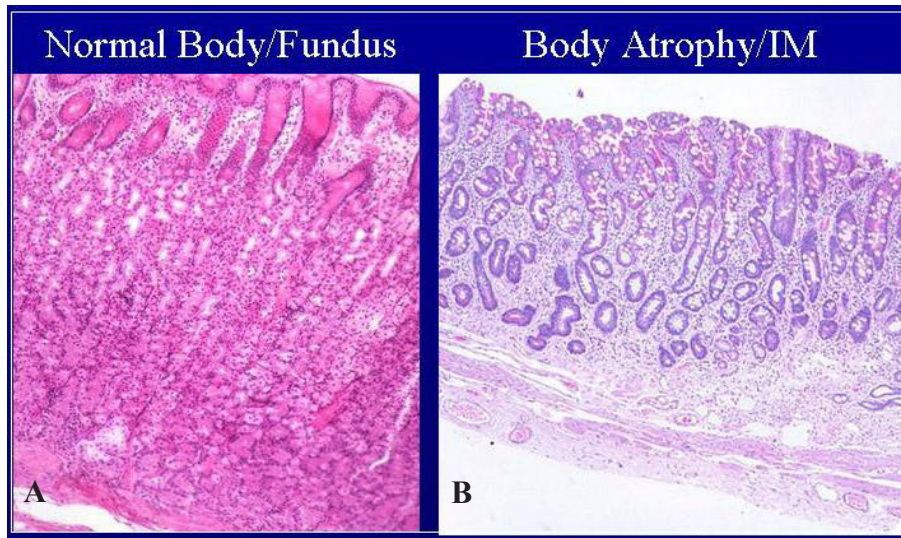
În stadiile avansate, la o examinare mai amplă a stomacului, prin endoscopie sau radiografie cu contrast se determină ștergerea sau absența completă a pliurilor gastrice la nivelul corpului și fundului gastric, iar vasele sangvine de la nivelul submucoasei se vizualizează prin mucoasa subțire și atrofică. În stadiile finale, glandele metaplastice înlocuiesc complet glandele oxintice, iar în cazuri extreme, mucoasa capătă un aspect filiform, foarte apropiat de aspectul mucoasei intestinale normale. În cazul pacienților cu anemie pernicioasă netratată, celulele pot apărea megaloblastice. Mai jos sunt prezentate câteva imagini care ilustrează cele sus-menționate.



**Fig. 14.** Gastrită cronică atrofică cu metaplazia intestinală a mucoasei gastrice (colorația Genta, 20x). Epiteliul de tip intestinal cu numeroase celule caliciforme (colorație cu albastru de Alcian) înlocuiește mucoasa gastrică și reprezintă atrofia gastrică. În lamina proprie se observă inflamație cronică ușoară. Acest model de atrofie este prezent atât în gastritele atrofice asociate *H. pylori*, cât și în gastrita autoimună (imagine preluată de pe Medscape).



**Fig. 15.** Metaplazie intestinală incompletă în gastrită cronică atrofică; prezența celulelor caliciforme metaplastice la suprafață și epitelii foveolar (indicate cu săgeți). Colorație cu hematoxilină/eozină (imagine preluată de pe Uptodate).



**Fig. 16.** Imagini histologice ale mucoasei gastrice normale (A) și în caz de atrofie gastrică (B). Colorație cu hematoxilină-eozină.

### Complicațiile

Pacienții cu GAMA au un risc crescut de a dezvolta anemia pernicioasă; polipi gastrici; adenocarcinom gastric. Identificarea pacienților cu gastrită atrofică metaplastică

(cronică) cu risc crescut pentru evoluția cancerului gastric se determină în baza sistemului de stadializare OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) prezentat în tabelul 12.

**Tabelul 12. Sistemul de stadializare OLGA**  
(Operative Link for Gastritis Assessment).

<b>Stadiul 0</b>	0 puncte (fără atrofie) în corpus și antrum
<b>Stadiul I</b>	Scor de 1 punct (atrofie ușoară) în corpul gastric cu un scor de 0 sau 1 în antrum, <b>sau</b> un scor de 0 în corpus și un scor de 1 în antrum.

<b>Stadiul II</b>	Scor de 2 puncte (atrofie moderată) sau 3 puncte (atrofie severă) în corpus cu un scor de 0 în antrum, <b>sau</b> un scor de 2 în corpus și scor de 1 în antrum, <b>sau</b> un scor de 0 sau 1 în corpus cu un scor de 2 în antrum.
<b>Stadiul III</b>	Scor de 3 în corpus cu un scor de 1 în antrum, <b>sau</b> un scor de 2 în corpus și 2 în antrum, <b>sau</b> un scor de 0 sau 1 în corpus cu un scor de 3 în antrum.
<b>Stadiul IV</b>	Scor de 3 în corpus și antrum, <b>sau</b> scor de 3 în corpus și 2 în antrum, <b>sau</b> scor de 2 în corpus și 3 în antrum.

Notă: după *Original table modified for this publication*. From: Rugge M, Correa P, DiMario F, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40:650. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

### Tratamentul

Odată diagnosticată gastrita atrofică metaplastică autoimună, tratamentul este direcționat spre a corecta complicațiile acesteia și a inversa procesul atrofice. La pacienții care au dezvoltat anemie fierodeficientă sau pernicioasă, se face corecția acestora prin administrarea preparatelor de fier sau terapie de înlocuire cu vit. B12.

### Gastrita cronică tip B asociată cu infecția *Helicobacter pylori*

**Definiție.** Gastrita cronică asociată cu *Helicobacter pylori* (gastrita tip B) reprezintă inflamația cronică a mucoasei gastrice, determinată de persistența *H. pylori*.

#### Epidemiologie

Se estimează că 50% din populația globului este infectată cu *H. pylori* și, prin urmare, gastrita cronică asociată cu infecția *H. pylori* este extrem de frecventă, constituind aproximativ 85% din structura gastritelor în populația pediatrică. Incidența acesteia în rândul copiilor crește odată cu vârsta, astfel, la grupul de copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 9 ani constituie 20%, 10-14 ani – 40% și 15-18 ani – 52-70%. Infecția cu *H. pylori* este foarte răspândită în Asia și în țările în curs de dezvoltare, iar gastrita atrofică multifocală este mai răspândită în aceste zone ale lumii.

#### Patogenie

*H. pylori* este un bacil gram-negativ spiralat, flagelat, cu tropism față de celulele epiteliale ale mucoasei gastrice. Odată pătruns la nivelul mucoasei stomacului, datorită lipopolizaharidelor de pe membrana externă, acesta penetrează stratul de mucus și se fixează de celulele epiteliale prin adeziune, unde își formează nișe, protejându-se astfel de mișcările peristaltice și aciditatea stomacului. Interacțiunea *H. pylori* cu mucoasa de suprafață are ca rezultat eliberarea de IL-8, ceea ce duce la recrutarea de PMN la nivelul laminei proprii și epitelului gastric și inițierea întregului proces inflamator. Are loc activarea a numeroși factori de transcripție precum NF- $\kappa$ B, AP-1 și CREB-1, care, la rândul lor, induc eliberarea suplimentară de citochine proinflamatorii, în special factorul

de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) și un șir de interleukine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 și IL-18), care sporesc intensitatea procesului inflamator la nivel local. De asemenea, crește nivelul de leucotriene, îndeosebi cel al leucotrienei B4, care are acțiune citotoxică asupra epitelului gastric. Toate aceste modificări inflamatorii determină modificări funcționale ale stomacului. În cazul gastritei atrofice multifocale (procesul inflamator este localizat la nivelul corpului, fundului și antrului gastric) este dereglată activitatea celulelor parietale cu reducerea secreției de acid clorhidric, iar persistența procesului conduce la aplazia celulelor parietale și hipoclorhidrie permanentă. În timpul procesului de atrofie a mucoasei gastrice, unele unități glandulare dezvoltă un epiteliu de tip intestinal, în timp ce altele sunt înlocuite cu țesut fibros, rezultând o lamina proprie extinsă, iar atunci când gastrita atrofică este complet stabilită, de-a lungul mucoasei gastrice apar o mulțime de focare cu metaplazie intestinală. Hipoclorhidria sau aclorhidria conduc la creșterea nivelului de gastrină serică, astfel crescând riscul pentru dezvoltarea tumorilor neuroendocrine.

În cazul inflamației la nivelul antrului piloric sunt afectate celulele G-secretoare de gastrină și celulele D-secretoare de somatostatina, astfel fiind alterată interacțiunea dintre secreția de gastrină și somatostatina. Persoanele cu ulcere peptice dezvoltă de obicei acest tip de gastrită, funcția secretorie a stomacului fiind normală sau mărită. Evoluția infecției cu *H. pylori* spre gastrită atrofică multifocală sau spre gastrită antrala nonatrofică poate fi influențată de factorii de susceptibilitate genetică și factori de mediu care modulează interacțiunea gazdă-celulă bacteriană sau tulpinile bacteriene.

#### Semne și simptome

În gastrita metaplastică atrofică *H. pylori* determinată, simptomatologia la copil este foarte complexă și dependentă de localizarea procesului. În cazul localizării piloro-antrale, clinica este asemănătoare cu cea din boala ulceroasă. Principalele manifestări clinice sunt reprezentate de *sindromul algic* (durerea abdominală este în general difuză, uneori

cu localizare în regiunea epigastrică sau periombilicală, bolnavii acuză dureri de diferită intensitate care apar până la masă sau la 2 ore după masă, acestea pot fi nocturne și sunt cupate prin alimentație), *sindromul dispeptic* (grețuri, vome alimentare, preponderent matinală și care aduc ușurare copilului, pirozis, senzație de plenitudine postprandială, sațietate precoce, eructații, balonări) și sindrom asteno-vegetativ (astenție fizică și psihoemoțională, nervozitate, iritabilitate, cefalee). La examenul obiectiv apreciem tegumentele palide, limba cu depuneri saburale alb-gălbui. La palparea abdomenului se determină durere în regiunea epigastrală și zona piloroduodenală.

**Diagnosticul** se efectuează în baza:

1. Anamnezei.
2. Examenului clinic.
3. Investigațiilor de laborator (hemoleucograma, analiza generală a urinei, coprograma, analiza maselor fecale pentru sânge ocult);
4. Examinărilor instrumentale (examenul endoscopic, examenul histologic, ultrasonografia organelor interne).
5. Metodelor funcționale de examinare a stomacului.
6. Examenului radiologic.

#### Examene de laborator și instrumentale

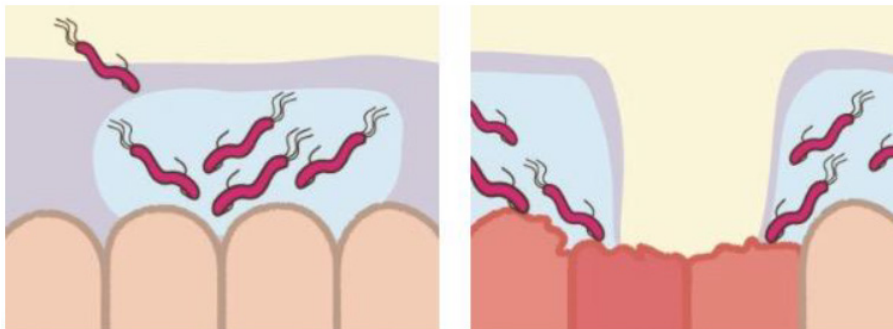
##### Investigațiile de laborator:

- Hemoleucograma – poate identifica anemia fierodeficientă sau posthemoragică, modificări din cadrul sindromului inflamator;
- Analiza generală a urinei – de obicei, fără modificări patologice; este necesară pentru diagnosticul diferențial;

- Analiza biochimică a sângelui – cu scopul excluderii altor patologii ale tractului digestiv;
- Coprograma – preponderent pentru orientare diagnostică și excluderea sau includerea altor diagnostice, creatoreea relevă funcția proteolitică diminuată sau absentă a sucului gastric;
- Analiza maselor fecale pentru sânge ocult – ajută la identificarea hemoragiei gastrice sau de la alt nivel al tractului digestiv.

##### Examinările instrumentale:

- *Examenul endoscopic* determină hiperemia în focar sau difuză a mucoasei stomacale, edemul, hipertrofia pliurilor. Mucoasa stomacală palidă, roz-albicioasă, uneori albăstruie, suprafața subțiată, asemănându-se cu limba atrofică, pliurile slab pronunțate sunt tipice pentru un proces atrofice. Caracterul schimbărilor endoscopice poate fi diferit: superficial, hiperplazic, eroziv, cu edem și hiperemie pronunțate, al căror grad poate fi constatat numai la examenul histologic.
- *Examenul histologic* face posibilă o evaluare fiabilă a gradului procesului inflamator și a fenomenelor distrofice și disregeneratorii ale mucoasei gastrice și duodenale, precum și identificarea formelor vegetative sau cocice ale *H. pylori*. În gastrita asociată infecției cu *H. pylori* microorganismele se localizează în stratul mucos și se acumulează în grupuri la polul apical al celulelor care formează epiteliul de suprafață, ocazional în porțiunile inferioare ale foveolelor și rareori în zonele mai profunde.



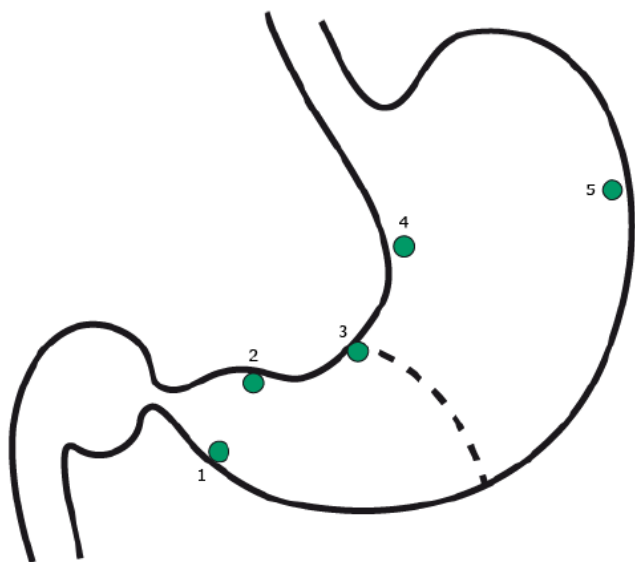
**Fig. 17.** *H. pylori* este ascuns sub nivelul mucoasei (stânga). Ocazional infecția dăunează mucoasa gastrică, producând eroziuni (gastrită) sau ulcere (dreapta).

Histologic, gastrita cronică asociată infecției cu *H. pylori* prezintă câteva particularități:

- Infiltrarea mucoasei cu PMN, apoi predominant cu plasmocite și limfocite;
- Afectarea criptelor gastrice (criptită sau abces criptic);
- Prezența agregatelor limfoide (foliculi limfoizi);
- Reducerea mucusului;

- Atrofie glandulară.

Pentru o precizie mai bună a diagnosticului se recomandă de colectat de la 2 până la 6 biopsii din stratul mucos al stomacului și duodenului (figura 18).



**Fig. 18.** Protocolul pentru biopsia gastrică: 1. Antrumul, curbura mare, cu 3-5 cm mai sus de pilor; 2. Antrumul, curbura mică, cu 3-5 cm mai sus de pilor; 3. Incizura angulară; 4. Corpusul gastric, curbura mică; 5. Corpusul gastric, curbura mare.

**Metodele funcționale:** Funcția secretorie a stomacului se determină prin mai multe metode:

- **pH-metria intragastrală.** Valorile normale ale pH-ului în secretul bazal în corpus – 1,5-2,0; în antrum – 6,0-8,0; în secretul stimulat în corpus 1,2-2,0; în antrum – 5,0-8,0.

- **Reogastrografia** permite determinarea cu ajutorul unei sonde speciale a rezistenței țesuturilor în mai multe puncte ale stomacului și esofagului. Rezistența este invers proporțională cu funcția clorhidrică a stomacului.

- **Determinarea nivelului de pepsinogen în sânge și urină.** Pepsinogenul plasmei în limitele normale – 70-100 pmol/l, excreția uropepsinogenului în 24 de ore în limitele normale – 0,3-0,8 mg; activitatea proteolitică a uropepsinogenului este 0,2-0,07 unități.

**Funcția motorie** se apreciază în timpul FGDS (refluxuri).

**Examenul radiologic baritat** nu se practică în ultimii ani, dar este bine-venit în aprecierea funcției evacuatorii și în diagnosticul diferențial cu maladii precum stenoza pilorului, tumori.

**Diagnosticul infecției cu Hp.** Se cunosc 2 grupe de metode de diagnostic:

1. Invazive (necesită biopsie):
  - histologice (sunt menționate mai sus);
  - bacterioscopice (sunt menționate mai sus);

- bacteriologice (permit efectuarea antibiogrammei; au o specificitate de 95-100% și o sensibilitate de 70-80%);
- biochimice (testul rapid al ureazei, practicat pe fragmentele de biopsie prelevate în timpul endoscopiei).

2. Neinvazive:

- serologic (tehnica ELISA) – răspunsul sistemic la infecția cu *H. pylori* constă în apariția inițială de Ac de tip IgM și ulterior de tip IgA și IgG;
- testul respirator (cu uree marcată cu  $^{13}\text{C}$ ; administrarea de uree marcată determină formarea de  $\text{CO}_2$  marcat care se detectează în aerul expirat);
- detectarea Ag *H. pylori* în scaun prin EIA (ELISA sandwich) – o metodă extrem de utilă atât în diagnosticul pretratament, cât și în cel posttratament. Are o specificitate de 99% și o sensibilitate de 98%;
- reacția de polimerizare în lanț.

Luând în considerare sensibilitatea și specificitatea incompletă a testelor utilizate, pentru certitudinea diagnosticului, este recomandat să se utilizeze o combinație de cel puțin 2 metode de cercetare.

**Diagnosticul diferențial.** Gastrita și gastroduodenita cronică se diferențiază cu pancreatita cronică, boala ulceroasă, gastropatiile hipertrofice, boala de reflux gastroesofagian, dereglările funcționale ale stomacului (DFS) și alte patologii ale tractului hepatobiliar. Dereglările funcționale ale stomacului sunt dereglări motorii și secretorii ale stomacului, ce decurg cu manifestări gastrice dispeptice în lipsa schimbărilor morfologice în mucoasa stomacală. Diagnosticul se stabilește la examenul endoscopic.

**Boala ulceroasă** reprezintă o afecțiune cronică recidivantă caracterizată prin apariția defectului ulceros la nivelul gastroduodenal, însoțit de dereglări funcționale secretorii, motorii și de absorbție ale mucoasei stomacale sau/și duodenale. Diagnosticul se stabilește la examenul endoscopic.

**Gastropatiile hipertrofice** reprezintă condiții în care se produce îngroșarea pliurilor corpului și ale fundului gastric drept consecință a creșterii numărului de celule epiteliale ale stratului epitelial. Gastropatiile hipertrofice includ boala Menetrie, sindromul Zollinger-Ellison și gastropatii hiperplastice mixte.

**Sindromul Zollinger-Elison** reprezintă o entitate nozologică rară, caracterizată prin secreția exagerată de acid clorhidric, gastropatie hipertrofică (hipertrofia mucoasei oxintice), ulcere peptice duodenale refractare la terapia convențională și prezența gastrinomului. Gastrinomul este o tumoare neuroendocrină localizată de obicei în peretele duodenului (aproximativ în 50% din cazuri) sau pancreasului. În aproximativ 85% din cazuri gastrinoamele sunt localizate la nivelul triunghiului gastrinomului, delimitat superior de confluența

ductului cistic și ductului biliar comun, inferior de segmentele 2 și 3 ale duodenului și medial de capul și corpul pancreasului. Se consideră că gastrinomul este o tumoră a celulelor G pancreatice (insulocite acidofile), păstrate din perioada dezvoltării embrionare. Clinic se manifestă prin durere de intensitate severă. Durerea este cauzată de prezența ulcerelor peptice multiple, de dimensiuni mai mari de 2 cm, localizate la nivelul TGI superior (în 90-95% din cazuri). Al doilea cel mai frecvent simptom este diareea (la aproximativ 50-60% din pacienți). Diareea este determinată de micșorarea absorbției de Na și apă, insolubilitatea acizilor biliari și inactivarea enzimelor pancreatice, ceea ce duce la stări de malabsorbție (steatoree). Diagnosticul se stabilește din contextul manifestărilor clinice, nivelul crescut al gastrinei serice în post alimentar și după stimulare, în baza examenului endoscopic, depistarea formațiunii tumorale prin ultrasonografie transabdominală, rezonanță magnetică nucleară și tomografie computerizată (în cazul tumorilor mai mari de 2 cm). Pentru tumorile mai mici de 2 cm ne pot fi de ajutor investigațiile nucleare cu scintigrafia receptorilor somatostatini (scanarea cu ocreotid).

*Boala Menetrie* este o maladie foarte rară, în special în rândurile copiilor, cunoscută și ca gastrita hipertrofică gigantică, adenomatoza difuză sau gastropatia cu pierderea de proteine. Etiopatogenia bolii rămâne încă necunoscută, studii experimentale au indicat un nivel crescut al factorilor de creștere, iar unii autori sugerează asocierea unei infecții cu citomegalovirus și debutul acestei maladii. Morfologic se caracterizează prin creșterea enormă în înălțime (3-4 cm) și grosime (1,5 cm) a pliurilor mucoasei gastrice, mucoasa stomacului căpătând un aspect de „placentă”, „pavaj pietruit”, „sac cu viermi”. Îngroșarea mucoasei gastrice are loc pe seama hiperplaziei masive a celulelor laminei propria, a glandelor fundice cu creșterea proporției de celule mucosecrete concomitent cu scăderea celulelor parietale și principale. De asemenea, este caracteristică apariția de chisturi și/sau adenoame la nivelul mucoasei gastrice și edem marcat al submucoasei. Clinic, afecțiunea se manifestă cu sindrom dispeptic cu dureri pseudoulceroase, grețuri, vome, alteori, pe prim-plan situându-se episoade repetate de hemoragie digestivă superioară, deseori sub formă de melenă și mai rar prin hematemeză. În legătură cu dezvoltarea hipoproteinemiei exudative secundare gastropatiei are loc pierderea masivă de proteine plasmatică, apariția edemelor, ascită, pierdere ponderală masivă în timp rapid. Diagnosticul se stabilește în baza examenului endoscopic cu biopsia țintită și examenul morfologic al acesteia.

*Pancreatita cronică*, spre deosebire de gastrita cronică și gastroduodenita cronică, se caracterizează prin creșterea enzimelor pancreatice (amilaza, lipaza și tripsina) în serul sanguin și urină (diastaza urinei) și simptome de afectare a funcției

exocrine a pancreasului (steatoree, creatoree). Examenul ecografic poate indica o creștere a dimensiunilor pancreasului, vizualizarea slabă a conturilor acestuia și modificarea ecogenității tesutului.

**Tratamentul gastroduodenitei** este complex și adaptat:

- etiologiei;
- schimbărilor morfologice;
- funcției secretorii;
- funcției motorii.

**Tratamentul nemedicamentos**

*Dieta.* Regimul alimentar normocaloric menajant din punct de vedere mecanic, termic și chimic, sub aspect echilibrat funcțional, vitaminizat și fragmentat (5-6 prize/zi). În caz de acutizare a gastritei cronice cu hipersecreție, în primele 2-3 zile, se recomandă de exclus alimentele care irită mucoasa gastrică (bulioane concentrate, marinade, afumături, condimente sărate și picante, carne și pește grase, pâine albă proaspătă și produse de patiserie și cofetărie), fiind permise supe mucilaginoase pe bază de cereale; legume fierte sub formă de pireuri sau budinci, cereale cu unt, lapte, pește fiert din soiurile cu conținut scăzut de grăsimi (cod, biban, știucă); carne de pui fiartă fără piele; ulei de floarea soarelui; lapte acru, brânză proaspătă de casă, cu conținut scăzut de grăsimi; ouă fierte moi sau sub formă de omlete pregătite la aburi; compoturi și jeleuri din fructe de pădure; supe pe bază de bulion de carne, salate, sucuri, chefir. În caz de gastrită cronică cu secreție acidă scăzută se recomandă ape minerale calde (25-30°C), cu mineralizare înaltă (5-10 G/l) cu 15-20 min. înainte de masă; apa se bea cu înghițituri mici începând cu ¼-1/2 din pahar, de 2-3 ori pe zi timp de 20-30 de zile.

**Tratamentul medicamentos** include:

**Corecția dereglărilor secretorii:**

1. Antiacide (Almagel, Maalox, Gastal);
2. H<sub>2</sub> histaminolitice (Ranitidin, Famotidin, Nizatidin);
3. Blocanții H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATP-azei (Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol).

**Eradicarea Hp** (absența bacteriei timp de o lună de la întreruperea tratamentului):

a) *Schema triplă* – Inhibitor al pompei protonice + amoxicilină + metronidazol sau preparate de bismut (De-nol); Durata curei – 10-14 zile, cu administrarea preparatelor de 2 ori în zi. Se recomandă în gastroduodenitele cu secreție normală; sau

b) *Schema cvadruplă* – inhibitor al pompei de protoni + claritromicină sau roxitromicină + metronidazol + preparate de bismut (De-nol). Durata curei de tratament – 10-14 zile, administrarea preparatelor de 2 ori în zi.

**Corecția dereglărilor motorii:** se indică spasmolitice miotrope (Drotaverin, Papaverin).

*Ameliorarea proceselor metabolice în mucoasa stomacală:* se indică vitamine A, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acid folic, membranostabilizante, biostimulatori. Cura de tratament – 1 lună.

*Normalizarea statutului neuro-vegetativ:* se indică terapia sedativă.

**Dispensarizarea.** Copiii cu GC se iau la evidență pe parcursul a 5 ani. În primul an se examinează de 3 ori, al doilea an – de 2 ori. Metoda de bază a controlului dinamic rămâne FGDS și determinarea Hp. Ca tratament antirecidivant se

folosește terapia antihelicobacter, biostimulatori, polivitamine, tratament sanatorial.

**Prognosticul.** În caz de eradicare Hp este posibilă însă-nătoșirea. Persistența Hp duce la progresare cu posibilitatea dezvoltării bolii ulceroase.

**Profilaxia.** Profilaxia infecției cu Hp prin respectarea regulilor elementare de igienă, mai ales în spital, transmiterea făcându-se pe cale orală.

**Tabelul 13. Diagnosticul diferențial al gastritelor cronice A și B.**

Criteriile diferențial-diagnostice	Gastrita cronică A	Gastrita cronică B
Localizarea	Fund, corp	Regiunea antrală
Inflamația	Moderată	Pronunțată
Atrofia	Apare inițial în regiunea corpului	Apare treptat în regiunea antrală
Hp	-	+
Anticorpi către celulele parietale	+	-
Secreția stomacală	Micșorată	Normală sau mărită
Gastrinemia	Mărită	Normală sau puțin mărită

### Gastrita tip C (chimică).

**Definiție.** *Gastrita cronică de tip C* (chimică, reactivă, toxică), cunoscută și ca *gastropatia chimică*, reprezintă o entitate nozologică fără modificări hiperplastice și/sau inflamatorii la nivelul mucoasei gastrice cauzate de leziuni chimice.

### Epidemiologie

Gastrita chimică constituie circa 10-15% din structura gastritelor la copii.

### Etiopatogenie

Gastrita chimică se dezvoltă ca o consecință a acțiunii îndelungate a unor preparate medicamentoase (antibiotice, citostatice, corticosteroizi, AINS) sau/și ca o consecință a refluxului duodeno-gastral. Dezvoltarea gastritei chimice pe fundal de reflux duodeno-gastral este condiționată de 2 mecanisme: 1) acțiunea directă a acizilor biliari asupra mucoasei gastrice, care deteriorează integritatea stratului protector de mucus și 2) prin intermediul lizolecitinei, rezultată din interacțiunea Fosfolipazei A cu acidul clorhidric, care are un efect citotoxic asupra epiteliului gastric. Gastrita chimică postmedicamentoasă se dezvoltă ca o consecință a efectului iritant local al substanțelor medicamentoase, care pot deteriora integritatea mucoasei gastrice, precum și a modificărilor care intervin la nivelul metabolismului acidului arahidonic cu acumularea de radicali liberi și leucotriene B la nivelul mucoasei gastrice, în consecință producându-se dereglarea

microcirculației mucoasei gastrice cu dezvoltarea ischemiei focale și posibil formarea de microeroziuni. De cele mai multe ori, există o combinație a mai multor factori etiologici, motiv pentru care pot exista mai multe variante patogenetice ale gastritelor cronice.

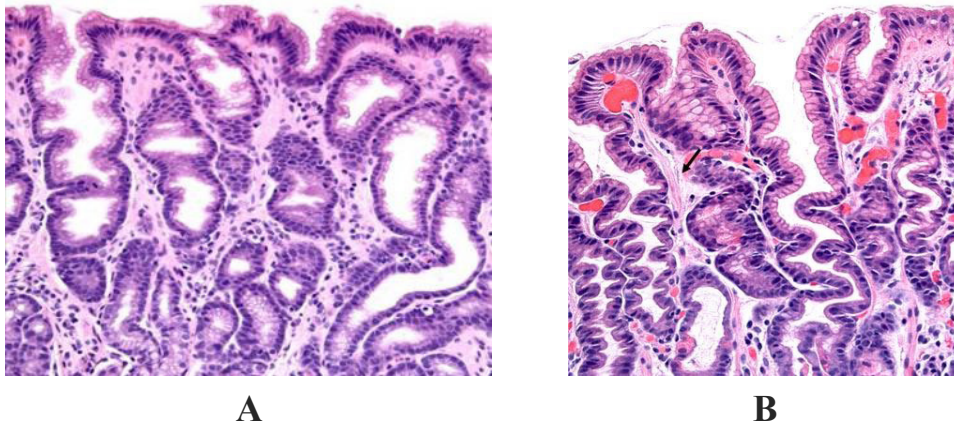
### Semne și simptome

Aproape 40% din GC decurg latent asimptomatic, fapt ce se explică prin lipsa terminațiilor nervoase în mucoasa stomacală și apariția simptomelor datorită dereglărilor motorii (spasme, refluxuri). În cazul prezenței sindromului algic și/sau dispeptic, acestea sunt similare celor din celelalte forme de gastrite, doar că se pot asocia senzația de amar în gură și vomele cu conținut biliar.

### Examene de laborator și instrumentale

Diagnosticul se stabilește în baza rezultatelor examenului endoscopic, histologic și pH-metriei sucului gastric. FEGDS se determină o concentrație crescută a acizilor biliari în sucul gastric și un pH crescut al acestuia. Tabloul histologic se caracterizează prin hiperplazie foveolară cu edem, hiperplazia musculaturii netede și congestia capilarelor superficiale ale laminei propria în absența inflamației semnificative (figura 19).





**Fig. 19.** Imagine histologică a mucoasei gastrice cu modificări reactive ușoare la nivelul regiunii antrale (A) și moderate (B). Săgeata indică fibrele musculare netede ale laminei propria (imagini preluate de pe Medscape; mărire originală 200 x).

### Tratamentul

– *Tratamentul nemedicamentos* constă în regim alimentar menajant din punct de vedere chimic, termic și mecanic, cu mese fracționate de 4-5 ori în zi și excluderea produselor care stimulează secreția gastrică sau scad tonusul sfincterului piloric. În cazul gastritei chimice postmedicamentoase se recomandă întreruperea temporară, în măsura posibilității a tratamentului administrat până la stabilirea diagnosticului.

– *Tratamentul medicamentos* constă în administrarea de antiacide (pe bază de hidroxid de Al și hidroxid de Mg) la copii mai mari de 12 ani, la cei mai mici de această vârstă siguranța și eficacitatea nu au fost verificate încă, antisecretoarii (inhibitorii pompei de protoni sau blocanții H2 receptorilor), citoprotectoare (prostaglandine precum Mizoprostolul), citoprotectori indirecti (Biogastron, Carbenoxolon) și prokinetice timp de 7-14 zile.

**Tabelul 14. Caracteristica gastroduodenitelor cronice (Sydney, 1990).**

Forma GDC	Etiologia	Localizarea	Endoscopia	Histologia	Secreția	Perioada
Acută Cronică Alte tipuri Granulomatoasă Eozinofilă Limfocitară Hipertrofică	Hp(-) Hp(+) Autoimună Reactivă Idiopatică	Antral Fundal Pangastrită Duodenită  Androduodenită Gastroduodenită	Superficial Eroziv Atrofic  Hiperplastic	Inflamație Atrofie Metaplazie intestinală	Normală Mărită Micșorată	Acutizare Remisie incompletă Remisie

## II. Duodenitele (K29.8)

**Definiție.** Duodenita reprezintă inflamația mucoasei duodenului.

**Etiologie.** Duodenitele pot fi întâlnite în:

1. Inflamația primară a mucoasei duodenale, aparent fără o cauză, care este cunoscută sub denumirea de duodenită nespecifică, gastroduodenită, duodenită peptică, duodenită cronică. În prezent, duodenita primară este atribuită Hp care

se dezvoltă în insulele de metaplazie gastrică din bulbul duodenal și provoacă inflamația mucoasei.

2. Inflamația de acompaniament în gastrita și ulcerul duodenal.

3. Duodenitele secundare unor infecții: TBC, parazitozele (giardia, anchilostomul), virusuri (rotavirusuri, citomegalic) sau unele entități cunoscute ca boala celiacă, boala Crohn, pancreatita acută, angiocolitele etc.

Codificarea duodenitelor cronice, conform Clasificatorului Internațional al Maladiilor versiunea a 11-a (CIM-XI), se codifică cu codul DA51 și este reprezentată în tabelul 15.

**Tabelul 15. Clasificarea duodenitelor**

conform Clasificatorului Internațional al Maladiilor – XI.

Codul bolii	Diagnosticul
DA51	Duodenită
DA51.1	Duodenită eozinofilă
DA51.2	Duodenită limfocitară
DA51.3	Duodenită alergică
DA51.4	Duodenita de etiologie necunoscută cu caracteristici endoscopice sau patologice specifice
DA51.5	Duodenită din cauze externe
DA51.6	Duodenită infecțioasă
DA51.Y	Altă duodenită specificată
DA51.Z	Duodenită nespecificată

#### Semne și simptome

Duodenitele complet asimptomatice sunt rare. Cel mai des se prezintă cu sindrom algic. Durerea are toate caracterele celei din ulcer, cu ritmicitate, localizare, condiții de apariție, periodicitate, ameliorare la ingestie de alimente.

#### Examen de laborator și instrumentale

Diagnosticul se face endoscopic și biptic. Endoscopic sunt vizibile congestia, eroziunile, peteșiile, iar biptic sunt probate inflamația mucoasei duodenale și tipul acesteia. De regulă, în duodenitele primare este prezentă și inflamația antrală, iar Hp este pozitiv.

**Tratamentul** duodenitelor primare este același ca și al gastritei cronice. Durerile cedează la antacide sau inhibitori ai secreției acide. Tratamentul *Helicobacter pylori* ar trebui să ducă la dispariția simptomelor și ameliorarea histologică.

**Prognostic** este favorabil.

## BOALA ULCEROASĂ A STOMACULUI ȘI DUODENULUI LA COPII

**Definiție.** Termenul de boală ulceroasă circumscrie ansamblul nosologic al patologiei ulceroase peptice

gastrointestinale (simptomatice sau asimptomatice) și complicațiile acesteia.

Noțiunea de ulcer peptic reunește totalitatea leziunilor caracterizate de un defect de structură exprimat printr-o pierdere de substanță de la nivelul mucoasei gastrice, duodenale, esofagiene, intestinale sau anastomozelor gastrointestinale, cu infiltrate celulare inflamatorii și necroze de coagulare, depășind în profunzime *muscularis mucosae*, cu potențial perforativ-penetrant. Ulcerul gastric (UG) și ulcerul duodenal (UD) sunt afecțiuni cu etiologie complexă, legate de tulburarea homeostaziei locale gastroduodenale, având ca leziune comună ulcerarea, rezultată din autodigestia clorhidropeptică a mucoasei gastrice sau duodenale în punctele de rezistență minimă. Ulcerul gastric și duodenal pot apărea la orice vârstă.

#### Epidemiologie

Incidența bolii ulceroase la copii este mai mică decât la adulți, variind de la 2% la 8%. Incidența ulcerelor hemoragice, la fel, este mai mică în populația pediatrică și se estimează a fi între 0.5 și 4.4 la 100 000 populație. Această rată crește odată cu utilizarea AINS, corticosteroizilor și medicației imunosupresive. Prevalența este similară la ambele sexe, cu creșterea incidenței după vârsta de 7-10 ani.

#### Etiopatogeneza

Patogeneza ulcerului peptic este complexă și multifactorială fundamentată. În prezent, ulcerul peptic este acceptat a fi expresia dezechilibrului periodic dintre factorii de agresiune (pH-ul acid, indicele termic și osmolaritatea bolului alimentar, substanțele cu acțiune citotoxică, sărurile biliare, compușii bacterieni cu potențial inflamator local și sistemic) și cei de protecție (stratul de mucus, bicarbonatul, joncțiunile intercelulare, regenerarea celulară și fluxul sangvin bogat al mucoasei).

La vârsta de 3-4 ani, secreția de acid gastric se apropie de valorile adulților. Inițial, acidul este secretat de către celulele oxintice și are un pH de aproximativ 0.8, în timp ce pH-ul conținutului stomacal este de 1-2. Secretagogii care stimulează producția de acid gastric includ acetilcolina, eliberată de nervul vag, histamina, secretată de celule enterocromafine, gastrina, eliberată de celulele G antrale. Secreția excesivă de acid este asociată cu hipersecreția celulelor G antrale și creșterea tonusului vagal. Mediatorii care micșorează secreția de acid gastric și îmbunătățesc producția de mucină și bicarbonat includ prostaglandinele de tip E (PGE2).

Mucoasa gastroduodenală, care servește ca barieră de protecție împotriva factorilor de agresivitate, este organizată în 3 nivele:

– **Nivelul superficial** – reprezentat de stratul de mucus compus din mucina secretată de către celulele foveolare de suprafață ca răspuns la acțiunea prostaglandinelor; are pH

alcalin datorită secreției de bicarbonat de către celulele epiteliale de la nivelul subiacent și este bogat în imunoglobuline și lactoferină. Este impermeabil pentru pepsină și acidul gastric.

– **Nivelul intermediar** – reprezentat de celulele epiteliale și joncțiunile dintre acestea. În cazul lezării nivelului superficial, acesta intervine prin 2 mecanisme adiționale: 1) prin eliminarea ionilor de  $H^+$  în exces cu ajutorul pompelor de protoni situate pe membrana bazolaterală a celulelor epiteliale; și 2) prin mecanismul de restituire, celulele întregre migrează către regiunea lezată, acoperind defectul.

– **Nivelul profund** - reprezentat de rețeaua vasculară mucoasă, care participă la neutralizarea acidului difuzat prin mucoasa lezată și la eliberarea de bicarbonat pentru celulele epiteliale de suprafață.

La oamenii sănătoși există un echilibru fiziologic dintre secreția acidului gastric și apărarea mucoasei gastroduodenale dependenți de factorii de agresiune (tabelul 16). Conținutul gastric acid, care în mod normal este necesar proceselor de digestie, devine coroziv atunci când fie crește producția acestuia, fie este afectată integritatea barierei protectoare.

**Tabelul 16. Factori de agresiune și de apărare a mucoasei gastrice.**

Factori de protecție	Factori de agresivitate
Secreția mucusului gastric	Acidul clorhidric
Secreția bicarbonaților	Pepsina
Vascularizația mucoasei	Refluxul duodenogastral
Procesele de restabilire în celule	Sindromul de adaptare meteatropă
Prostaglandinele	Infecțios
Gastrina	Ereditar
	Gastrina

În mecanismul dezvoltării ulcerului duodenal rolul principal în rândul factorilor de agresiune îl ocupă acidul clorhidric și pepsina. Producția de HCl și pepsină la copii cu boala ulceroasă a duodenului este de 2 ori mai mare decât la cei sănătoși.

#### **Etiologia**

Boala ulceroasă este o afecțiune plurifactorială. Cele mai comune cauze sunt reprezentate de către infecția cu *Helicobacter pylori*, utilizarea AINS, ulcerul de stres. Cauzele mai puțin comune includ ingestia de substanțe corozive, stări hipersecretorii (sindromul Zollinger-Ellison), mastocitoza sistemică, insuficiența renală cronică, boala inflamatorie intestinală și hiperparatiroidismul.

**Infecțiile.** Cea mai frecventă cauză bacteriană a bolii ulceroase este reprezentată de infecția cu *Helicobacter pylori* și mai rar întâlnită este boala ulceroasă asociată cu infecția virală (Cytomegalovirus, virusul Ebstein-Barr), fungi (*Candida albicans*, histoplasmosis și *Cryptosporidium*) sau paraziți (*Giardia lamblia*, ascaris).

**Infecția cu *Helicobacter pylori*.** Mai mult de jumătate din populația globului este infectată cu *H. pylori*. În țările dezvoltate, mai puțin de 10% dintre copii mai mici de 12 ani sunt infectați cu acest bacil, iar seropozitivitatea crește odată cu vârsta, cu o rată de 0,3-1% pe an. *Helicobacter pylori* este

un bacil Gram-negativ, spiralat, flagelat (4-7 flageli), foarte motil, microaerofilic, producător de urează, citotoxină vacuolantă, catalază și lipopolizaharidă. Are habitat natural în mucoasa gastrică, predominant antrală, dar și la nivelul plăcii dentare. Este un germene extracelular, ce supraviețuiește în mediul gastric, la nivelul interfeței dintre mucus și celulele epiteliale gastrice. Caracteristicile adaptative importante care sporesc adaptabilitatea bacilului în mediul acid includ forma și motilitatea acestuia, necesarul redus de oxigen, moleculele de adeziune cu tropism pentru celulele epiteliale gastrice și producția de urează. Ureaza bacteriană transformă ureea în amoniu și bicarbonat, astfel neutralizând aciditatea gastrică. Citotoxina vacuolantă induce o secreție sporită de citokine inflamatorii. Catalaza împiedică formarea metaboliților reactivi ai oxigenului din peroxidul de hidrogen.

Lipopolizaharida induce o activare mai lentă a cascadei complementului, posedă și o asemănare cu antigenul structural Lewis al grupului sangvin, iar această mimicrie induce un răspuns imunoinflamator mai slab al organismului-gazdă, astfel conferindu-i continuitatea existenței în mediul gastric nefavorabil. Însă cel mai important factor de virulență al *H. pylori* este incriminat a fi antigenul asociat citotoxinei (CagA). Translocarea proteinei CagA în celulele epiteliale gastrice induce rearanjarea citoscheletului celulei gazdă și

perturbă controlul ciclului celular. Mai mult decât atât, tulpinile CagA pozitive sunt cunoscute prin faptul că sunt capabile să inducă expresia unei enzime de editare a ADN-ului, ceea ce duce la acumularea de mutații în supresorul tumoral p53. Având în vedere cele menționate, o persoană infectată cu *H. pylori* CagA pozitiv are un risc considerabil mai mare de a dezvolta ulcer peptic și cancer gastric comparativ cu o persoană infectată cu tulpini CagA negative.

Evoluția de la inflamație spre malignitate a infecției cu *H. pylori* este foarte controversată și descrisă în mai multe studii. Unul din modelele studiate descrie progresia treptată a infecției cu *H. pylori* începând cu hipoclorhidrie, gastrită cronică, gastrită atrofică, metaplazie intestinală și cancer gastric.

### Semne și simptome

Majoritatea copiilor infectați cu *H. pylori* sunt asimptomatici, gastrita antrală fiind cea mai frecventă manifestare la aceștia. Un studiu pediatric retrospectiv a relevat o prevalență semnificativ mai mare a esofagitei de reflux la copiii infectați cu *H. pylori*. De asemenea, unele studii relatează relația dintre falimentul creșterii la copii și infecția cu *H. pylori*. Acestea sugerează că bacilul induce scăderea concentrației serice a grelinei – un neuropeptid care reglează aportul alimentar la om și posedă o influență puternică asupra eliberării hormonilor de creștere. Scăderea poftei de mâncare la copiii infectați cu această bacterie a fost corelată cu nivelul scăzut al grelinei plasmatică, care a revenit la normal după eradicarea infecției. De asemenea, infecția cu *H. pylori* a fost asociată cu manifestări extraintestinale precum anemia fierodeficientă și purpura trombocitopenică autoimună.

**Medicamentele.** Dozele mari de corticosteroizi și AINS perturbă producția de prostaglandine, în special cea a prostaglandinei E<sub>2</sub>, implicate în repararea și protecția tisulară mucoasă, cu reducerea hidrofobicității mucusului alcalin și alterarea semnificativă a fluxului sangvin mucus. Deși prevalența gastropatiei cu AINS nu este cunoscută, a fost remarcată o creștere a acesteia la copii cu artrită cronică tratați cu AINS. Corticoizii administrați în monoterapie nu cresc riscul de apariție a ulcerului peptic, cu toate acestea, pot potența riscul de apariție a acestuia la pacienții care administrează concomitent și AINS. Alte grupe medicamentoase asociate cu gastropatia medicamentoasă sunt: tuberculostaticele, antibioticele cu spectru larg, agenții chimioterapici, suplimentele de fier, acidul valproic, substanțele iodate de contrast ș.a.

**Stresul și trauma.** Leziunile gastrice asociate cu stresul apar la pacienții cu stres fiziologic sever cauzat de leziuni traumatice multiple, combustii extinse, tumori intracraniene, intervenții chirurgicale majore, maladii sistemice grave, sepsis, hipotensiune arterială. Toate acestea conduc la diminuarea proceselor de frânare în neocortex și la iritarea subcortexului,

sporirea tonusului nervilor vagus și simpaticus, astfel contribuind la majorarea secreției și motricității gastrice, apariția spasmelor, ce duc la tulburări circulatorii și ulcere trofice. Tumorile intracraniene pot contribui la stimularea directă a nucleelor vagale, rezultând o hipersecreție acidă. Traumele fizice din compresia mucoasei gastrice de la nivelul herniei hiatale constituie cauza ulcerului specific, cunoscut ca ulcerația Cameron.

**Stările hipersecretorii.** Printre stările hipersecretorii care, în mod neobișnuit, pot provoca ulcerul peptic se numără: gastrinomul (sindromul Zollinger-Ellison) sau neoplazia endocrină multiplă tip I (MEN-I); hiperplazia cu celule G antrale; mastocitoza sistemică; leucemiile bazofile; fibroza chistică; sindromul intestinului scurt; hiperparatiroidismul.

**Factorii eredo-constituționali.** Predispoziția ereditară reprezintă unul dintre cei mai importanți factori etiologici, fiind raportată în aproximativ 60-80% din cazuri. Novik A.V. demonstrează în studiile sale că aproape la toți copiii cu ulcer peptic, unul dintre părinți prezintă o creștere a activității proteolitice a sucului gastric și o predispoziție pentru ulcerul peptic. Boala ulceroasă a duodenului este o maladie cu transmitere poligenică, iar mecanismul predispoziției poate fi diferit. În una din situații, copilul moștenește un număr crescut de celule G producătoare de gastrină și/sau celule enterocromafine – producătoare de histamină, care au ca rezultat producția crescută de acid clorhidric și pepsinogen de tip I. O altă situație este atunci când copilul moștenește o formă atipică a pepsinogenului I, în structura căruia predomină fracția a 3-a, subunitate care determină activitatea proteolitică crescută a sucului gastric. În afară de acestea, proprietățile protectoare ale mucoasei duodenale (producerea de mucus, bicarbonați, secreția de prostaglandine, reglarea fluxului sangvin local și rata de regenerare epitelială) sunt determinate genetic. Genele care sunt responsabile de reglarea producției factorilor de protecție a mucoasei duodenale sunt transmise împreună cu alte gene responsabile de alte procese din organismul uman, care aparent nu sunt direct legate de dezvoltarea ulcerului duodenal. S-a observat că pacienții cu grupa sangvină 0 (I) dezvoltă ulcer duodenal de 1,5 ori mai frecvent decât cei cu altă grupă sangvină, iar evoluția este mai severă. De asemenea, la acești pacienți au fost detectați antigenii HLA-B5, HLA-B15, HLA-B35, precum și incapacitatea producerii antigenilor sistemului ABH, care răspund de producerea glicoproteidelor mucusului gastric în 40-50% cazuri.

**Dereglările de motricitate ale stomacului și duodenului** (Plesis a propus teoria de reflux în patogenia bolii ulceroase a stomacului, conform căreia în dezvoltarea afecțiunii se disting următoarele etape: dereglarea funcției pilorusului,

dezvoltarea refluxului duodenogastric, alterația membranelor celulare, apariția gastritei cronice și a ulcerului.

**Alergia alimentară** este afectarea mucoasei gastrice indusă de factorii alimentari, ce se caracterizează cu subatrofie sau atrofie a epitelului și vilozităților, diminuarea mucopolizaharidelor neutre în stomac.

Simptomatologia clinică depinde de vârsta copilului și de topografia gastrică sau duodenală a ulcerului. Tabloul clinic este mai caracteristic la copiii de vârstă fragedă. La copilul mic tulburările digestive sunt banale și pot fi reprezentate de dureri abdominale sau jenă dureroasă periombilicală. Durerile abdominale nu iradiază și nu au un orar precis. Ele pot fi însoțite de grețuri, inapetență sau vărsături; uneori hemoragia digestivă superioară (hematemeza și/sau melena) este inaugurală. La copilul mare simptomatologia clinică începe să se contureze, dar fără să se înregistreze formele tipice adultului.

**Sindromul algic.** Durerea abdominală reprezintă principalul simptom. Se întâlnește aproximativ în 80% din cazuri sub formă de dureri abdominale recurente de intensitate variabilă și sediu divers, cel mai frecvent epigastric și periombilical. Dacă intensitatea durerii este minimă, copilul este activ, vioi, zâmbește. Odată cu progresarea afecțiunii sindromul algic devine mai pronunțat și capătă particularitățile caracteristice, copilul devine mai pasiv, are mimică suferindă și își întrerupe activitatea de până la debutul accesului algic. În cazul durerii de intensitate severă copilul preia o poziție antalgică similară celei embrionare, poate fi agitat sau extrem de liniștit în cazul ulcerelor de dimensiuni mari sau celor însoțite de complicații. De asemenea, trăsăturile sindromului algic sunt condiționate de localizarea ulcerului.

Copiii cu **ulcer gastric** al regiunii cardiale sau subcardiale acuză durere surdă retrosternală, cu iradiere în regiunea precordială, în umărul și/sau omoplatul stâng, care apare la 20-30 min. postprandial (sau imediat după ingestie, când cantitatea de alimente este mare și greu digerabilă) și cedează la administrarea de antisecretorii. La pacienții cu ulcer peptic mediogastral, durerea este destul de intensă, are caracter pulsatil, nu diminuează postprandial și poate iradia în jumătatea stângă a toracelui, regiunea lombară, hipocondrul drept și stâng, iar la unii copii poate fi asociată cu hiporexie și scădere ponderală.

În cazul **ulcerului duodenal**, durerea este localizată în epigastru și hipocondrul drept și poate iradia în spate, umărul și/sau omoplatul drept. Durerea este acută, colicativă, lancinantă, cedează în intensitate la ingestia de alimente și reapare la 1,5-2-4 ore postprandial, motiv pentru care mai este numită durere de foame. Deseori, în timpul acceselor, pacienții se grăbesc să mănânce, fapt ce poate fi interpretat ca apetit

exagerat. O altă caracteristică distinctă a durerii în ulcerul duodenal este apariția acesteia în timpul nopții. Trăsăturile distincte ale durerii din cadrul ulcerului duodenal sunt: cedează după ingestia de alimente, vomă, administrarea de antisecretorii și spasmolitice. Epitelizarea ulcerului postbulbar durează de 1,5-2 ori mai mult decât a ulcerelor bulbare (50-60 de zile) și mai des dă complicații (hemoragii).

**Sindromul dispeptic:** pirozis, eructații acide, mai rar se depistează grețuri, vărsături postprandiale. Pirozismul se întâlnește la aproximativ 30-80% dintre pacienți. Acesta poate precede durerea, poate alterna cu aceasta sau poate fi chiar unica manifestare a ulcerului peptic. Voma apare de obicei fără a fi precedată de greață și aduce ameliorare pacientului. Prin urmare, deseori, pentru a elimina durerea, pacienții își induc în mod artificial voma. Anorexia este prezentă la 45-50% din bolnavi, îndeosebi la pacienții cu ulcer duodenal. Frecvent se constată perioade de constipație alternate cu perioade de diaree.

**Sindromul asteno-vegetativ:** anxietatea, irascibilitatea, pulsivitatea sau timiditatea sunt prezente mai ales în perioada de debut a bolii.

**Examenul obiectiv** al bolnavului este deseori sărac, dezvoltarea fizică la majoritatea din bolnavi nu este afectată. La palparea abdomenului se apreciază durere în epigastru și mezogastru. Este prezent semnul Lenoir pozitiv, semnul Mendel, semnul Openhovski, semnul Boas. Limba este saburată cu un depozit alb-suriu și cu amprente dinților pe părțile laterale. Deseori pot fi remarcate semne de hipovitaminoză, sindromul sideropenic.

#### Examene de laborator și instrumentale

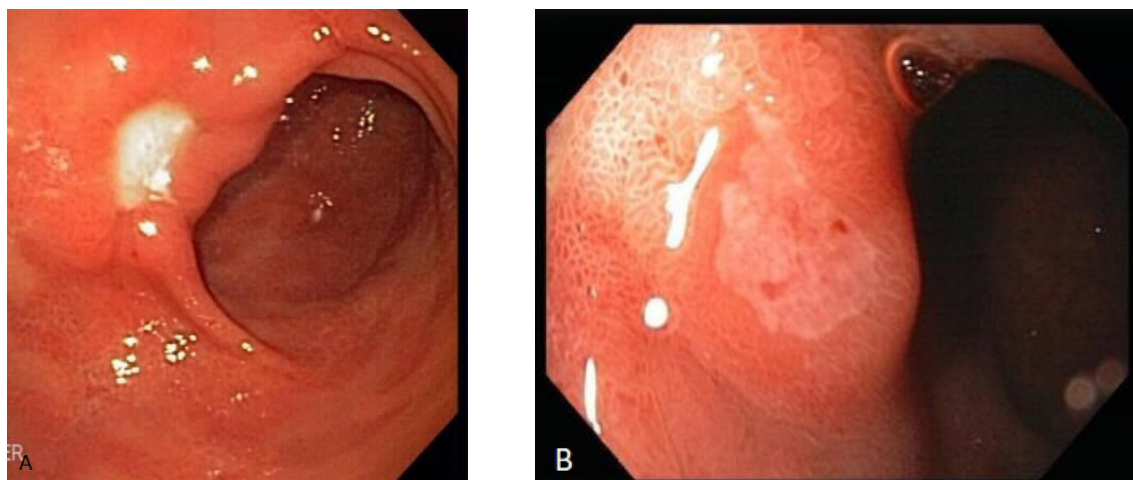
*Endoscopia gastroduodenală* are o importanță deosebită în diagnosticul UG și UD, eficiența diagnostică fiind evaluată în 95% din cazuri. FEGDS oferă date privind sediul, forma, mărimea, profunzimea ulcerăției. Caracteristicile endoscopice ale ulcerului gastric: ulcerăția este rotundă sau ovală, rareori liniară, este bine delimitată de mucoasa din jur, care are aspect normal în ulcerele recente sau prezintă pliuri proeminente și convergente spre craterul ulceros în ulcerele mai vechi. Fundul ulcerului este acoperit cu mucus, detritus celular, format din resturi fibrino-necrotice și granulații fibrino-conjunctive. Localizările mai frecvente ale UG la copii sunt curba mică și fețele anterioară și posterioară ale stomacului.

UD este localizat mai frecvent pe fețele sau curburile bulbului duodenal, are dimensiuni mai mici decât UG, iar celelalte caractere endoscopice se suprapun pe cele descrise la UG. Pentru diagnostic diferențial se face examenul histopatologic, care ne permite: să stabilim diagnosticul, să identificăm agentul patogen, să apreciem extinderea procesului

inflamator și gradul de severitate, să stabilim prezența complicațiilor și screeningul cancerului gastric. Stadiile de evoluție ale ulcerului gastric sunt reprezentate în tabelul 17.

**Tabelul 17. Stadiile de evoluție endoscopică ale ulcerului gastric** (după Sakita-Miwa).

<b>Stadiul acut</b>	
<b>A1-acut</b>	Nișa apare rotundă, cu margini bine tăiate și mucoasa din vecinătate pronunțat hiperemiată și edemațiată, ceea ce nu permite vizualizarea convergenței pliurilor. Depozitul fibrinoleucocitar este extrem de gros.
<b>A2- subacut</b>	Diminuarea edemului și scăderea grosimii depozitului din crater, ceea ce face marginile ulcerului să fie foarte clare.
<b>Stadiul de epitelizare</b>	
<b>H1</b>	Dispariția totală a edemului mucoasei înconjurătoare, ceea ce se găsește la un nivel cu marginile nișei. Dimensiunile nișei se micșorează, iar depozitul fibrinoleucocitar este suficient de redus, pentru a lăsa să se observe baza craterului. Mucoasa înconjurătoare este hiperemiată, fără edem, convergența pliurilor este bine vizibilă.
<b>H2</b>	Nișa este mult mai mică (sub 50% din dimensiunile din stadiul A), haloul hiperemic are un aspect poligonal, poliedric, ca urmare a cutării epitelului de regenerare. Pliurile convergente sunt bine vizibile.
<b>Stadiul de cicatrizare</b>	
<b>S1- cicatrice roșie</b>	Nișa este total dispărută și înlocuită cu un epiteliu de regenerare puternic vascularizat. Cicatricea poate fi punctiformă sau liniară, pliurile convergente sunt bine vizibile. Cicatricea roșie este instabilă, iar stoparea tratamentului antiulceros în acest stadiu favorizează recurența ulcerului.
<b>S2 - cicatrice albă</b>	Reprezintă cicatrice definitivă. Țesutul fibros dispus liniar sau convergent are un aspect albicios, iar pliurile sunt puternic convergente, ducând la deformările cicatriceale cunoscute. Acest substadiu permite stoparea tratamentului perioadei acute.



**Fig. 20.** Ulcer gastric (A, stânga) pe curbura mică cu baza ulcerată perforată acoperită cu exudat albicios. Ulcer peptic (B, dreapta) asociat cu *H. pylori* în bulbul duodenal (imagini preluate din Medscape).

1. *pH-metria intragastrală* este mai eficientă decât sonda-  
jul gastric, valorile normale ale pH fiind în secretul bazal: în  
corpus 1,5-2,0, în antrum 6,0-8,0; în secretul stimulat – în  
corpus pH-1,2-2,0, în antrum 5,0-8,0.

2. *Examenul radiologic baritat* gastroduodenal în ultimul  
timp se folosește rar, deoarece este larg răspândită EGDS.

3. În *hemoleucogramă* vor fi modificări care indică hemora-  
gie gastrică – anemie deficitară.

4. *Analizele biochimice* se efectuează pentru confirmarea  
complicației sau patologiei concomitente.

5. *Cercetarea hemoragiilor oculute în scaun* este un test adiți-  
onal important pentru precizarea perioadei de activitate sau  
acalmie a bolii. În perioadele de activitate ale ulcerului se poa-  
te evidenția frecvent o microhemoragie digestivă, evaluată la  
2-5 ml sânge pe zi. Evitarea rezultatelor fals-pozitive se obține  
atât prin eliminarea din alimentație sau medicație a alimente-  
lor sau preparatelor bogate în fier, cât și prin excluderea altor  
surse de hemoragie (epistaxis, gingivoragii etc.).

6. *Examinarea infecției cu H. pylori*. Teste endoscopice  
invazive prin colectarea de biopsii, testul rapid cu urează,  
reacția de polimerizare în lanț (PCR), teste serologice prin  
identificarea anticorpilor specifici anti-H. pylori tip IgA, IgG,  
testul respirator cu uree marcată cu <sup>13</sup>C și examinarea mase-  
lor fecale pentru antigenii H. pylori.

Conform recomandărilor Societății Europene de  
Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică  
și a Societății Nord-Americane de Gastroenterologie,  
Hepatologie și Nutriție Pediatrică din 2017 referitor la ma-  
nagementul H. pylori la copii și adolescenți, trebuie să ținem  
cont de următoarele:

1. Scopul principal al investigației clinice a simptomelor  
gastrointestinale ar trebui să fie determinarea cauzei care stă  
la baza simptomelor, nu numai prezența infecției cu H. pylori.

1a. Biopsiile adiționale în cazul testului rapid pentru  
urează și cultură se colectează doar în timpul endoscopiei și  
dacă este indicat tratament în cazul confirmării infecției.

1b. Dacă infecția cu H. pylori a fost diagnosticată întâm-  
plător, tratamentul poate fi luat în considerare numai după  
discutarea riscurilor și beneficiilor tratamentului cu pacientul  
sau părinții acestuia.

2. Testarea pentru H. pylori trebuie efectuată la copii cu  
ulcer gastric sau duodenal. Dacă infecția cu H. pylori este  
identificată, atunci trebuie inițiat tratamentul de eradicare și  
ulterior confirmată eradicarea.

3. La copii cu durere abdominală funcțională nu este indi-  
cată testarea pentru H. pylori.

4. Testele de diagnosticare a infecției cu H. pylori nu tre-  
buie să constituie investigația inițială a copiilor cu anemie  
fierodeficitară.

5. Testarea pentru infecția cu H. pylori în cadrul endosco-  
piei superioare poate fi luată în considerare la copiii cu ane-  
mie fierodeficitară refractară la tratament și în cazul cărora au  
fost excluse alte cauze posibile.

6. Testarea neinvazivă a H. pylori poate fi luată în conside-  
rare atunci când se investighează cauzele purperei tromboci-  
topenice autoimune.

7. Nu se recomandă testarea pentru H. pylori atunci când  
se investighează cauzele hipostaturii.

8. Așteptați cel puțin 2 săptămâni de la stoparea adminis-  
trării inhibitorilor pompei de protoni și cel puțin 4 săptămâni  
după stoparea antibioticoterapiei înainte de testarea pentru  
H. pylori.

9. Diagnosticul infecției cu H. pylori ar trebui să se bazeze  
pe (a) rezultatele histologice (gastrită H. pylori pozitivă) plus  
cel puțin un alt test pozitiv bazat pe biopsie sau (b) cultura  
pozitivă.

10. În timpul endoscopiei superioare trebuie colectate cel  
puțin 6 biopsii gastrice pentru diagnosticul infecției cu H.  
pylori.

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat în toate cazurile  
de sindrom dureros abdominal cronic, în principal cu:

- apendicita cronică (plastronul apendicular);
- colecistopatiile cronice nelitiazice și litiazice;
- colitele cronice;
- pancreatitele acute;
- parazitozele intestinale;
- gastrita.

#### **Complicațiile:**

1. O hemoragie digestivă poate avea drept cauză un UG  
sau UD, dar vor fi eliminate și celelalte cauze posibile ca:

- sindromul Zollinger-Ellison;
- gastrita hemoragică;
- diverticulul Meckel;
- sindromul Mallory-Weiss;
- ruptura varicelor esofagiene din cadrul hipertensiunii  
portale.

2. Perforația se realizează prin debut brusc cu dureri ab-  
dominale violente, inițial epigastrice, apoi rapid generalizate  
prin revărsatul de suc gastroduodenal în cavitatea perito-  
neală. Se asociază grețuri, vărsături, anxietate, transpirații,  
paloare, tahicardie, oprirea tranzitului intestinal. Examenul  
obiectiv evidențiază un abdomen retractat, rigid, foarte sen-  
sibil la palpare, hipersonor. Examenul radiologic evidențiază  
pneumoperitoneul.

3. Penetrația – pătrunderea ulcerului în pancreas, căile  
biliare, ficat, epiploonul mic – apare un ulcer enorm (10-15  
mm) în evoluția cronică și gravă a maladiei. Se manifestă prin

sindrom dureros acut cu iradieri în spate, vomă continuă, pirozis.

4. Stenoza pilorică este o complicație tardivă și rară, care se instalează progresiv în cazul unui ulcer juxtapiloric sau piloroduodenal. Ea este funcțională datorită componentei gastrice și edemului și reversibilă sub sancțiunea terapeutică sau poate deveni organică, ca urmare a leziunii cicatriceale.

5. Ulcere refractate. În pofida tratamentului corect aplicat cu medicamentele cele mai eficiente, o parte a ulcerelor gastrice și duodenale nu răspund la tratament. Controlul endoscopic arată că aproximativ 5-10% din cazuri nu se vindecă după 8 săptămâni de tratament. Aceste cazuri au căpătat denumirea de ulcererezistente sau refractate și sunt incluse în rândul complicațiilor, întrucât necesită rezolvare chirurgicală. Prolungirea medicației cu doze crescute, asocieri medicamentoase, eradicarea Hp, recurgerea la Omeprazol sunt ineficiente.

**Evoluția bolii** este condiționată de o mulțime de factori, mai mult sau mai puțin influențați de măsurile terapeutice. Dintre aceștia putem menționa:

- hipersecreția gastrică acidă;
- creșterea pepsinogenului seric;
- factorii de apărare ai mucoasei duodenale;
- factorul genetic.

Factorii mai ușor de influențat sunt:

- factorii dietetici;
- consumul de droguri ulcerogene;
- factorii stresanți de mediu.

Potențialul mare de cicatrizare a ulcerului la copii reprezintă indicația majoră pentru un tratament medical și numai la unele forme complicate se va recurge la tratamentul chirurgical.

**Tratamentul copiilor cu boala ulceroasă.** Tratamentul ulcerului este complex și include mai multe componente și etape: tratamentul nemedicamentos, tratamentul medicamentos, tratamentul endoscopic, tratamentul chirurgical, tratamentul balnear și fizioterapie. Tratamentul ulcerului în perioada de activitate este parțial diferit în UG și UD și are ca obiectiv imediat vindecarea ulcerăției, iar ca obiectiv tardiv prevenirea complicațiilor și recidivelor.

În starea de acutizare tratamentul include:

- regim menajant;
- regim igienico-dietetic;
- preparate antisecretorii;
- preparate pentru repararea mucoasei gastrice;
- terapia sedativă și administrarea preparatelor pentru normalizarea dereglărilor vegetative;
- fizioterapie;
- fitoterapie.

**Regimul igienico-dietetic** prevede în primul rând un climat social și familial armonios pentru susținerea unei stări psihoemoționale pozitive. Regimul la pat este necesar doar pe perioada de durere intensă (3-4 zile). Regimul dietetic constă în administrarea meselor fracționat, în 4-5 prize pe zi. Alimentele trebuie să fie prelucrate chimic, termic și mecanic corespunzător, pentru a evita iritarea și mai accentuată a mucoasei gastrice. Se recomandă de exclus condimentele picante, limitarea consumului de sare și a alimentelor bogate în colesterol. După 2-3 zile de la debutul bolii, rația alimentară se suplimentează cu pesmeți de pâine albă, supe din crupe și legume, terciuri pasate, pireuri, carne fină de pasăre, pește (totul fiert); fructe coapte sau fierte, omlete, budinci etc. În alimentația dietetică a copiilor cu boala ulceroasă se mărește cota proteinei pe seama conținutului proteic al cărnii, laptelui, brânzei de vaci, cașcavalului, făinii de soie, ce contribuie la accelerarea proceselor de reparație.

**Tratamentul medicamentos** al ulcerului gastric și ulcerului duodenal depinde de factorul patogenetic care a condus la dezvoltarea ulcerului și include 2 etape (tratamentul fazei acute – 7 zile și tratamentul de menținere – 4-8 săptămâni). Acesta are ca obiectiv:

- neutralizarea mediului acid gastric;
- inhibarea secreției acide gastrice și activității pepsinei;
- creșterea capacității de apărare a mucoasei;
- modificarea motilității gastroduodenale.

Preparatele antisecretorii sunt divizate în preparate care inhibă secreția gastrică și preparate care neutralizează HCl și pepsina. În practica clinică ele sunt clasificate în modul următor:

- Blocanții H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATP-azei: Omeprazol, Esomeprazol, Rabeprozol, Lansoprazol, care, în afară de efectul antisecretor, acționează și asupra H. pylori;
- Antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>-histaminici: Ranitidină, Famotidină, Roxatidină, Nizatidină, Mifentidină sunt preparate de bază în tratamentul bolii ulceroase; se folosesc mai des preparatele din generația II, III, deoarece efectele secundare sunt minime. Preparatele au efectul rebound;
- Antacizii și absorbantii: Almagel, Phosphalugel, Maalox;
- Antiseptice: Sucralfat, De-nol;
- Remedii antibacteriene anti-H. pylori: Amoxicilină, Metronidazol, Claritromicină, Azitromicină, Helicocin (asocierea Amoxicilinei cu Metronidazol). Eradicarea Hp se efectuează cu preparatele sus-numite 10-14 zile, la necesitate cura se repetă.

Sedativele și tranchilizantele se recomandă la bolnavii ulceroși cu excitabilitatea crescută, cu insomnii, anxioși.



În formele bolii ulceroase asociate cu infecția *H. pylori* schema terapeutică trebuie să fie bine gândită și să includă nu mai mult de 5-6 preparate. La momentul actual există mai multe scheme terapeutice de eradicare a acestei infecții (tabelele 18, 19). Pentru început, se recomandă de inițiat tratamentul cu o schemă de terapie triplă (Omeprazol + Claritromicină + Metronidazol; Omeprazol + Amoxicilină + Metronidazol; De-nol + Amoxicilină + Metronidazol) cu o durată de 10-14 zile, urmată de o cură de 3-4 săptămâni de terapie antisecretorie, de preferință cu inhibitorii pompei de protoni (Omeprazol, Esomeprazol, Rabeprozol). Peste 4-6 săptămâni de la încheierea curei terapeutice se efectuează testul respirator cu urează, pentru a verifica eficacitatea terapeutică. În caz de eșec terapeutic se recurge la cvadrupla terapie

(Omeprazol + Amoxicilină + Metronidazol + De-nol), care este mai eficace, rata de vindecare apropiindu-se de 100%.

În cazul bolii ulceroase *H. pylori* negativ, pe fundal de gastrită atrofică se indică administrarea citoprotectoarelor, precum Sucralfat, Subcitră coloidal de bismut (De-nol), iar în refluxul duodeno-gastral – asocierea de prokinetice (Domperidon).

În cazul tratamentului pacienților cu ulcer peptic asociat administrării AINS de timp îndelungat se recomandă de sistat administrarea AINS pe măsura posibilității, iar în caz că nu este posibil se recomandă de administrat prostaglandine sintetice – Mizoprostol (Citotec).

**Tablelul 18. Dozele IPP, remediilor antibacteriene și durata administrării pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* la copii.**

Medicația	Dozarea		Durata tratamentului
<b>Inhibitorii pompei de protoni</b> (Omeprazol sau Esomeprazol)	1 mg/kg/doza – în 2 prize		1 lună
Antibioticoterapia	Masa corporală	Doza	Durata tratamentului
<b>Amoxicilină</b>	15-24 kg	750 mg – 2 prize	14 zile
	25-34 kg	1000 mg – 2 prize	
	>35 kg	1500 mg – 2 prize	
<b>Claritromicină</b>	15-24 kg	250 mg – 2 prize	14 zile
	25-34 kg	500 mg – dimineața; 250 mg – seara;	
	>35 kg	500 mg – 2 prize	
<b>Metronidazol</b>	15-24 kg	250 mg – 2 prize	14 zile
	25-34 kg	500 mg – dimineața; 250 mg – seara;	
	>35 kg	500 mg – 2 prize	

**Tablelul 19. Remediile antisecretorii și dozele pediatrice utilizate în terapia de eradicare a infecției cu *H. pylori* la copii.**

Medicația	Dozele pediatrice	Formele de livrare
<b>Antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub></b>		
<b>Ranitidină</b>	4-10 mg/kg/24 h; divizată în 2-3 prize	sirop: 75 mg/5 ml compr.: 75; 150; 300 mg
<b>Famotidină</b>	1-2 mg/kg/24 h; divizată în 2 prize	sirop: 40 mg/5 ml; compr.: 20, 40 mg

<b>Nizatidină</b>	5-10 mg/kg/24 h divizată în 2 prize; copii >12 ani – 150 mg de 2 ori în zi	soluție: 15 mg/ml; caps.: 150; 300 mg; compr.: 75 mg;
<b>Inhibitorii pompei de protoni</b>		
<b>Omeprazol</b>	1,0-3,3 mg/kg/24 h; 15-24 kg – 20 mg – 2 prize; 25-34 kg – 30 mg – 2 prize; >35 kg – 40 mg – 2 prize; aprobat pentru administrare la copii > de 2 ani.	caps.: 10, 20, 40 mg
<b>Lansoprazol</b>	0,8-4 mg/kg/zi; <30 kg – 15mg/zi; >30 kg – 30 mg/zi; Aprobat pentru administrare la copii > 1 an;	caps.: 5, 10 mg; pulbere în pliculețe: 15, 30 mg; soluTab: 15, 30 mg
<b>Rabeprazol</b>	1-11 ani (masa corporală <15 kg): 5 mg/zi; 1-11 ani (masa corporală >15 kg): 10 mg/zi; >12 ani: 20 mg/zi	caps. cu eliberare retard: 5, 10 mg; compr. cu eliberare retard: 20 mg
<b>Pantoprazol</b>	1-5 ani: 0,3-1,2 mg/kg/zi; >5 ani: masa corporală 15-40 kg: 20 mg/24 h; masa corporală > 40 kg: 40 mg/24 h	compr.: 20, 40 mg; pulbere în pliculețe: 40 mg
<b>Esomeprazol</b>	pentru copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună– 1 an: masa corporală 3-5 kg: 2,5 mg; 5-7,5 kg: 5 mg; 7,5-12 kg: 10 mg; pentru copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani: 15-24 kg – 20 mg – 2 prize; 25-34 kg – 30 mg – 2 prize; >35 kg – 40 mg – 2 prize; aprobat pentru administrare la copii > de 1 lună.	caps.: 20, 40 mg; pliculețe cu doze unice, cu eliberare prelungită: 2,5; 5; 10; 20 mg.
<b>Dexlansoprazol</b>	12-17 ani: 30-60 mg; aprobat pentru administrare la copii >12 ani	caps.: 30, 60 mg
<b>Agenți citoprotectori</b>		
<b>Sucralfat</b>	40-80 mg/kg/24 h	suspensie: 1000 mg/5 ml; comprimate: 1000 mg.

**Tratamentul endoscopic** este indicat în cazul apariției complicațiilor cu hemoragii și are ca scop stoparea acestora prin diatermocoagulare sau coagularea cu laser.

**Tratamentul chirurgical** este indicat în cazul ulcerului refractar și când apar complicațiile (perforație, stenoză de pilor, hemoragie, procese maligne).

**Profilaxia.** Profilaxia specifică în prezent nu există. Este în proces de testare un vaccin recombinat împotriva *H. pylori* cu administrare *per os*. Profilaxia nespecifică constă în evitarea și excluderea factorilor trigger, managementul eficient al stărilor de conflict, precum și respectarea unui regim alimentar echilibrat.

**Dispensarizarea.** În primul an după acutizarea UG sau UD copilul este examinat de 3 ori pe an, în al doilea an – de 2 ori pe an. Examenul endoscopic și testul pentru Hp sunt necesare de fiecare dată. În dependență de clinică se efectuează tratamentul antirecidivant.

**Pronosticul** este favorabil cu o proporție de vindecare de 100%, prin tratament conservator.

## PANCREATITELE ACUTE ȘI CRONICE LA COPII

**Date generale.** Problema pancreatitelor acute și cronice la copii rămâne a fi una dificilă în plan diagnostic și curativ pentru medicul practician. Statistica morbidității infantile atestă o creștere a incidenței acestei maladii la copii din an în an – de la 5% până la 25% (Rusia, 2008). Pancreatita acută (PA) este o maladie acută și stare de urgență vitală, rar întâlnită la copii, care necesită spitalizare în subdiviziuni de terapie intensivă și reanimare, chirurgie pediatrică, având riscul major de complicație cu pancreonecroză și deces în primele 24-72 de ore. Pancreatita cronică (PC) este o maladie cronică, rar întâlnită la copii, care evoluează cu fibroză a pancreasului și dezvoltarea frecventă a insuficienței pancreatice exocrine. Clasificarea PC la copii nu este una unificată, deoarece lipsesc criteriile certe pentru stabilirea diagnosticului la copii. Morbiditatea maximă atinge vârsta de la 11 până la 15 ani. Noțiunile de „dispancreatism” și „pancreatită reactivă” utilizate pe parcursul anilor au fost eliminate de către Consensurile ESPGHAN, actualmente fiind excluse din practica medicală pediatrică în calitate de diagnoze clinice.

Pancreasul este singurul organ din corpul uman care are funcție exocrină (secreție externă) și endocrină (secreție internă). **Funcția exocrină** a pancreasului se referă la producerea sucului pancreatic – enzime și soluții bogate în bicarbonat de sodiu, care are un rol important în digestia tuturor alimentelor. Lichidul pancreatic este secretat în duoden, în formă inactivă, prin ductul pancreatic. Exercitând **funcția endocrină**, pancreasul secretă direct în fluxul sangvin doi hormoni importanți: **insulina și glucagonul**. Ambii sunt responsabili pentru reglarea glicemiei și a rezervelor de energie din organism.

Manifestările clinice ale pancreatitei cronice la copii sunt cu atât mai nespecifice, cu cât vârsta este mai mică. Prezintă un interes major tulburările funcționale ale sfincterului Oddi cum sunt spasmul sfincterului Oddi de tip pancreatic sau de tip biliar, insuficiența exocrină și endocrină pancreatică la copii, particularitățile diagnosticului diferențiat și abordarea terapeutică la copii de diferită vârstă. Cele mai frecvente forme clinice ale pancreatitei la copii sunt: pancreatita acută, care

este o prerogativă a medicului chirurg pediatru; pancreatita cronică, pancreatita reactivă și spasmul de sfincter Oddi de tip pancreatic și mixt (bilio-pancreatic), drept stări patologice ce țin de competența gastro-enterologului pediatru. Prezența semnelor clinice caracteristice acestor maladii la copii necesită confirmare primară a diagnosticului de pancreatită acută sau cronică în condiții de staționar. Aceste ultime două forme clinice pot fi diagnosticate la copiii de vârstă mai mare, frecvent fiind asociate cu afecțiunile cronice ale tractului digestiv. Etiologia pancreatitelor la copii în cele mai multe cazuri diferă de cea la adulți. Dereglările funcționale ale pancreasului sunt stări mai frecvent întâlnite la copii și deseori sunt cauzate de particularitățile anatomo-fiziologice și de vârstă. Cunoașterea acestor particularități, a semiologiei maladiilor pancreasului la copilul mare și mic, a metodelor contemporane de explorare a organului la diferite vârste face posibilă diagnosticarea corectă și timpurie a maladiilor pancreasului, selectarea adecvată și timpurie a tratamentului adecvat pentru prevenirea dezvoltării fibrozei pancreatice și a insuficienței cronice pancreatice exocrine sau endocrine, a dereglărilor severe metabolice, dar și recuperarea precoce a pacienților pediatrici. Diagnosticul precoce al PC la copii, tratamentul adecvat și reabilitarea pacienților contribuie la reducerea frecvenței complicațiilor severe pancreatice la copii.

**Pancreatita acută (PA). Codul bolii conform CIM-XI DC31.Z; DC31.2.**

**Pancreatita acută (PA)** este codificată în conformitate cu CIM-X, cu K 85 drept o afecțiune inflamatoare-distructivă a pancreasului, determinată de activarea fermenților pancreatici proprii și toxemie fermentativă. La adulți PA are o frecvență de 10-20 la 100 000 persoane, iar la copii incidența nu este cunoscută. În structura maladiilor acute chirurgicale la adulți PA ocupă locul 3 după apendicita acută și colecistita acută. În structura maladiilor digestive la adulți incidența PA constituie 5-10%, letalitatea fiind între 24 și 27%. La copii morbiditatea maximală prin PA este întâlnită la copiii de vârstă 11-15 ani. PA este o maladie de profil chirurgical, de urgență majoră, cu risc vital de dezvoltare a pancreonecrozei, iar în timp de 24-48-72 de ore de la debut, la unii pacienți, este necesară efectuarea esofago-pancreato-grafiei retrograde, a reviziei și drenării cavității abdominale.

**Etiologia PA** la copii nu este omogenă. Printre cauzele cele mai frecvente care favorizează dezvoltarea PA la copii sunt: factorii ce induc afectarea parenchimului pancreatic, stările obstructive ale ductului pancreatic, cauzele dismetabolice, dereglările acute ale circulației vasculare, afectarea toxică și medicamentoasă, reacțiile alergice. În 25% din cazuri la copii etiologia PA nu este determinată.

I. *Factori ce induc afectarea parenchimului pancreasului.* 1. Printre cei mai frecvenți factori care afectează parenchimul (țesutul) pancreasului sunt infecțiile virale (epidparotita, hepatitele virale, infecțiile enterovirale Koxaki B, mononucleoza infecțioasă, rujeola, varicela, infecția herpetică și cea cu citomegalovirus, rujeola, gripa. Mai rar poate fi dezvoltată pancreatita acută în cadrul infecțiilor bacteriene cum ar fi pseudotuberculoza, dizenteria, salmoneloza, peritonita, sepsisul, calea de infectare fiind cea hematogenă și limfogenă. 2. Traumele abdominale: căderea de pe bicicletă, cele sportive, în urma abuzului fizic al copilului.

II. *Cauze obstructive care induc PA la copii.* Dereglările obstructive ale regiunii pancreasului duc la creșterea presiunii în interiorul ductului pancreatic. Din ele fac parte:

1. *Anomaliile anatomice ale pancreasului* (în formă inelară, lobulară, chisturile de coledoc, pancreas divisum – anomalie congenitală, în care cele 2 părți ale pancreasului (ductul pancreatic dorsal și ventral) nu reușesc să fuzioneze în timpul celei de a șaptea săptămâni de viață intrauterină; cu toate că fătul continuă să se dezvolte intrauterin, sucii pancreatici secretați nu poate fi eliminat în tractul digestiv).

2. *Modificări ale ductului biliar comun sau ale papilei Vater* (papilită, hipertonus al sfincterului Oddi, coledocolitiază, chistul sau strictura de coledoc și altele). La 75% dintre persoane ductul principal pancreatic se deschide în porțiunea distală a ductului biliar comun, de aceea în cazul prezenței patologiei veziculei și a căilor biliare crește presiunea în sistemul biliar și duodenal și este posibilă refluxarea conținutului biliar în ductul principal pancreatic cu activarea enzimelor.

3. *Patologia duodenului* (duodenitele acute și cronice, duodenostaza, ocluzia duodenală parțială). În cazul prezenței acestor stări are loc creșterea presiunii în duoden și depășirea celei din sfincterul Oddi, care poate duce la refluxul duodeno-biliar și duodeno-pancreatic, cu activarea enzimelor pancreatice intraductular, stază sangvină în parenchimul pancreasului și afectarea organului.

4. *Helminteazele:* ascaridiază (care poate favoriza obstrucția papilei cu ascaride), opitorhozele, fasciolozele, clonorhozele.

III. *Cauzele dismetabolice* – diabetul zaharat, hipercorticisumul, hipertrigliceridemiile, hipercalcemia în hiperparatireoză și hipervitaminoza D. Valorile crescute de Ca în celulele acinare stimulează secreția fermenților, dar nu și a bicarbonaților și a componentului lichid al sucii pancreatic, astfel fiind majorată viscozitatea secretelor pancreatice. Drept urmare, are loc diminuarea evacuării sucii pancreatic, depozitarea Ca în formă de sediment, formarea litiazei pancreatice și activarea intrapancreatică a tripsinei.

IV. *Dereglările acute ale circulației vasculare* – prezența trombozelor, emboliei, a spasmului prelungit al vaselor pancreasului în cadrul unor maladii: hiperlipidemiile esențiale, maladiile autoimune și de sistem cum ar fi arteriita nodoasă, maladia Kawasaki (vasculita sistemică, vasculita necrotică, alte vasculite).

V. *Afectarea toxică și medicamentoasă* – intoxicațiile cu mercur, plumb, fosfor, arsenic și altele; cu medicamente – acid valproic, aspirină (sindromul Rey), glucocorticoizi în doze mari, L-asparginază, azatioprină, hipotiazid, furasemid, estrogeni, metronidazol, sulfanilamide și altele.

VI. *Reacțiile alergice:* alimentare (frecvente în cazul deficitului de proteine în alimentarea copilului – kwashiorkor), postvaccinale.

*Patogeneza PA.* Prin acțiunea unor factori favorizanți asupra parenchimului pancreatic are loc afectarea țesutului organului cu dezvoltarea procesului inflamator, manifestat prin edem și infiltrație celulară. Celulele infiltratului inflamator secreteză metaboliți ai peroxidării lipidice, radicali liberi care induc acidoza intercelulară cu diminuarea pH, dereglarea proceselor energetice și eliberarea fermenților lizosomali în citoplasmă. Aceasta potențează afectarea prin mecanismul de activare intrapancreatică a enzimelor, în special a tripsinogenului, care la rândul său activează alți fermenți. Concomitent are loc afectarea permeabilității membranelor celulare cu eliberarea fermenților în sânge, are loc eliberarea unei cantități mari de chinine, histamine, serotonină și alte substanțe biologice active care duc la dereglări severe volemice și microcirculatorii, la colaps tisular. Prin activarea sistemelor homeostazei prin intermediul factorului XII sunt induse fenomene trombo-hemoragice generale și locale. În autoliza pancreasului însemnătatea cea mai mare o are elastaza pancreatică și fosfolipaza A. Activarea calicreinogenului duce la hipervascularizarea locală, sporirea permeabilității membranelor celulare, intensificarea tulburărilor microcirculatorii și intensificarea proceselor de distrugere a pancreasului.

Modificările morfologice ale pancreasului în debut se caracterizează prin mărirea organului în volum, edemul interstiției, infiltrarea cu leucocite (forma interstițială de pancreatită, pancreatita edemațional-seroasă), după care poate să se dezvolte exudarea hemoragică, infiltrarea eritocitară. Sub aspect vizual, țesutul pancreasului este dur, de culoare brună (seroasă-hemoragică). În absența tratamentului adecvat și odată cu progresarea procesului inflamator se dezvoltă pancreatonecroza de caracter hemoragic și grăsoasă. Pancreasul se mărește considerabil, regiunile cu focare de necroză tisulară se transformă în cavități chistice (pseudochist), iar în caz de infectare bacteriană are loc dezvoltarea pancreatitei necrotico-purulente.

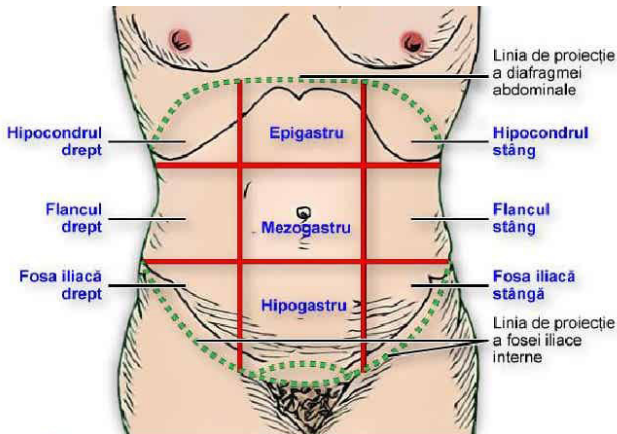
Clasificarea PA la copii a fost propusă de International Association of Pancreatology și Grupul de lucru internațional privind clasificarea PA (*Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2012*) în baza semnelor clinico-morfologice și este următoarea:

1. Pancreatită acută, forma interstițială (edematos-seroasă). Este cea mai ușoară formă în care pancreonecroza și insuficiența pancreatică nu se dezvoltă.

2. Pancreatită acută distructivă (pancreonecroza).

#### Manifestările clinice ale pancreatitei acute la copii.

PA la copii se manifestă de obicei în formă clinică interstițială. Acuzele principale la copii sunt durerile abdominale, localizate în regiunea epigastrală sau ombilicală, sunt difuze, iradiază în hipocondrul stâng, umărul și omoplatul stâng, regiunea lombară pe stânga. Durerea abdominală la copil urmează a fi clasificată ca **viscerală, somatoparietală și refractară** în funcție de natura receptorilor de durere implicați (figura 21).



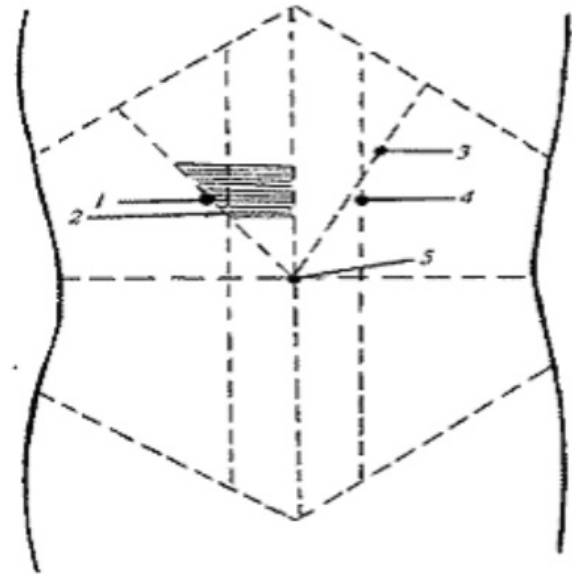
**Fig. 21.** Zonele topografice abdominale pentru localizarea durerii la copii.

Uneori durerea abdominală este localizată în formă de fâșie de la rebordul costal drept spre cel stâng, rareori fiind în formă de durere de tip „în cordon”. Durerea este intensă, profundă, lancinantă, persistă îndelungat, frecvent este provocată de dereglările în alimentarea copilului (abuz de alimente grase, prăjite, reci, suculente, de supraalimentare). Intensitatea durerii se diminuează în poziție semiorizontală și orizontală, cu fața în jos sau în poziție de flexie pe partea laterală stângă. Durerea abdominală este însoțită de senzație de greu în regiunea superioară a abdomenului, meteorism abdominal, aerofagie, inapetență, grețuri și vomă multiple repetate, care nu aduc ameliorare a stării generale. Scaunul lipsește, temperatura corpului poate fi normală sau subfebrilă, uneori poate fi prezentă starea de colaps.

*Examenul obiectiv în PA la copii constată:* tegumente palide, reci (în colaps), uneori hiperemie facială, tahicardie, bătăi

auscultative surde ale cordului, tendință spre hipotonie arterială. Tegumentele pot fi acoperite cu transpirații abundente, iar vizual periumbilical pe abdomen se semnalează semnul Cullen – edem superficial și focar icteric sau hiperpigmentat în jurul ombilicului, ceea ce precedă apariția pancreatitei acute. Concomitent, în flancul stâng, pot fi constatate echimoze – semnul Grey-Turner, specific pancreonecrozei. Abdomenul la palpare este distins, zgomotele intestinale lipsesc, sugerând ileus, se constată sensibilitate dureroasă difuză sau localizată în etajul superior al abdomenului. Percuția abdomenului relevă sunet timpanic și prezența ascitei (matitate declivă în flancuri). Auscultația abdomenului constată fenomenul de „abdomen mut” – lipsa zgomotelor intestinale. Se constată următoarele zone și semne dolore pozitive pe abdomen (figura 22):

- zona Mayo-Robson – durere la palpare în unghiul costovertebral stâng;
- durere în zona zona coledoco-pancreatică Chauffard – punctul din cvadrantul drept superior al abdomenului între linia verticală, care trece prin ombilic și bisectoarea unghiului, format din liniile verticală și orizontală, care trec prin ombilic.



**Fig. 22.** Proiecția zonelor și a punctelor dureroase pe abdomen în PA la copii:

- 1 – punctul Desjardins situat pe linia care unește ombilicul cu fosa axilară anterioară dreaptă, la 6 cm mai sus;
- 2 – zona coledoco-pancreatică Chauffard; 3 – punctul Mayo-Robson; 4 – punctul Kacea; 5 – ombilicul

- Punctul Mayo-Robson – durere localizată în punctul de la hotarul treimii de sus și treimii medii pe linia care unește ombilicul și mijlocul arcului costal stâng.

- Punctul Kacea – zonă cu hiperestezie cutanată în hipochondrul stâng, pe marginea liniei albe a abdomenului, cu 4-6 cm mai sus de ombilic, corespunzător inervației segmentului toracal VIII.

Examenul clinic de laborator constată prezența leucocitozei moderate, a neutrofilozei cu devierea formulei în stânga, uneori ALT și AST majorate, hipoglicemie. Hiperamilazemia și creșterea nivelului seric al lipazei, tripsinei sunt moderate și tranzitorie în pancreatita interstițială, cu dinamică pozitivă pe fundalul tratamentului medicamentos adecvat.

Pancreonecroza la copii se întâlnește rar, această stare fiind caracterizată prin sindrom dolo­ri­viol­ent, persistent, însoțit de vomă remitentă. Sunt caracteristice stările de dereglări hemodinamice: șoc și colaps. Starea pacientului este foarte gravă, cu paloare tegumentară exprimată, acrocianoză, pot fi aparente pete icterice (semnul Cullen) sau echimoze violete (semnul Grey-Turner) ca rezultat al necrozei țesutului subcutanat. Aceste semne pot fi aparente periombilical sau pe pere­tele lateral al abdomenului în flancurile stâng și drept, mai rar – pe față și membrele superioare și inferioare. Drept manifestare a sindromului hemoragic pot apărea erupții hemoragice (picături de sânge în formă de rouă) pe partea anterioară a abdomenului, pe fese și în regiunea lombară. Uneori poate să se dezvolte icterul mecanic și parenchimos, pacientul este febril sau subfebril, pulsul este slab, frecvent, hipotonia arterial. Abdomenul este balonat, se atestă meteorism pronunțat, palparea profundă este dificilă și dolo­ri­dă din cauza apărării musculare abdominală, parezei intestinale, prezenței exudatului în cavitatea abdominală (ascitei). Modificările hematologice indică asupra leucocitozei și neutrofilozei cu devierea formulei în stânga, VSH sporit, trombocitopenie, hipoproteinemie, hipoalbuminemie și creșterea alfa-2 globulinelor, hiperlipidemie, hiperglicemie, glucozurie, hipocalciemie, proteinurie. Hiperfermentemia este exprimată prin creșterea de 5-10 ori a valorilor amilazei, lipazei, tripsinei și elastazei-1 pancreatice în ser, iar în cazul necrozei masive a pancreasului acestea pot diminua, fiind semnul prognostic nefavorabil.

*Complicațiile posibile în PA la copii:* a) timpurii: șoc, insuficiență hepatică, insuficiență renală, sindromul DVS, hemoragii, diabet zaharat; b) tardive: pseudochist pancreatic, abcese și flegmonul pancreasului, fistule, peritonită. Cauzele cele mai frecvente ale deceselor în formele grave de PA la copii sunt șocul în asociere cu insuficiența cardiorespiratorie, hepatică, hemoragiile, peritonita purulentă.

*Criteriile de confirmare a diagnosticului de PA la copii.* Diagnosticul se bazează pe datele anamnestice, rezultatele cercetării valorilor serice și urinare ale enzimelor pancreatice, rezultatele examenului imagistic (sonografia abdominală, tomografia computerizată). În cazul afectării parenchimului

pancreasului, prezenței edemului și obstrucției evacuării sucului prin ductul pancreatic are loc eliberarea în cantități mari a enzimelor pancreatice în ser și eliminarea lor prin urină.

*Hiperamilazemia.* Amilaza pancreatică este cel mai sensibil, dar nu mai specific ferment pentru pancreas. Hipoamilazemia poate fi întâlnită în maladia Crohn, perforația intestinală, în parotidita endemică, insuficiența mezen­terică acută, patologia ovariană, salpigite. Creșterea valorilor amilazei de 3-5 ori are semnificație pancreatică. Nivelul amilazei urinare este mult mai important decât cel în sânge în diagnosticul pancreatitei acute, deoarece în cazul hiperamilazemiei crește clearance-ul renal al amilazei. Hiperamilazemia și hiperamilazuria pot fi persistente în primele 24-72 de ore după debutul PA. În cazul spitalizării pacienților cu diagnostic suspect de PA și niveluri de amilază serică nesugestive, este rațională repetarea probei la fiecare 6-12 ore. În cazul creșterii raportului amilază serică/creatinine mai mult de 5 ori pacientul trebuie să fie monitorizat după algoritmul pancreatitei acute.

*Hiperlipazemia.* Acest ferment este strict specific pentru afectarea pancreasului și valorile majorate sunt sugestive pentru pancreatită, dar în cazul formelor ușoare de pancreatită acută interstițială aceasta este în limita normală.

*Nivelul crescut al tripsinei* în sânge este sugestiv pentru PA, aceasta fiind legată de inhibitor, o valoare mai importantă pentru PA având tripsinogenul cation sau raportul diminuat al inhibitor/tripsinei. Drept criteriu important pentru diferențierea PA de pancreatita cronică este creșterea valorilor serice ale elastazei-1 pancreatice în sânge. Elastaza 1 pancreatică este un ferment proteolitic, produs de celulele acinare pancreatice; apare în sucul pancreatic în formă de proelastază, este activată de tripsină. În sânge elastaza-1 pancreatică apare doar fiind secretată din pancreas, fiind unul dintre cei mai sensibili marcheri biologici ai inflamației pancreatice. Nivelul seric al elastazei-1 pancreatice este reglat de inhibitori precum alfa-1 antitripsina, alfa-2 macroglobulina și la persoanele sănătoase este neapreciabil sau are valori foarte scăzute. Concentrația fermentului începe a crește peste 6 ore după declanșarea PA, este maximală peste 48 de ore și se menține majorată timp de 5-10 zile. Valoarea serică a elastazei-1 pancreatice nu depinde de forma clinică a PA și nu corelează cu gradul de distrucție pancreatică.

*Examenul instrumental include:* ecografia pancreasului – se va aprecia creșterea difuză a dimensiunilor pancreasului (tabelele 20 și 21), diminuarea ecogenității, vizualizare nec­lară a conturului pancreasului, va depista prezența calculilor biliari sau a calcinatelor pancreatice, a edemului și ascitei peripancreatice.

**Tabelul 20. Dimensiunile normale ale pancreasului la copii conform greutateii corporale.**

Greutatea, kg	Capul, mm	Corpul, mm	Coadă, mm	Suma, mm
17-25	16-18,5	8,7-9,0	16-18,5	40-46
26-35	18,5-21	9,0-10,0	18,5-20	46-51
36-45	19-22,5	9,0-10	20-22,5	48-55
46-55	20-23	10-11	20-22,5	49-56
56-80	23-27	10-11	23-26	56-63

**Tabelul 21. Dimensiunile normale ale pancreasului la copii conform vârstei.**

Vârsta copilului	Capul, mm	Corpul, mm	Coadă, mm
< 4 săptămâni de viață	10-14	6-8	10-14
1 - 12 luni	15-19	8-11	12-16
13 luni - 5 ani	17-20	10-12	18-22
6 ani - 10 ani	16-20	10-13	18-22
11 ani -18 ani	20-25	11-14	20-24

Tomografia computerizată (TC) sau RMN a pancreasului cu contrast sau fără permite determinarea cu mare precizie a dimensiunilor pancreasului, a conturului, a neomogenităților parenchimului, prezența chisturilor pancreatice. Una dintre metodele suplimentare de investigație este EGDS, care poate vizualiza semnele de papilită, limfostaza în duoden cu aspect de „crupă de griș”, eroziuni ale regiunii postbulbare. O altă metodă este radioscopia cu bariu a tractului digestiv superior în condițiile hipotoniei artificiale.

Semnele indirecte sugestive pentru PA sunt duodenostaza și inversarea ansei duodenale. Radiografia pulmonară poate observa dacă există o acumulare de lichid în cavitatea pleurală; în cazul în care medicul suspectează și un proces infecțios al pancreasului, el poate solicita o biopsie. PA este o afecțiune care poate fi complet vindecată. Consumul excesiv de alcool la adolescenți (în jur de 50 de ml pe zi) acționează asupra micilor canale (canalicule) ale țesutului pancreatic. Acest fenomen are ca rezultat blocarea ductului pancreatic și apariția pancreatitei acute.

*Diagnosticul diferențial în PA la copii se va face cu maladii precum:* apendicita acută; ocluzia intestinală; ulcerul gastric sau duodenal; colecistita acută; litiaza biliară; infestații intestinale parazitare; colecistita cronică în acutizare.

**Tratamentul PA la copii.** Suspectarea diagnosticului de PA la copil necesită spitalizare urgentă a acestuia în unitate de urgență medicală sau terapie intensivă și reanimare

pediatrică. În condiții de ambulator volumul asistenței medicale se va limita la administrarea analgezicelor în 2-3 prize, până la cuparea durerii (analgină, baralgină, tramal, promedol 2% și altele), a spasmoliticelor (no-spa, drotaverină, papaverină, atropin, platifilină, galidor), a blocaților canalelor de Na – diuspatalin. Este recomandată administrarea de antihistaminice (dimedrol, taveghil, peritol, suprastin) în scopul micșorării edemului pancreatic și potențare a analgeziei. În condiții de staționar diminuarea sindromului dolo abdominal se va efectua prin administrarea de analgezice, antisecretoarii (IPP, H2 – histaminoblocanți, octreotid), perfuzii endovenoase cu scop de dezintoxicare și rehidratare pentru profilaxia deshidratării și a hipotensiunii arteriale; va fi examinată posibilitatea intervenției chirurgicale cu revizia cavității abdominale în formele severe cu pancreonecroză. Pentru reechilibrarea hidroelectrolitică va fi utilizată soluția de Ringer lactat (până la 3-4 litri/zi în primele 24-48 de ore, dacă nu există contraindicații), se va asigura menținerea diurezei > 0,5 ml/kg corp; suplimentarea cu oxigen (menținerea SaO<sub>2</sub> > 95%).

Diminuarea activității enzimatică a pancreasului include administrarea hiposecetoarelor H2-histaminoblocanților (Cvamatel sau Famotidin), al căror efect este obținut peste 15-20 de minute după administrare. În forme grave de PA remediul este introdus i/v în jet, în doze 2 mg/kg/corp/zi. În forme ușoare poate fi administrat per os în doze 1 mg/

kg/corp/zi în 2 prize timp de 3-4 săptămâni. Efectul cel mai puternic este obținut la administrarea somatostatinei – Sandostatin (Octreotid) câte 25-50-100 mcg i/v de 2-3 ori în zi, timp de 5-7 zile în formele grave de PA.

Reducerea toxemiei enzimatice poate fi atinsă prin corecția volemică și electrolitică începând din primele zile de tratament, cu administrarea soluțiilor de glucoză, NaCl 0,9%, a albuminei, plasmei, vitaminelor C și B1, a inhibitorilor proteolitici (contrical, trasilol, Gordox, Zimofen), care sunt eficiente doar în primele 24 de ore de la debutul PA. În cazuri severe sunt indicate plasmofereza sau hemosorbția.

În primele 1-3 zile de la debutul PA se va recomanda repausul alimentar, hidratarea cu apă minerală alcalinizată caldă în formele interstițiale de PA, în formele destructive acestea fiind contraindicate; va fi instalată sonda nazo-gastrală pentru aspirarea continuă a secretului stomacal. La ameliorarea stării generale și a indicilor de laborator va fi reluată alimentarea cu recomandarea terciului pe bază de apă omogenizat, și mai apoi pe bază de lapte; supe-piureu omogenizate de legume, pesmeți, ceai diluat, omletă, apoi brânză de vaci, jeleu din lapte, jeleu pe bază de lapte, pâine albă. După a 7-a zi se va recomanda dieta nr. 5 după Pevzner, cu introducerea piureurilor din legume, pârjoale gătite la aburi, pește fiert, brânză cu fructe. Pentru un timp scurt vor fi limitate grăsimile, glucidele, cu sporirea proteinelor în alimentare. Pentru un termen de 6 luni sunt contraindicate produsele hologoge și extractive, suculente, ciocolata, fructele proaspete și legumele, sucurile, grăsimile vegetale, bulionul din carne, produsele afumate, prăjite, ciupercile, cafeaua. Sunt recomandate produsele cu efect de inhibare a fermenților proteolitici – albușul de ou, terciul din ovăz, piureul din cartofi.

Pe fundalul terapiei medicamentoase de inhibare a funcției pancreasului, terapia dietetică enterală se va combina cu administrarea enzimelor pancreatice care nu conțin bilă și acizi biliari (pancreatină, mezim-forte, creon, pangrol).

Cu scop de profilaxie a complicațiilor purulente în formele severe de PA se vor administra antibiotice de spectru larg (cefalosporine, aminoglicozide). În cazul prezenței semnelor clinice pentru procese purulente (abcese, flegmoane, peritonită) se va efectua tratamentul chirurgical al PA. În perioada de ameliorare și diminuare a activității proteolitice a pancreasului se va continua terapia cu enzime pancreatice în cure periodice de 2 săptămâni, apoi 10 zile anulare, timp de 3 luni. În perioada de reabilitare se va recomanda fitoterapia cu decoct din talpa-gâștei, rostopască, calendulă, rădăcina de nalbă, cure de apă minerală slabmineralizată (borjomi, slaveanovskaia, esentuki nr. 4, djemruk, naftusea) caldă, fără gaze, câte 50-100 ml de 5-6 ori în zi, timp de 10-20 de zile.

PA este o boală cu potențial letal. În cazul pancreatitelor ușoare, riscul de deces este de 5%, iar în cazuri mai grave cu hemoragii interne – de până la 50%. Decesul poate fi provocat de infecția sau necroza pancreatică, de insuficiența renală sau de ruperea unui pseudochist. *Prognosticul* PA la copii este influențat de severitatea simptomelor și de prezența sau absența complicațiilor.

*Supravegherea pacienților cu PA* va fi timp de 3 ani, în primul an se vor efectua examinări profilactice de 4 ori/an; în al II-a și al III-lea an – de 2 ori/an, cu examinarea amilazei în sânge și în urină, coprocitograma, USG abdominal. Peste 3 ani copilul cu PA în anamnezic va fi trecut în grupul de risc pentru pancreatită cronică, cu examenul profilactic 1 dată în an timp de 2 ani.

**Pancreatita cronică (PC)** este un proces inflamator-degenerativ și distructiv al pancreasului, cu evoluție progresivă, caracterizat preponderent prin semne clinice de insuficiență exocrină și modificări patologice structurale în formă de fibroză a parenchimului pancreasului, formarea chisturilor, a deformării sistemului ductular, însoțit de durere abdominală și dispepsie în perioadele de acutizare. Conform CIM-X, pancreatita cronică este codificată K 86; K86.0 – PC de etiologie alcoolică; K86.1 – alte pancreatite cronice; K86.2 – chistul pancreasului; K86.3 – pseudochistul pancreatic; K86.8 – alte boli precizate ale pancreasului; K86.9 – boala pancreasului fără precizare.

*Epidemiologie.* PC are durată mai mare de 6 luni. La adulți incidența PC este de 3,5-10 la 100.000 locuitori în SUA; 7,74 la 100.000 locuitori în Franța. Incidența PC la copil nu este cunoscută. Conform datelor oferite de Римарчук Г.В., 2012, la copiii cu patologie cronică digestivă PC este diagnosticată în 5-25% din cazuri. Copiii cu afecțiuni cronice ale sistemului biliar au riscul mai mare de a dezvolta pancreatita cronică.

#### **Clasificarea PC la copii este următoarea:**

##### **În funcție de geneză:**

1) *primară* (ereditară, deficit congenital de enzime, sindromul Shwachman-Diamond – mutație la nivelul unei gene de pe cromozomul 7);

2) *secundare* (pe fundalul litiazei biliare, anomaliilor de duoden și ale veziculei biliare, boala ulceroasă a duodenului, colita ulceroasă nespecifică);

3) *forme particulare* (în mucoviscidoză, hiperparatiroidism, deficitul de alfa-1 antitripsină, malnutriție protein-calorică de tip kwashiorkor).

##### **După etiologie:**

*PC toxico-metabolică*, indusă de ingerarea alcoolului, în special la adolescenți, de fumat, hiperparatiroidism, insuficiență pancreatică, afectarea toxică medicamentoasă, intoxicațiile chimice;



*PC idiopatică* (tropicală, pancreatită tropicală litiatică);  
*PC ereditară* (autozomal-dominantă, indusă de mutațiile genei PRSS1, autozomal-recesivă, indusă de mutația genei CFTR și SPINK1);

*PC autoimună* (pancreatită cronică izolată autoimună, PC asociată cu sindromul Sjogren, bolile inflamatorii autoimune ale intestinului, cu colangita sclerozantă autoimună);

*Pancreatita recidivantă* (postnecrotică, pancreatita acută recidivantă, pancreatita ischemică, pancreatita de iradiere);

*Pancreatita cronică obstructivă* (pancreas în formă inelară, „pancreas divisum” – anomalie congenitală a pancreasului cu divizarea ductului pancreatic, dereglări ale sfincterului Oddi de tip pancreatic, obstrucție tumorală, chist preampular al duodenului, stricturi posttraumatice ale ductului pancreatic).

**În funcție de evoluția clinică:** *recidivantă (doloră), latentă (indoloră).*

**În funcție de severitatea bolii:** *ușoară* (acutizare de 1-2 ori/an), de gravitate medie (3-4 episoade/an cu sindrom dur și hiperfermentemie pancreatică), *gravă* (evoluție recidivantă persistentă, cu sindrom dur și hiperfermentemie, cu sau fără complicații); corespunzător funcției exocrine a pancreasului – *compensată, subcompensată, decompensată.*

**În funcție de perioada evoluției:** acutizare, remisie parțială, remisie.

**În funcție de starea funcțională a pancreasului:** a) *funcție exocrină hiposecretorie, hipersecretorie, obturațională, normală;* b) *funcție incretorie cu hiperfuncție, hipofuncție a aparatului insular.*

**În funcție de forma morfologică:** *interstițială (edematoasă), parenchimatooasă, chistică, cu calcificate (dismetabolică) obstructivă.*

Complicațiile PC la copii sunt următoarele: hemoragia digestivă superioară, icterul subhepatic, malabsorbția pancreaticogenă, fistule, tromboflebita venei lienale, diabetul zaharat, ascita, pleurezia și altele.

**Etiologia PC la copii.** Cauzele formei dobândite de PC la copii și adolescenți sunt: factori ereditari predispozanți către diabetul zaharat, litiata biliară, hepatitele virale, forma gravă de gastroenterocolită acută suportată anterior, maladiile cronice ale tractului digestiv superior și inferior, maladiile inflamatorii ale veziculei și căilor biliare, defectele severe în alimentarea copilului la o vârstă fragedă și mare, maladiile alergice, traumele abdominale, helmintiazele, intoxicațiile acute și cronice (cu alcool, toxicomania), maladiile autoimune sistemice, hepatita toxică medicamentoasă, terapia parenterală îndelungată. Elucidarea cauzelor predispozante poate fi asigurată de analiza minuțioasă a anamneșticului maladiei și vieții copilului: patologii pre- și/sau postnatale, acuzele și durata durerii abdominale, prezența diareei sau a steatoreei,

a meteorismului, durata în săptămâni/luni, factorul declanșator (toxic/medicamentos). Este necesar de a cunoaște care sunt maladiile cronice preexistente, inclusiv cele pancreato-biliare (anomalii, litiata), infecțioase, sistemice, autoimune, metabolice; se va preciza anamneșticul eredo-colateral (mama, tatăl, bunei, surorile, frații).

**Patogeneza PC la copii.** Mecanismele dezvoltării PC la copii sunt puțin cunoscute. Rolul principal în PC îl are dereglarea microcirculației în parenchimul pancreatic, care duce la apariția edemului organului și la tulburări ischemice, sporirea permeabilității membranelor celulare, distrucția celulelor acinare și eliberarea în patul vascular a fermenților pancreatici, a substanțelor biologice active, care la rândul lor, prin mecanisme secundare de acțiune, agravează dereglările de microcirculație și intensifică afectarea parenchimului pancreasului. În 1999 a fost formulată ipoteza episodului santinelă de pancreatită acută (*Sentinel Acute Pancreatitis Event – SAPE*), care sugerează că episodul inițial de pancreatită generat de stres metabolic sau oxidativ este urmat de inflamație recurentă sau cronică, care produce fibroză.

**Manifestări clinice.** Tabloul clinic al PC la copii și adolescenți este patognomonic și puțin se deosebește de cel la adulți. Semnele principale ale PC la copii sunt următoarele:

1. Durerea abdominală este polimorfă: are localizare diferezită paraombilical sau pe stânga sau mai sus de ombilic, poate fi localizată în regiunea epigastrală pe stânga, în hipocondrul stâng sau drept, poate avea caracter de durere în centură, poate iradia. Durerea abdominală pancreatică apare după alimentare, dar poate fi persistentă sau periodică; este colicativă sau persistentă, poate fi moderată sau intensă, se ameliorează neînsemnat în poziție șezândă/anteflexie; uneori PC poate evolua asimptomatic (15%).

2. Semne dispeptice: inapetență, senzație de greutate în regiunea epigastrală postprandial, meteorism, flatulență, scaune terciiforme, constipații remittente sau diaree.

3. Sindromul asteno-vegetativ.

4. Modificări sistemice trofice.

*Criteriile de diagnostic în PC la copii* includ examinarea complexă și multilaterală a pacientului, precizarea anamneșticului bolii, vieții, examenul fizic minuțios pe sisteme, examenul de laborator și instrumental. În PC la copii se determină o multitudine de semne și simptome clinice specifice care pot fi determinate prin palpare:

- simptomul *Grotta* – atrofie a țesutului subcutanat în regiunea proiecției pancreasului pe abdomen;
- simptomul *Bergman-Kalic* – hiperestezie cutanată în regiunea paraombilicală pe stânga, până la unghiul vertebro-costal stâng;

- semnul *Voskresenski* – indurație și edem în hipocondrul stâng;
- simptomul *Kacea* – hiperestezie cutanată în regiunea vertebrelor VIII-XI toracale pe stânga;
- durere palpatorie în zona coledoco-pancreatică *Chauffard*, punctul *Mayo-Robson*, punctul *Desjardins*;
- durere la palpare în punctul *Hubergribs-Skulski* – situat la mijlocul liniei care unește ombilicul cu mijlocul rebordului costal stâng; este specifică pentru afectarea corpului și a cozii pancreasului.

Sindromul dolo abdominal în toate formele de pancreatită acută și cronică evoluează cu prezența semnelui *Gheorghievski-Mussy* pe stânga (simptomul frenicus – durere la palparea între piciorușele mușchiului sternocleidomastoides pe stânga), iar în caz de colecistopancreatită – pe dreapta. Masele fecale ale pacientului cu PC sunt lucioase, grase, spumoase, cu miros fetid, se lipesc de bazinul toaletei și greu se spală.

*Examenul de laborator.* În coprocitogramă se va determina prezența steatoreii, creatoreii, amiloreii, în hemogramă – prezența semnelor caracteristice procesului inflamator, la examenul biochimic al sângelui se va determina echilibrul acido-bazic, ionograma, hematocritul, lipaza, elastaza-1 pancreatică în sânge și materii fecale, ALT, AST, bilirubina și fracțiunile ei, glucoza, fosfataza alcalină, tripsina, inhibitorul tripsinei, Ca, colesterol, beta-lipoproteidele, trigliceridele, proteina totală, proteina C-reactivă, fibrinogenul, creatinina, ureea, examenul sumar al urinei și la amilază sau diastază (screening). Suplimentar, în materii fecale se va determina elastaza-1 pancreatică în scopul aprecierii funcției exocrine a pancreasului. Valoarea normală a elastazei-1 pancreatice este între 200 și 400 mcg/g, iar diminuarea ei sub 150 mcg/g va indica asupra dereglării funcției exocrine a pancreasului, iar sub 100 mcg/g va releva prezența formei severe de insuficiență pancreatică exocrină.

Insuficiența pancreatică endocrină în PC la copii este caracterizată prin hiperglicemie, hemoglobină glicolizată majorată în cazul prezenței diabetului zaharat, creșterea valorii serice a C-peptidei și a insulinei ultrasenzitive.

Pentru PC la copii este caracteristică majorarea valorii serice a amilazei cu 5-10 N, majorarea lipazei serice și a diastazei urinare, diminuarea elastazei-1 pancreatice în materii fecale. Majorarea elastazei-1 pancreatice în sânge (valorile normale în sânge 0,1 - 4 ng/ml) este specifică pentru PA. Proteina C-reactivă este de obicei normală și în PC nu are semnificație diagnostică; testul transpirației este normal cu diferențierea de insuficiența exocrină pancreatică severă caracteristică micoviscidozei.

**Investigațiile instrumentale includ:** efectuarea obligatorie a *examenului radiologic abdominal de panoramă*, care în PC va oferi aspectul pancreasului „în cocardă” – calcifieri intrapancreatice dispuse longitudinal, de obicei paralel cu ductul pancreatic; *ecografia abdominală* cu determinarea dimensiunilor majorate ale pancreasului sau reducerea volumului glandular (atrofie marcată), prezența hipercogenității și a conturului neregulat, caracterul hipercogenității (difuză, în focar, neomogenă cu zone transonice în pseudochisturi; hipercogenitate distribuită pericanalicular, în pseudochisturile pancreatice). Suplimentar poate fi efectuată *sonografia endoscopică*, pentru detalii suplimentare morfo-structurale ale pancreasului, *tomografia computerizată abdominală*, *Rezonanța Magnetică Nucleară cu contrast*, *colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică*, *angiografia selectivă a pancreasului*, *TC multispiralată*, *esofago-gastro-duodenoscopia* – pentru prezența inflamației/eroziunii mucoasei duodenale. La indicații clinice și suspectare a genezei ereditare de PC vor fi efectuate *teste genetice* pentru a determina mutațiile genelor PRSS1, SPINK1, CFTR.

**Diagnosticul diferențial.** PC în fază de acutizare va fi diferențiată cu toxico-infecțiile alimentare, boala ulceroasă a stomacului și duodenului, gastroduodenita cronică în faza de acutizare, dereglările funcționale și inflamatorii bilio-digestive, litiaza biliară, parazitozele intestinale, malabsorbția lipidelor, în cazul prezenței retardului ponderal – cu malabsorbția intestinală, boala celiacă.

**Exemplu de formulare a diagnosticului:** Pancreatită cronică secundară (pe fundalul acutizării bolii ulceroase a duodenului), formă parenchimotoasă, în perioada de remisiune parțială, cu funcție exocrină pancreatică compensată.

**Tratamentul PC la copii.** În perioada de acutizare PC la copii va fi tratată conform protocolului de tratament în PA la copii descris anterior. În primele 3-5 zile de acutizare a bolii se va recomanda regimul la pat și repausul alimentar. Alimentarea enterală va fi substituită cu cea parenterală, cu administrarea soluțiilor de aminoacizi (aminosol, aminosteril, alvezin, poliamin, aminoplasma); corecții hidro-electrolitice; vor fi indicate emulsiile lipidice (intralipid, lipofundina) pentru un aport al acizilor grași în sânge. La diminuarea sindromului dispeptic și ameliorarea stării generale se va trece la alimentarea enterală pe bază de proteină înalt hidrolizată (Similac Alimentum, Alfare, Nutramigen, iar la a doua etapă – de tip Frisopen, Frisopen AC și altele), la adolescenți vor fi utilizate hidrolizatele Pentamen, amestecul Clinutren, Nutrison. Treptat pacientul va fi trecut la o alimentare mixată pentru 1-1,5 luni, cu limitarea grăsimilor animaliere, cu excluderea alimentelor prăjite, fără sucrici proaspete.

**Alimentele recomandate:**

- Carne: pui, vită, curcan, ficat, rinichi, mezeluri din carne de pui, pește slab (păstrăv, știucă, crab, rac).
- Supe: de pui sau vită slabă.
- Grăsimi: unt, margarină, ulei de măsline, soia, porumb, floarea-soarelui.
- Ou fiert.
- Legume: cartofi, morcovi, conopidă, spanac, sfeclă, salată verde, roșii și castraveți fără coajă.
- Fructe: bine coapte, eventual decojite, în compot – mere, pere, banană, portocale, grepfrut, căpșuni, zmeură, caise, piersici, kiwi, pepene galben.
- Lactate: lapte degresat, iaurt degresat, branză degresată.
- Pâine: prajită, neagră, graham.
- Produse de patiserie: prăjituri cu fructe, budincă, paste, chec, turtă dulce, griș, orez.
- Dulciuri: zahăr, miere, marmeladă – dacă pacientul nu are și diabet.
- Condimente: vegetale.
- Băuturi: ceai negru sau din plante, cafea slabă, suc de fructe sau legume, apă plată sau minerală.

**Alimente nerecomandate (exclude):**

- Carne: grasă de vită, porc, berbec, prăjeli, rață, găscă, afumături, tocături, mezeluri grase sau foarte condimentate, pește gras (crap, scrumbie, macrou, somn, ton, sardele în ulei).
- Supe: de carne grasă, din oase.
- Grăsimi: untură, slănină.
- Ou: prăjit, rășiort.
- Legume: ceapă, usturoi, varză murată, fasole, soia, mazăre.
- Fructe: necoapte - mere și pere necurățate, prune, coacăză, agriș.
- Lactate: lapte gras, iaurt gras, branză grasă, cașcaval, branză cu mușegai, brânză topită.
- Pâine: proaspătă.
- Produse de patiserie: tort, gogoși, clătite, foitaj.
- Dulciuri: bomboane, ciocolată.
- Condimente: ardei iute, sosuri din comerț.
- Băuturi: alcool, bere fără alcool.
- Țigări.
- Cafea tare.

Peste 1-1,5 luni de dietă mixată poate fi recomandată varianta nemixată pentru o durată de 5-6 luni, cu limitarea glucidelor, grăsimilor și majorarea rației de proteine cu 25%.

*Tratamentul medicamentos* are drept principiu asigurarea repausului secretor al pancreasului cu administrarea remediilor pentru cuparea sindromului de durere abdominală (baralgin, tramadol, promedol), a colinoliticelelor (platifilină)

și spasmoliticelelor (mebeverină, drotaverină), cuparea sindromului dispeptic, administrarea preparatelor antisecretorii (blocații H<sub>2</sub>– famotidin, ranitidin), IPP (omeprazol, lansoprazol), inhibitorii H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, -ATF-fosfatazei și alții, somatostatina – octerotid, terapia simptomatică de înlăturare a endotoxinemiei cu perfuzia endovenoasă a soluțiilor reologice, glucoză de 5-10%, albumină 10%, în scopul prevenirii șocului hipovolemic; pentru profilaxia complicațiilor infecțioase se vor administra antibiotice de spectru larg. Preferabile vor fi antibioticele cu proprietate de concentrație înaltă în țesutul pancreatic – carbapenemele, fluorchinolonele, clindamicina, mezlocilina; apoi cele cu concentrație moderată – peniciline cu spectrul larg de acțiune – flemoxin solutab, piperacilina, clavulonatele, cefalosporinele de generația III și IV. Antibioticele cu concentrația joasă și insuficientă sunt aminoglicozidele, cefalosporinele de generația întâi, tetraciclinele.

Enzimoterapia se va iniția la cuparea sindromului dolo, odată cu reluarea alimentării și diminuarea indicilor de activitate a procesului inflamator în pancreas cu administrarea pancreatinei în doze de 500-2000 un lipază/kg/priză în timpul meselor de bază, iar la gustare –doze mici cu ½ din doza de la alimentarea de bază pentru o perioadă de 2-4 săptămâni. În cazurile grave, la etapele de terapie intensivă se pot administra glucocorticosteroizi. În perioada de recuperare pot fi administrate remedii care ameliorează microcirculația în parenchimul pancreatic (trental, curantil) și stimuloare ale proceselor de regenerare (metuluracil, pentoxil), probiotice sau prebiotice (diufalac, eubicor). Tratamentul chirurgical în PC la copii poate fi efectuat în cazurile refractare la antidolore și persistență a sindromului dolo, în chisturi și pseudochisturi în pancreas, în hemoragii gastrointestinale recidivante.

*Tratamentul fizioterapeutic.* În PC în acutizare pentru cuparea sindromului dolo abdominal vor fi recomandate electroforeza novocainei de 5-10% în zona proiecției pancreasului, 10-12 proceduri efectuate peste o zi, cu o durată de 10-15 minute. Este recomandată terapia RUS în zona epigastrală pe stânga, 8-10 proceduri, cu o durată de 5 minute; diadinamoterapia în zona proiecției pancreasului, 8-10 proceduri, cu o durată de 10 minute.

*Complicațiile PC la copii:* malnutriție, osteoporoză, diabet zaharat, pseudochist, stenoza a ductului biliar comun, pseudoaneurism, ascită, hemoragie digestivă superioară, tromboză a venei lienale.

*Monitorizarea pacientului cu PC* se va efectua timp de 5 ani, începând de la ultima acutizare, cu examinarea clinico-paraclinică (dinamica glucozei, amilazei și lipazei în sânge, amilazei în urină, coprograma), cu monitorizarea funcției exocrine a pancreasului, cu administrarea tratamentului antirecidivant de 3-4 ori în an de către medicul gastroenterolog

pediatru. Consultarea medicului de familie – peste 1 lună de la externare și la fiecare 3 luni, în primele 6 luni după externare; apoi de 2 ori în an, cu efectuarea sonografiei abdominale; consultarea gastroenterologului pediatru de 2 ori/an. Tratamentul sanatorial-balnear este recomandat peste 1-2 luni după remisie. Prognosticul în PC la copii este dependent de severitatea procesului patologic, de intensitatea simptomatologiei, recuperarea stării generale și de prezența complicațiilor. În timp ce pancreatita acută este un proces reversibil, pancreatita cronică poate produce modificări ireversibile în arhitectonica și funcțiile de bază ale pancreasului.

## BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ LA COPII

**Definiție.** Boala inflamatorie intestinală (BII) reprezintă un grup de afecțiuni inflamatorii ale intestinului de etiologie necunoscută. Se admite ipoteza că sistemul imunitar al mucoasei prezintă un răspuns aberant la microflora intestinală gazdă la indivizii care dețin o sensibilitate genetică predispozantă. BII este caracterizată prin exacerbări și remisiuni imprevizibile.

Sunt descrise 3 entități clinice ale acestui grup de boli, dintre care colita ulcerativă (CU), boala Crohn (BC) și colita nedeterminată (CN). Aceasta din urmă este mai puțin frecventă, înregistrând o incidență de cca 10% în rândul pacienților pediatrici.

### Etiologie

Etiologia BII este necunoscută, dar se cunosc 3 factori invocați: predispoziție genetică; un răspuns imun perturbat și un răspuns alterat la nivelul microbiotei intestinale. Deși nu au fost identificați încă factorii trigger, se descriu o serie de factori predispozanți:

- Infecțios – principal în colita cronică. Agenți patogeni pot fi: dizenteria, mai rar – Salmonella, Campilobacter, Clostridium difficile, Yersinia. Agentul patogen propriu-zis în colita cronică nu se depistează; se constată dereglări în mucoasa intestinului gros, disbacterioză, dereglări motorii.
- Parazitar – pătrunderea și vegetarea în intestinul gros a protozoarelor flagelate (Giardia), sarcoidice (amiba tisulară histolitică) sau a infuzoriilor ciliare (Balantidium).

- Alergic – la copiii cu alergii alimentare se determină tabloul clinic al colitei cronice. La copiii de vârstă fragedă domină simptomatologia enteritei cronice, iar la cei mai mari în prim-plan se manifestă simptomatologia colitei cronice.

- Medicamentos – unele medicamente folosite abuziv (purgative, glicozide, antibiotice) duc la modificări ale populației bacteriene, precum și la schimbări ale secreției intestinale.

- Toxic și endotoxic – intoxicații cu arsenic, mercur, plumb sau săruri ale altor metale grele, precum și cu endotoxine (uremia, hipertireoza, insuficiența hepatică, glomerulonefrita).

- Neurogen sau trofoneurogen – factor care duce la dereglări gangliotronculare ale inervației vegetative la nivelul intestinului gros, ceea ce se reflectă asupra stării lui funcționale (perturbări secretorii, motorii și de absorbție).

- Alimentar – supraconsumul de glucide, grăsimi, substanțe picante; nerespectarea regimului și ritmului alimentar; ingerarea alimentelor necalitative sau infectate.

- Iritativ sau mecanic – se declanșează la practicarea frecventă a clisterelor, în special celor cu soluții hipertone, la utilizarea supozitoarelor iritante, precum și în caz de nesatisfacere la timp a reflexului de defecație.

### Considerații genetice

Există 2 aspecte genetice implicate în etiopatogeneza BII: factori genetici care cresc susceptibilitatea la BII și sindroame genetice care sunt asociate cu un risc crescut de BII. Odată ce inflamația s-a declanșat din cauza factorilor trigger din exterior, susceptibilitatea genetică joacă un rol important în menținerea sau represiunea reacției inflamatorii (ESPGHAN).

Varietatea de abordări genetice, inclusiv studiile genetice ale candidaților, analiza legăturilor și studiul genomului care se centrează pe identificarea bolii asociate, a polimorfismelor uni-nucleotidice din genomul uman, au identificat aproximativ 100 de loci asociați bolii pe diferiți cromozomi. Cele mai importante gene implicate în calea patogenetică a BII sunt prezentate în tabelul 22. Maladiile genetice asociate cu BII sunt: sindromul Turner, sindromul Hermansky-Pudlak, glicogenoza tip Ib și diferite tulburări de imunodeficiență.

**Tabelul 22. Gene implicate în calea patogenetică a BII.**

Gena	Boala asociată	Funcția genei	Implicarea fiziologică
NOD2	Boala Crohn	Recunoașterea bacteriilor, autofagia și apoptoza	Apărarea imună innăscută la nivelul mucoasei
IL10	Boala Crohn	Citochina antiinflamatorie	Toleranța imună

IL 2	Colita ulcerativă	Citochina implicată în activarea imună celulară	Reglarea celulelor T
Muc 19	Boala Crohn și colita ulceroasă	Formarea proteinei Mucina	Bariera epitelială
TKY2	Boala Crohn și colita ulceroasă	Calea de semnalizare (IL10 și IL6)	Interleukina 23/T helper 17
STAT3	Boala Crohn și colita ulceroasă	Transductor de semnal și activator al transcripției 3	Semnalizează IL-6R, IL-23R și IL-10R
PTPN2	Boala Crohn	Fosfatază, tirozină proteică, non-receptor tip 2	Echilibrează celulele T

### Patogenie

Aproximativ 1/3 dintre factorii de risc genetic sunt comuni atât pentru BC, cât și pentru CU, aspect ce reprezintă suprapunerea imunopatogenezei și observațiile epidemiologice consecutive ale ambelor afecțiuni în aceleași familii, precum și asemănările în răspunsul la terapie.

În cazul BII, calea inflamatorie este provocată de predispoziția genetică asociată cu sensibilitatea și reactivitatea imunității innăscute necorespunzătoare la bacteriile comensale, împreună cu căile reglatoare inadecvate, care conduc la celulele CD4 T activate în lamina proprie, secretând cantități excesive de citokine inflamatoare legate de citokine antiinflamatoare. Anumite citokine activează celule inflamatoare precum macrofage, celule B, iar altele acționează indirect în recrutarea altor limfocite, leucocite inflamatorii și celule mononucleare din sistemul circulator în intestinal gros prin interacțiunile dintre receptorii gazdă din leucocite (spre exemplu, integrina) și adresinele din endoteliul vascular.

Celulele T helper care generează inflamația sunt: Th1 care induce inflamația transmurală granulomatoasă asemănătoare BC. Calea Th1 este inițiată de IL 12, o citokină cheie. Celulele Th2 și celulele NK secretă IL 13, acestea induc inflamația mucoasă superficială asemănătoare CU, iar celulele Th17 sunt responsabile de acumularea de neutrofile. Este important de menționat că citokinele inflamatorii IL1, IL6 și TNF au efecte adverse asupra țesuturilor. Acestea sporesc fibrogenza, producerea de colagen, activarea metalo-proteinazelor din țesut și producerea altor mediatori inflamatori, activează, de asemenea, cascada coagulării în vasele sanguine locale. În cazul BII, activitatea lor este neregulată, rezultând un dezechilibru între agenții de mediere proinflamatori și antiinflamatori. Medicamentele precum compușii de acid aminosalicilic 5 inhibă puternic acești mediatori ai inflamației prin inhibarea factorilor de transcripție NFκB.

BII poate avea și o etiologie infecțioasă nedefinită. S-a demonstrat că mai mulți agenți patogeni ca Salmonela, Shigella, Campylobacter, pot iniția BII prin declanșarea unui răspuns inflamator pe care sistemul imunitar mucos nu îl poate controla. În cazul pacienților cu BII, microflora normală este percepută ca fiind patogenă. Nu este cunoscut cu certitudine faptul dacă modificările microflorei comensale sunt primare sau secundare inflamației. Importanța microbiotei a fost demonstrată și prin faptul că anumite probiotice (Lactobacillus, Saccharomyces boulardii) pot reduce inflamația în cazul BII.

### Colita ulceroasă (CU)

**Definiție.** Colita ulceroasă este o afecțiune inflamatorie cronică a colonului, preponderent a rectului cu recidive dese, care afectează submucoasa (inflamație, ulceratie penetrantă), fără afectarea stratului muscular sau seros. Codul Bolii ICD 11- DD71 ICD 10- K51. Maladia începe, de obicei, în segmentul rectului și se extinde proximal pe o distanță variabilă. Aproximativ 50-80% dintre pacienții pediatrici au colită extinsă – pancolită, iar adulții au mai frecvent afectarea distală – proctită. Proctita ulcerativă este mai rar asociată cu manifestări sistemice, dar este mai puțin receptivă la tratament decât varianta extinsă. Aproximativ 30% dintre copiii care dezvoltă proctita ulcerativă au forma proximală de răspândire a bolii.

### Epidemiologie

Frecvența colitei este de aproximativ 20 de cazuri la 100000 de locuitori, copiii alcătuind aproximativ 10% din toți bolnavii. Majoritatea copiilor sunt diagnosticați între vârsta de 10 și 18 ani. Totuși, CU a fost descrisă și la copii cu vârsta sub 5 ani. Studii epidemiologice, efectuate în special în America de Nord, Marea Britanie și țările scandinave, sugerează o incidență a CU la copii cuprinsă între 2,1 și 4,2 cazuri/an la 100 000 populație.

### Etiologie

Cauza colitei ulcerose rămâne necunoscută. Au fost invocați factori infecțioși, psihologici, alergici și imunologici. Mai mulți factori de mediu au fost postulați ca fiind importanți. Studii de cohortă sugerează că expunerea timpurie a vieții la factorii de risc sau de protecție poate influența dezvoltarea CU. Acestea includ chiar și așa factori de protecție cum ar fi alăptarea și apendicectomia timpurie sau factori predispozanți cum ar fi infecțiile intercurrente, bolile diareice în perioada fragedă, utilizarea AINS și stresul. De asemenea, o influență protectoare asupra dezvoltării colitei o are *Escherichia coli*, care poate ajuta la menținerea remisiunii CU.

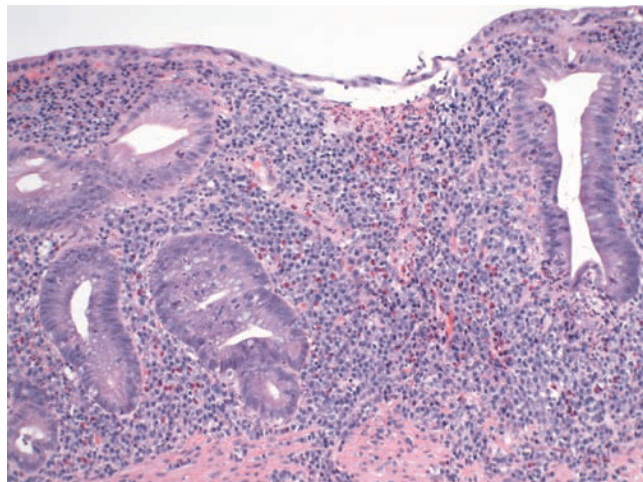
### Patogenie

Mecanismele patogenetice care generează apariția CU rezultă din interconexiunile factorilor genetici, de mediu și imunologici. Ipoteza acceptabilă sugerează că la indivizii susceptibili din punct de vedere genetic o combinație dintre factorii proprii gazdei și cei de mediu conduc la inițierea și perpetuarea unui răspuns imun intestinal anormal la flora intestinului, rezultând CU. Anticorpii pentru sistemul imun al mucoasei colonului sunt prezenți în serul bolnavilor, iar limfocitele din sângele periferic au efect citotoxic pe culturile de țesuturi. Au fost puse în evidență și complexe imune circulante, dar relația lor cu boala nu este bine înțeleasă. S-a constatat că există predispunere ereditară, legată de cromozomul X și de antigenul HLA-B<sub>8</sub>, DR<sub>2</sub>, B<sub>27</sub>, B<sub>35</sub> și A<sub>24</sub>.

În realizarea proceselor inflamatorii distructive locale în mucoasa intestinului un rol important revine mediatorilor inflamației: interleuchinele 1, 2, 6, prostaglandinele, chininele. Acestea măresc permeabilitatea vaselor, dereglează microcirculația cu formare de necroză. În procesul inflamației, crește cantitatea acidului arahidonic în membrana celulară, se formează leucotriene, radicali liberi, ceea ce aprofundează și mai mult gradul lezării locale.

La aproximativ 40% din pacienți boala este limitată la rect și recto-sigmoid, la ceilalți se extinde dincolo de sigmoid, dar nu implică întregul colon. Doar 20% dintre bolnavi suferă de colită totală. Răspândirea în proximitate apare încontinuu, fără zonă de mucoasă neimplicată. În cazul afectării întregului colon, inflamația se extinde cu 2-3 cm în ultima porțiune a ileonului la 10-20% dintre pacienți. În inflamația moderată mucoasa este eritematoasă și are o suprafață granulară fină, care seamănă cu o hârtie abrazivă. În cazurile severe, mucoasa este hemoragică, edematoasă și ulcerată. Mucoasa poate părea normală în stadiul de remisie, dar în cazul pacienților cu mai mulți ani de boală aceasta este atrofică și fără caracteristici, întregul colon devenind mai îngust și mai scurtat. Pacienții cu o formă fulminantă pot dezvolta megacolon toxic.

Descoperirile histologice sunt corelate cu aspectul endoscopic și evoluția clinică a bolii. De reținut că procesul este limitat la nivelul mucoasei și submucoasei superficiale cu straturile profunde neafectate. Arhitectonica criptică este afectată, acestea pot fi bifide și reduse din punctul de vedere al numărului; la fel, se observă un spațiu între baza criptelor și musculatura mucoasei. O disticție importantă este prezența celulelor plasmatiche observată la unii pacienți și multiple agregate limfoide bazale. Poate apărea congestia vasculară a mucoasei, cu edem, hemoragie focală și o infiltrație celulară inflamatorie de neutrofile, limfocite, celule plasmatiche și macrofage. Neutrofilele în cripte, epiteliul cauzează criptita, iar în final conduc la dezvoltarea abceselor criptice (figura 23).



**Fig. 23.** Imagine de ansamblu a mucoasei colonice în CU, cu evidențierea inflamației mixte difuze, limfoplasmacitozei bazale, atrofiei criptice și eroziunii superficiale. (imagine din Harrison. Manual de medicină. Dan L. Longo;www.libris.md).

### Semne și simptome

Simptomele tipice ale CU includ sângerarea rectală, diareea și durerile abdominale sub formă de crampe. Prezentarea poate varia în funcție de gradul de implicare a colonului și severitatea inflamației. Gravitatea simptomelor se corelează cu extinderea bolii. În funcție de nivelul colonului afectat, CU este clasificată în următoarele trei subgrupuri:

- proctită (boală limitată la rect);
- colită pe partea stângă (boală care se extinde până la colonul sigmoid sau descendent, dar nu trecut de flexura splenică);
- pancolită.

Pacienții care suferă de proctită, de obicei, pierd sânge proaspăt sau mucus impregnate cu sânge, fie amestecat cu scaun, fie separat. Pacienții suferă de tenesme sau pot

prezența senzația de evacuare incompletă (rar însoțită de durere abdominală). În cazul proctitei sau proctosigmoiditei, tranzitul proximal încetinește, fapt ce poate determina instalarea constipației. În cazul colitei extinse dincolo de rect, prototipul simptomatic diferă pe alocuri. Sângele este de obicei amestecat în scaun sau se poate manifesta o diaree cu sânge.

Inflamația modifică motilitatea colonică, tranzitul fiind rapid prin intestinul inflamat. Diareea se manifestă de obicei noaptea sau în a doua parte a zilei. Crampele și durerea abdominală completează tabloul clinic. Pierderea în greutate, vărsăturile și anorexia acompaniază celelalte simptome. Principalele simptome extinse ale CU sunt descrise mai detaliat în tabelul 23.

**Tabelul 23. Principalele simptome în cazul colitei extinse.**

Simptome	Manifestări
Rectoragia	Se manifestă prin prezența sângelui roșu la suprafața bolului fecal sub formă de striuri sau separat de scaunul moale. În formele extensive sângele este amestecat cu scaunul, luând aspectul unei diarei sangvinolente. În formele severe, sângele este amestecat cu puroi și mucus, scaunul luând aspectul de spălături de carne.
Diareea	Este variabilă în intensitate. O parte din bolnavii la care inflamația este localizată numai în rect prezintă, adesea, constipație; în formele extensive diareea este întotdeauna severă, astfel influențând starea generală. Diareea survine, adesea, post-prandial, bolnavul acuză tenesme rectale și uneori incontinența fecală. Diareea poate varia considerabil – de la 3-4 scaune până la 15-30 de emisiuni de fecale pestrițe în 24 de ore.
Durerea abdominală	Nu manifestă intensitate mare în recto-colita ulcerohemoragică. Adesea, are caracter de crampă, colică blândă sau disconfort la nivelul inferior al abdomenului. Ea se asociază cu senzații de defecare și este calmată de aceasta.
Febra	Este prezentă în cazurile severe, are aspect septic și este însoțită de tahicardie.
Alte simptome	Sunt reprezentate de tulburări dispeptice, anorexie, grețuri, disconfort epigastric și vărsături. Scăderea ponderală și astenia se datorează reducerii ingestiei de alimente, ca o consecință a anorexiei și a celorlalte tulburări dispeptice, a pierderilor de proteine prin exsudația intestinală, a anemiei și stării catabolice.

**Examenul obiectiv.** La palparea abdomenului, colonul apare destins și sensibil. În formele severe, bolnavii au un aspect general de suferință, sunt anemici. Se pot observa edeme ale gambelor, degete hipocratice, hipotensiune arterială. Tușeul rectal este adesea dureros.

**Manifestările extraintestinale:** pioderma cangrenoasă, colangita sclerozantă, hepatita cronică activă și spondilita anchilozantă, întârzierea pubertății (stadiul 1, 2 după Tanner), anemie ferodeficitară, anemie vitamina B12

deficitară, anemie foliodeficitară, anemie posthemoragică. Deficitul de fier poate rezulta din pierderile cronice de sânge. Deficiența de folat este neobișnuită, dar poate fi accentuată la copii tratați cu sulfasalazină, care interferează cu absorbția de acid folic.

Determinarea gradului de activitate a CU la copii este efectuată în baza indicelui PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*), prezentat în tabelul 24.

**Tabelul 24. Gradul de activitate a CU conform indicelui PUCAI**  
(*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*).

	Criteria	Punctajul (puncte)
Anamneza	Durere abdominală	- absentă (0) - poate fi ignorată (5) - nu poate fi ignorată (10)
	Hemoragie rectală	- absentă (0) - striuri de sânge în <50% din toate scaunele (10) - striuri de sânge în majoritatea scaunelor (20) - cantitate mare (>50% sin conținutul scaunului) (30)

Anamneza	Consistența majorității scaunelor	- formate (0) - semilichide (5) - lichide (10)
	Numărul de scaune în 24 de ore	- 0-2 (0) - 3-5 (5) - 6-8 (10) - >8 (15)
	Scaune nocturne	- nu (0) - da (10)
	Nivelul de viață cotidiană	- fără limitarea activității cotidiene (0) - ocazional limitarea activității (5) - limitarea frecventă a activității cotidiene (10)

Evaluarea rezultatelor obținute prin cuantificarea activității CU după indicele PUCAI:

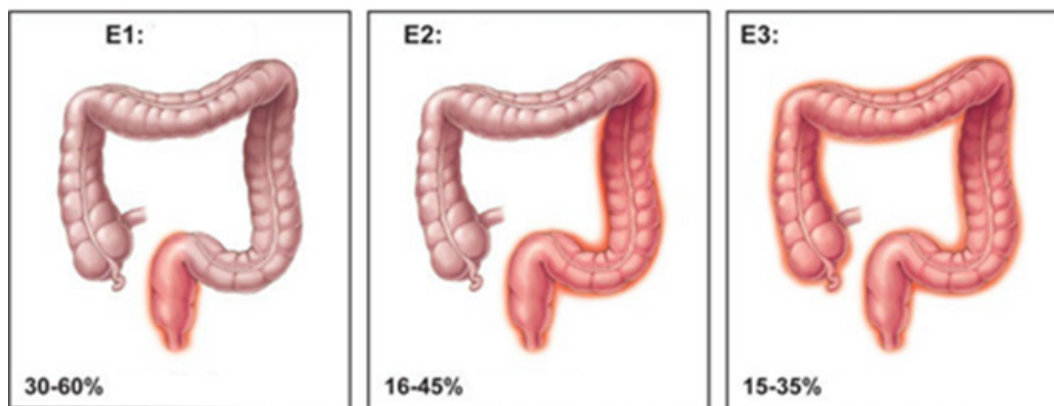
Scor total = 0-85 puncte. Remisie clinică: <10 puncte;  
Activitate ușoară: 10-34 puncte;

Activitate moderată: 35-64 puncte; Activitate severă: 65-85 puncte.

**Clasificarea CU introdusă la Congresul Mondial de Gastroenterologie, Montreal, 2005.**

În funcție de nivelul colonului afectat (extinderii), CU este clasificată în următoarele trei subgrupuri (figura 24):

- E1 proctită (boală limitată la rect) – 30-60%;
- E2 colită pe partea stângă (boală care se extinde până la colonul sigmoid sau descendent, dar nu trecut de flexura splenică) – 16-45%;
- E3 pancolită (boala se extinde proximal de flexura splenică) – 15-35%.



**Fig. 24.** Clasificarea CU în funcție de subgrupurile și ponderea (%) afectării colonului.

Clasificarea CU la copii în funcție de severitatea clinică:

- S0 (remisie clinică): niciun simptom;
- S1 (ușoară): 4 sau mai puține scaune pe zi (cu sau fără sânge), absența simptomelor sistemice, valori normale ale markerilor inflamatori;
- S2 (moderată): 4 scaune pe zi, semne minime de simptome sistemice;
- S3 (severă):  $\geq 6$  scaune/zi cu sânge, FCC  $\geq 90$ /min., t  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , Hb  $\leq 105$  g/l, VSH  $\geq 30$  mm/oră.

În 2010 a fost propusă Clasificarea de la Paris care suplimentează Clasificarea Montreal (2005) cu cea de a parta entitate

la secțiunea extinderii CU. Astfel, se descrie E4 pancolita proximală de flexură hepatică.

#### Examene de laborator și instrumentale

În **hemoleucogramă** se depistează:

- ✓ anemie de tip feriptiv (pierderi sangvine, deficit de absorbție a Fe);
- ✓ anemie de tip macrocitar (deficit de aport, malabsorbția Vit. B12);
- ✓ leucocitoza cu neutrofilie secundară complicațiilor infecțioase sau tratamentului cortizonic; VSH accelerat;
- ✓ trombocitoza (poate duce la tromboze sau emboli).



**Examenul biochimic al serului** relevă dispreteinemie, hipoalbuminemie, creșterea  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  și  $\gamma$ -globulinelor, proteina C reactivă și acizii sialici măriți, fibrinogen – N sau ↓; protrombina; timpul de coagulare.

Teste **imunologice** – CIC, PCR, FR – N sau ↑; - anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) IgA, anti-Saccharomyces cerevisiae IgG asociat CU în 12%; anticorpi perinucleari anti-citoplasmă neutrofilică (p-ANCA) asociat CU în 60-80% (specificitate 94%); anticorpi anti-antigene bacteriene E. coli de tip IgA (OMPc).

**Coprograma** – pH acid; resturi alimentare nedigerate; leucocite: +, ++, +++; mucus: +, ++, +++; eritrocite, puroi (rar).

**Examenul microbiologic și parazitologic al scaunului** – excluderea colitelor infecțioase (*Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. Coli*); parazitare (*E. histolytica*), *Clostridium difficile* (*Toxina A+B*).

**Marcherii fecali:** calprotectina fecală și lactoferina corelează cu severitatea și activitatea bolii. Calprotectina fecală deține o funcție reglatoare în procesul inflamator și are proprietăți atât antimicrobiene, cât și antiproliferative. Este eliberată în lumenul intestinal în momentul activării leucocitelor sau ca urmare a degradării acestora. Valori de referință: ≤ 50 μg/g mase fecale – limite normale; >50 μg/g mase fecale – proces inflamator colorectal. Nivelurile de calproteina fecală se corelează bine cu inflamația histologică și detectarea infecției rezorvorului ileal.

**Recomandări pentru determinarea calprotectinei fecale:**

- diferențierea pacienților cu sindrom de colon iritabil de cei cu boli inflamatorii intestinale;

- triajul pacienților cu simptomatologie abdominală care necesită investigații invazive;
- stabilirea gradului de activitate a bolii, stadiului de vindecare a mucoasei și riscului de recădere la pacienții cu boli inflamatorii intestinale.

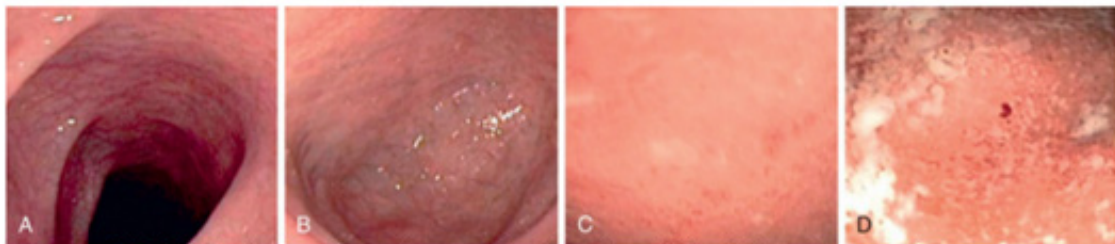
#### **Endoscopia:**

1. diagnostic pozitiv sub aspect macroscopic și prelevare de biopsii;
2. aprecierea localizării și extensiei inflamatiei;
3. diagnostic diferențial față de alte afecțiuni colonice;
4. supravegherea displaziei și apariția cancerului colorectal;
5. evaluarea stenozelor intestinale prin biopsiere și tratamentul acestora;
6. aprecierea rezultatelor tratamentului medicamentos sau chirurgical.

#### **Fibrocolonoscopia** (valoarea diagnostică ≈82%):

- ✓ mucoasa opacă cu aspect granular, senzația vizuală de „mucoasă uscată”;
- ✓ mucoasa sângerează spontan la cea mai mică atingere;
- ✓ sunt prezente ulcerații de diferite dimensiuni, alternând cu „pseudopolipi”;
- ✓ zone de mucoasă acoperite cu un exudat muco-purulent;
- ✓ aspect rigid, nedistensibil al peretelui intestinal.

**Sigmoidoscopia** este recomandată pentru a evalua activitatea bolii și este efectuată de obicei înainte de tratament. În cazul în care copilul nu acuză puseuri acute, se va indica colonoscopia pentru evaluarea extinderii procesului inflamator și activității bolii (figura 24).



**Fig. 24.** Tabloul endoscopic diferă în funcție de gradul de activitate și stadiul bolii. Scorul endoscopic Mayo pentru colita ulcerativă. A, scor 0 = normal/ remisie endoscopică. B, scor 1 = ușoară; eritem, patternul vascular diminuat, ușoară friabilitate. C, scor 2 = moderat; eritem marcat, model vascular absent, friabilitate, eroziuni. D, scor 3 = sever; sângerări spontane, ulcerații.

**Radiologic,** inițial, pe filmul clismei cu bariu se vizualizează o granularitate mucoasă fină. Cu creșterea severității, mucoasa se îngroașă și apar ulcerații superficiale. Ulcerațiile profunde pot avea aspectul „butonului de cămașă” care indică

faptul că ulcerația a pătruns în mucoasă. Haustrele pot fi normale în forma ușoară de CU, dar pe măsură ce boala avansează acestea devin edematoase și îngroșate (figura 25).



**Fig. 25.** Ulcerații ale mucoasei colonului cu aspect de „buton de cămașă” (săgeți pe imaginea din dreapta) și absența haustrelor.

**Tomografia computerizată** nu este la fel de utilă ca endoscopia sau clisma cu bariu pentru stabilirea diagnosticului de CU.

**Examenul histologic** (valoarea diagnostică  $\approx 95\%$ ):

- afectări rectale și colonice;
- eritem, granulații ale mucoasei;
- ulcerații superficiale confluențe;
- examen microscopic: ramificația și dezorganizarea glandelor criptice, criptite și abcese criptice, depleția de mucus, infiltratul inflamator difuz cu plasmocite sau cu neutrofile în fazele acute.

**Gravitatea maladiei** depinde de localizarea procesului: colita distală se manifestă în formă ușoară, colita pe stânga – gravitate medie, colita totală – formă gravă. Forma de debut al bolii se menține, de regulă, pe tot parcursul vieții. La aprecierea gravității maladiei se ia în considerare:

- starea generală a bolnavului;
- frecvența scaunelor;
- deficitul ponderal;
- activitatea procesului inflamator (VSH, proteinograma, proteina C reactivă, acizii sialici);
- datele endoscopiei.

#### **Forma ușoară**

Starea generală rămâne neschimbată, temperatura este normală, deficit ponderal nu se înregistrează. Frecvența scaunului este de 2-3 ori pe zi, cu cantitate neînsemnată de sânge și mucus. VSH este în limitele normale sau puțin mărită, se atestă disproteinemie neînsemnată. Endoscopic se depistează colita distală prin evidențierea unei mucoase congestionate,

strălucitoare, fragile, ușor sângerânde. Examenul radiologic nu este caracteristic, deoarece poate pune în evidență numai semne funcționale.

#### **Forma de gravitate medie**

Se manifestă printr-un tablou clinic mai complet, care asociază diareea sangvinolentă (4-6 ori pe zi), tenesme rectale cu simptome generale: inapetență, grețuri, dureri abdominale, astenie. Deficitul ponderal – 10-15%. VSH – mărită, până la 20-30 mm/oră; disproteinemie, anemie de gradul I. Endoscopic, pe lângă semnele de congestie ale mucoasei, se evidențiază ulcerații acoperite de membrane pultacee și polipi inflamatori. Examenul radiologic evidențiază tabloul complet al colitei ulceroase, forma ulcero-proliferativă și stabilește extinderea leziunilor.

#### **Forma gravă**

Se manifestă prin diaree profundă de până la 10 scaune pe zi. Diareea este afecală, alcătuită din puroi și sânge, tenesme. Starea generală este profund alterată, cu febră mare, prostrație, astenie, tahicardie, edeme condiționate de hipoalbuminemie. Suprainfecția colonului este constantă. Deficitul ponderal alcătuiește peste 15%, VSH e mai mare de 30 mm/oră, leucocitoză cu deviere în stânga, se atestă anemie de gradele II-III, hipoproteinemie, disproteinemie vădită. Endoscopic se depistează colita totală. Radiografia pe gol evidențiază distensia colonului. Irigografia este periculoasă din cauza fragilității pereților colonului.

#### **Complicații**

Complicațiile CU sunt reprezentate în tabelul 25.

**Tabelul 25. Complicațiile intestinale și extraintestinale ale CU.**

Intestinale	Extraintestinale
megacolon toxic perforația colonică hemoragia digestivă inferioară severă stenoze cancer colo-rectal	complicații articulare: artrita asociată colitei, sacroileita complicații cutanate: pyoderma gangrenosum complicații oculare: uveite, episclerite complicații hepato-biliare: colangita sclerozantă complicații tromboembolice

**Tratament****Tratamentul nemedicamentos**

Spitalizarea pe perioadele de acutizare și respectarea unui repaus la pat pentru toată faza activă (1-2 săptămâni). Sunt recomandate: supe mucilaginoase, pasate din crupe de ovăz, hrișcă, legume și fructe cu conținut redus de celuloză, drese cu ouă, pâine albă prăjită, carne și pește fierte, bulion diluat de carne slabă și pește, ouă fierte moi, jeleuri din fructe relaxative.

*Sunt limitate:* grăsimile animale, dulciurile, făinoasele, legumele și fructele bogate în celuloză – varză, sfeclă, ciuperci, citrice, pomușoare.

*Sunt excluse:* laptele și produsele lactate, în afară de caș-caval și unt (bolnavii prezintă deficit de lactoză intestinală, care ar putea să explice intoleranța la lapte), alimentele ce

stimulează activitatea motorie a colonului (băuturi reci sau dulci, ciocolată, cafea, nuci, alune), condimentele, conservele, bucatele la grătar. În formele grave ale colitei ulceroase se recurge la metodele de alimentație enterală sau parenterală.

Alimentația enterală se efectuează prin sonda nazogastriacă – câte 40-60 picături/minut. Alimentația enterală se combină cu cea parenterală, intravenoasă, prin intermediul căreia se administrează soluții de aminoacizi (alvezin, vamin, levamin), acizi grași, albumină de 10%, plasmă.

**Tratamentul medicamentos**

Tratamentul are ca scop controlul simptomelor și reducerea riscului de recurență, cu un obiectiv secundar minimizării expunerii la steroizi. Intensitatea tratamentului este în corelație cu severitatea simptomelor (tabelul 26).

**Tabelul 26. Principiile terapeutice conform evoluției colitei ulceroase la copii.**

Treapta	Evoluție	Principiul terapeutic „step-up”	Terapia adjuvantă
I	Ușoară-moderată	Derivații acidului 5-aminosalicilic (5-ASA);	Antibacteriene; Probiotico-terapie
II	Moderată-severă	Corticosteroizi; Imunomodulatori	
III	Non-răspuns	Terapia biologică	

**I. Derivații acidului 5-aminosalicilic (5-ASA):**

1. 5-ASA per os – terapie de inducție de prima linie în activitate ușoară și moderată;

2. 5-ASA topice în monoterapie este eficientă selectiv în proctită ușoară și moderată;

3. Combinarea 5-ASA per os cu cele topice (locale) este mai eficientă decât monoterapia orală.

**Sulfasalazina** a intrat în arsenalul terapeutic al colitei ulceroase. Ea reunește, printr-o punte azotică, un agent antibacterian, respectiv o sulfamidă (sulfapiridină) cu un agent antiinflamator (5-aminosalicilatul). Doza se prescrie în dependență de gravitatea procesului și vârsta copilului, constituind 40-70 mg/kg/zi, per os, 2 prize, max. 4 g/zi. Nu se utilizează la copii cu vârsta sub 2 ani. Această doză se indică pe 3-4 săptămâni, apoi doza se reduce treptat, până la 1/3

din cea inițială și se indică pe încă 6-12 luni. E importantă completarea tratamentului cu preparate ale acidului folic. Se recomandă ca medicație continuată chiar și în remisie. Se presupune că acest grup de medicamente scade întrucâtva riscul de cancer de colon.

**Mesalazina** indicată la copii de 6 ani sau mai mari și la adulți. Este indicată atât în tratamentul fazei active, cât și pentru a preveni recidivele. Doza constituie 60-80 mg/kg/zi, per os, 2 prize, max. 4,8 g/zi; 25 mg/kg/zi, per rectum, 1 priză, max. 1,0 g/zi.

**II. Corticosteroizi:**

1. Corticosteroizii orali sunt eficienți pentru inducerea remisiei, dar nu și pentru menținerea ei.

2. Steroizii orali se recomandă în activitate moderată cu manifestări sistemice și selectiv în activitate severă fără

manifestări sistemice sau când nu s-a obținut remisia cu terapia optimă 5-ASA.

3. Administrarea i.v. este indicată în activitate severă.

4. Este de ales în formele evolutive medii și severe, în lipsa efectului preparatelor sulfasalazinei pe parcursul a 2 săptămâni.

5. Steroizii sunt considerați un medicament eficient pentru exacerbări, însă nu cea mai bună alegere pentru tratamentul de întreținere din cauza efectelor secundare, inclusiv întârzierea creșterii, supresie corticosuprarenală, cataractă, osteopenie, intoleranță la glucoză, tulburări de dispoziție și efecte cosmetice.

**Prednisolon** – 1 mg/kg/zi, 1 priză, dimineața max. 40 mg/zi; răpus nesatisfăcător – 1,5 mg/kg/zi, 1 priză, max. 60 mg/zi; – 2-4 săptămâni; iar cea de susținere se indică pe 3-6 luni. Odată cu obținerea remisiunii clinice, doza treptat descrește la interval de 7-10 zile. În formele distale ale colitei ulceroase se folosesc local clistere cu hidrocortizon sau prednisolon–budesonid și budenofalk, intrarectal, 1-2 mg în 50 ml sau 100 ml într-o priză.

**Metilprednisolon** – 0,5-1,7 mg/kg/zi, i.v./p.o./i.m., 2 prize.

#### **Remedii imunomodulatoare:**

**Tiopurinele** (azatioprina, 6-mercaptopurina) se recomandă în menținerea remisiei la copiii cu intoleranță față de 5-ASA sau la acei cu recidive frecvente (2-3 recidive / an) sau maladie steroid-dependentă, în pofda tratamentului maximal cu 5-ASA. Nu sunt eficiente în inducerea remisiei. Tiopurinele în monoterapie nu sunt recomandate pentru inducția remisiunii: eficacitatea maximă a tiopurinelor necesită 10-14 săptămâni. La indicarea acestei medicații este necesară: monitorizarea periodică a hemoleucogramei și enzimelor hepatice în prima lună, inițial la fiecare 1-2 săptămâni, apoi 1 dată la 3 luni.

**6-mercaptopurina** – 1,0-1,5mg/kg/zi, per os, 1 priză.

**Azatioprina** – 2,0-2,5mg/kg/zi, per os, 1 priză.

**Citostaticele (metotrexat)** sunt imunosupresoare energice, dar, în același timp, cu efecte toxice severe. Se indică atunci când celelalte forme de tratament sunt ineficace. Acidul folic (5 mg 24-72 ore după metotrexat 1 dată/săpt. sau 1 mg 1 dată/zi timp de 5 zile/săpt.) este recomandabil. Monitorizare periodică a hemoleucogramei și ALT la pacienții în remisie stabilă. Dozaj: 5 mg/m<sup>2</sup> (suprafață corporală) s.c./i.m. 1 dată/săpt., max. 25 mg; apoi doza poate descrește până la 10 mg/m<sup>2</sup>, 1 dată/săpt., max. 15 mg, după o perioadă de câteva luni la remisia completă stabilă cu marcheri inflamatori normali.

### **III. Terapia biologică**

Strategiile terapeutice care utilizează modificatori ai răspunsului biologic includ infiximabul (cA2) – un anticorp monoclonal himeric pentru factorul de necroză tumorală (TNF) - $\alpha$ , care este eficient în cazurile de colită fulminantă. Infiximab este eficient pentru copii și adulți în cazul afectării moderate și severe. Adalimumab, la fel, este anticorp monoclonal, trebuie utilizat numai în non-răspuns sau intoleranță față de infiximab.

**Infiximab:**  $\geq 6$  ani – inducție: 5 mg/kg cu 3 doze, i.v., timp de 6 săpt. (săptămâna 0-2-6); apoi – menținere: 5 mg/kg, i.v., fiecare 8 săpt.;

– creșterea dozei până la 10 mg/kg, i.v. și/sau intervale mai mici la 4 săpt. poate fi necesară în cazul pierderii răspunsului față de medicament sau când nivelul medicamentului este redus;

– reducerea dozei – când nivelurile minime sunt peste 8-10  $\mu$ g/ml și remisiunea este atinsă.

**Adalimumab:**  $\geq 6$  ani – inducție: 2,4 mg/kg, s.c. (max. 160 mg), inițial; apoi – 1,2 mg/kg, s.c. (max. 80 mg) în săptămâna a 2-a; apoi – 0,6 mg/kg, s.c. (max. 40 mg); la fiecare 2 săptămâni; alternativ –  $<40$  kg: regim de dozare 80-40-20 mg;  $\geq 40$  kg: regim de dozare 160-80-40 mg.

#### **Tratamentul antibacterian:**

Sunt date insuficiente pentru a recomanda de rutină antibioticoterapia la pacienții ambulatoriu. Este indicată în formele grave ale colitei ulceroase. Se folosesc următoarele preparate:

**Ciprofloxacina** – 20 mg/kg/zi, per os, 1 priză.

**Azitromicina:**  $\geq 6$  luni: 30 mg/kg/zi, 1 priză, 1 zi, per os sau 10 mg/kg/zi, 1 priză, 3 zile per os sau 10 mg/kg/zi, 1 priză, 1 zi, apoi 5 mg/kg/zi 2-5 zile, per os.

**Rifaximina:**  $\geq 12$  ani: 600 mg/zi, 3 prize, 3 zile, per os.

**Metronidazol:** 10-20 mg/kg/zi, p.o./i.v., 7-10 zile.

**Enterofuryl:** 1–6 luni: 100 mg (1/2 ling.), 2-3 prize – 7 luni – 2 ani: 100 mg (1/2 ling.), 4 prize – 2 ani – 7 ani: 200 mg (1 ling.), 3 prize –  $>7$  ani: 200 mg (1 ling.), 4 prize.

#### **Probioticoterapia:**

A fost demonstrată eficacitatea probioticelor cu conținut de Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri, Escherichia coli Nissle, Saccharomyces boulardii.

**Tratamentul chirurgical** se practică în caz de complicații ce amenință viața bolnavului:

1. megacolon toxic cu durata de peste 4 zile;
2. hemoragii masive;
3. perforații;
4. abces pericolic.

## Boala Crohn

**Definiție.** Boala Crohn este o boală idiopatică inflamatorie cronică, transmurală, discontinuă, care poate implica orice segment al tractului gastrointestinal, la care se asociază multiple manifestări extraintestinale. Procesul inflamator tinde să fie excentric și segmentar, de multe ori cu zone de omitere (regiuni normale ale intestinului alternează cu zone afectate de inflamație).

Codul bolii Crohn conform clasificării CIM-XI: DD70; CIM-X - K50.

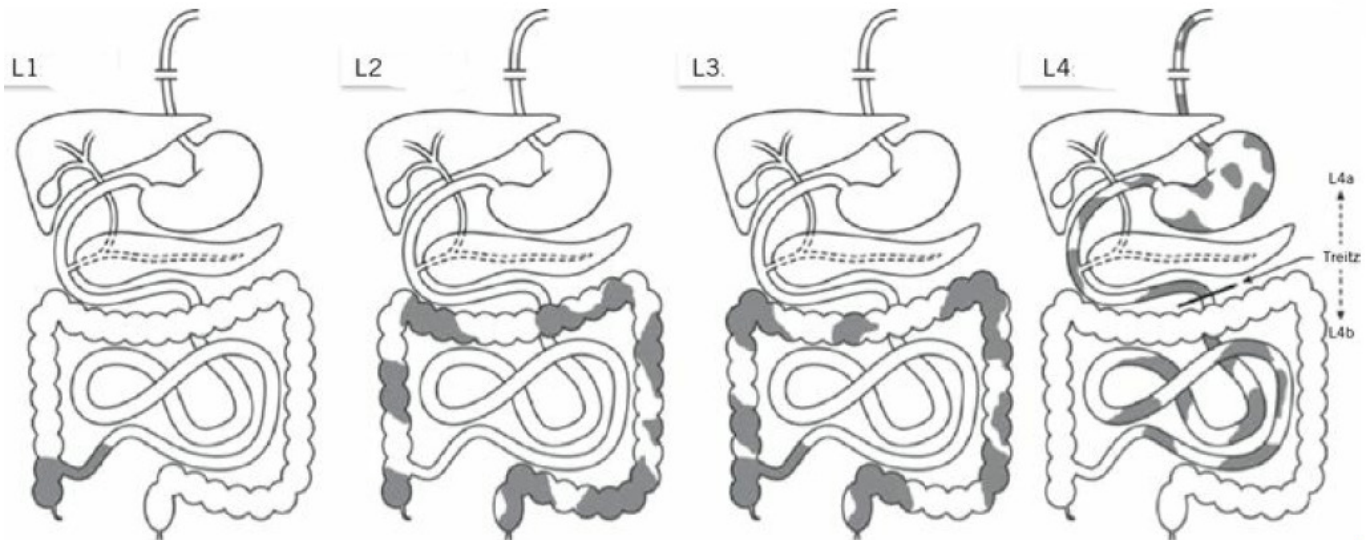
Clasificarea Paris în funcție de fenotipul bolii:

A: AGE – vârsta la debut

- A1a 0 <10ani
- A1b10 <17
- A2 17-40 de ani
- A3 >40 de ani

L: Location – localizarea bolii

- L1: distal 1/3 ileon
  - L2: colonică
  - L3: ileocolonică
  - L4a: afectarea superioară proximală de ligamentul Treitz
  - L4b: afectarea distală de ligamentul Treitz și proximal spre distal 1/3 ileon
- B: Behaviour – forma (fenotipul bolii)
- B1: nestructurizantă, nepenetrantă
  - B2: stricturizantă
  - B3: penetrantă
  - B2B3: penetrantă și stricturizantă
- p: se adaugă când coexistă afectarea perianală
- G: Growth – creșterea
- G0: fără deficit de creștere
  - G1: creștere deficitară



**Fig. 26.** Cele 5 nivele de localizare a procesului inflamator în boala Crohn la copii.

Conform CIM-X, se evidențiază următoarele localizări și forme ale bolii Crohn K50 – enterita regională; K50.0 – boala Crohn a intestinului subțire; K50.1 – boala Crohn a intestinului gros; K50.8 – alte localizări și forme ale bolii Crohn; K50.9 – Boala Crohn neprecizată.

### Epidemiologie:

- 2,2 - 6,8 : 100.000 copii cu vârsta între 1 și 16 ani;
- 3,5 : 100.000 populație, cazuri la copii cu vârsta între 10 și 19 ani (America de Nord);

- 15-25% din toți pacienții cu boala Crohn;
- vârsta de vârf - 11 ani;
- raportul băieți/fete de 1,6:1 (SUA).

### Etiologie

Se admite că etiologia este multifactorială, cu predispoziție genetică și alți factori de risc (tabelul 27), la care se asociază un răspuns imun neconform, care conduc la inflamația cronică a intestinului, stimulată de eliberarea în cantitate mare a citokinelor proinflamatorii.

**Tabelul 27. Factorii predispozanți în CU și boala Crohn la copii.**

Factori de risc	Factori triggeri (comuni pentru CU și BC)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cca 140 locusuri implicate;</li> <li>• concordanța cu boala Crohn la gemeni monoziгоți în 44,4% cazuri și dizigoți în 3,8%;</li> <li>• mutația genei NOD2 (proteina 1 a bolii intestinului inflamator)/ CARD15, cromosomul 16 – reglează răspunsul imun la produsele bacteriene – 25% din copii albi, 2% din copii de culoare neagră și hispanici;</li> <li>• mutația genei IL23R (implicată în protecție);</li> <li>• mutația genei ATG16L1 (implicată în auto-fagocitoză).</li> <li>• Factorul eredocolateral: rude cu BC, colite nedeterminate.</li> <li>• Factorul imun: răspuns imun aberant la factorii prezenți în lumenul intestinal (alimentari, infecțioși, parazitari, alergici).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factorul infecțios: bacterian (Chlamidia, Yersinia, Proteus, Micoplasma); viral (CMV, Retrovirus); parazitari (Giardia, Entamoeba); microflora condiționat-patogenă.</li> <li>• Factorul medicamentos: AINS, antibiotice.</li> <li>• Factorul alimentar: alimentarea artificială în perioada sugarilor (laptele de vacă); aditivii alimentari; excesul de glucide ușor asimilabile; deficitul de fibre alimentare și acizi grași polinesaturați; alimentele de tip fast food (&gt; 2 ori în săptămână).</li> <li>• Factorul de mediu.</li> </ul>

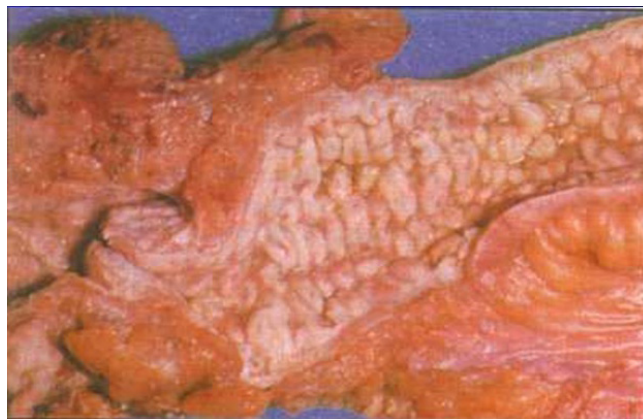
**Patogenie**

După activarea prin prezentarea antigenului, în boala Crohn predomină răspunsurile nerestricționate ale celulelor de tip Th1 helper, ca urmare a reglării defectuoase. Citokinele Th1 cum ar fi interleukina (IL) -12 și TNF- $\alpha$  stimulează răspunsul inflamator. Celulele inflamatorii recrutate de aceste citokine eliberează substanțe inflamatorii nespecifice, incluzând metaboliți ai acidului arahidonic, proteaze, factorul de activare a trombocitelor și radicalii liberi, care duc la vătămarea directă a intestinului. Infiltrarea neutrofilelor în cripte formează abcese de criptă, ceea ce duce la distrugerea criptei și atrofiere. Ulcerațiile sunt frecvente și sunt adesea văzute pe un fundal de mucoasă normală. Inflamația transmurală duce la îngroșarea peretelui intestinal și la îngustarea lumenului. Pe măsură ce boala Crohn progresează, aceasta este complicată prin obstrucție sau ulcerații profunde, ceea ce duce la fistulizarea prin traiectele sinusale care pătrund în seroasă, formarea abscesului, aderențe și malabsorbție.

Microscopic, leziunea inițială începe ca infiltrat inflamator focal în jurul criptelor, urmată de ulcerarea mucoasei superficiale. Ulterior, celulele inflamatorii invadează straturile profunde ale mucoasei și, în acest proces, încep să se organizeze în granuloame necazeoase. Granuloamele se extind prin toate straturile peretelui intestinal și în mezenter și ganglionii regionali. Deși formarea granulomului este patognomonică bolii Crohn, absența acestuia nu exclude diagnosticul.

Macroscopic, anomalia inițială constă în hiperemie și edem al mucoasei implicate. Ulterior, ulcerile superficiale discrete se formează asupra agregatelor limfoide și sunt văzute ca pete roșii sau depresiuni ale mucoasei. Acestea pot

deveni ulcerații profunde, serpiginoase, situate transversal și longitudinal peste o mucoasă inflamată, oferind mucoasei un aspect de pavaj. Leziunile sunt adesea segmentale, fiind separate de zone sănătoase și sunt denumite leziuni de salt.



**Fig. 27.** Mucoasa colonului cu aspect al „pietrelor de pavaj” în boala Crohn (imagine preluată

[www.present5.com/patologia-chirurgicala](http://www.present5.com/patologia-chirurgicala)).

**Boala Crohn a colonului.** Se observă îngustarea peretelui cu stenoza, ulcer serpiginos liniar și îngroșare a mucoasei (Sursa: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci MD. Colecție Harrison. Gastroenterologie și Hepatologie, ediția a II-a, 2017, 768 p.). În ultimele două decenii a fost realizat un progres impresionant în elucidarea genelor care conferă susceptibilitate pentru instalarea bolii Crohn. Cercetările în privința rolului microbiotei intestinale în declanșarea și

perpetuarea inflamației cronice abia câștigă teren în prezent. Transmisiunea familială a BC este recunoscută. Un istoric familial pozitiv la o rudă de gradul 1 rămâne factorul de risc major identificat pentru dezvoltarea maladiei.

Prima genă recunoscută, NOD2/CARD15, rămâne gena cu cel mai puternic efect în conferirea susceptibilității față de BC printre caucazieni. Descoperirea NOD2 a concentrat interesul cercetării asupra răspunsului imun înăscut la microbiotă. Exonul 12 al genei CARD15 codifică un receptor intracelular înăscut de recunoaștere a microbilor și componentelor virulenți. NOD2 leagă direct ATP-ul și dipeptida muramil (MDP) – un produs de descompunere a peptidoglicanului derivat din peretele celular al bacteriilor gram-negative și bacteriilor gram- pozitive. Stimularea CARD15 cu proteinele bacteriilor are ca rezultat activarea cascadei de semnalizare a factorului nuclear kappa beta (NF-κB). Mai mult decât atât, CARD15 poate fi reglat prin citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) printr-un element de legare NF-κB în regiunea sa promotoare, contribuind la amplificarea procesului inflamator. Precum era de așteptat pentru o genă implicată în imunitatea înăscută, CARD15 este exprimat în monocite, macrofage, inclusiv celulele dendritice și granulocite, celule prezente la nivelul leziunilor și implicate în formarea granulomelor. Celulele epiteliale intestinale, în special celulele Paneth, aflate în concentrațiile cele mai mari în interiorul ileonului, de asemenea, expresează gena CARD15. Un alt aspect intens studiat în prezent este autofagia, în acest sens fiind inițiate o serie de studii.

#### Semne și simptome

În timp ce simptomele gastrointestinale sunt de obicei prezente la stabilirea diagnosticului, manifestările extraintestinale pot fi observate la 25-35% dintre pacienți și pot reprezenta manifestări inițiale la unii pacienți. Există un interval de peste 6 luni, în mod obișnuit, între debutul simptomelor și diagnosticul bolii Crohn la copil.

**Durerea abdominală** este prezentă la majoritatea pacienților, fiind localizată în mod obișnuit în cadranul drept inferior. Poate fi observată, de asemenea, prezența unei dureri periombilicale sau situate în stânga. Poate fi notată, de asemenea, implicarea esofagiană sau gastroduodenală. Frecvent, durerea abdominală asociată cu boala Crohn este severă și poate trezi copilul din somn.

**Diareea** poate fi variabilă ca severitate (de la 1-2 scaune semiconsistente pe zi la o diaree marcată – peste 6 scaune pe zi), cu sau fără semne de deshidratare. Scaunele sangvinolente sunt mai frecvente în afectarea colonică decât în afectarea intestinului subțire, deși ulceratiile profunde ale mucoasei intestinului subțire pot precipita hemoragii severe. Boala

perirectală (ex.: fistule, fisuri) poate fi observată la aproximativ 15-30% dintre pacienți. Anorexia, greața și vărsăturile sunt comune.

**Sindromul de malabsorbție:** apare în localizarea ileală, în prezența fisturilor entero-enterale sau în cazul intestinului subțire contaminat.

**Simptome și semne de afectare sistemică:** anorexia, greața și vărsăturile, febra, starea generală de rău și fatigabilitatea. Falimentul creșterii și maturarea osoasă întârziată deseori însoțesc simptomele de bază. Uneori copiii pot prezenta falimentul creșterii drept singura manifestare a bolii Crohn. Cauzele falimentului creșterii includ aportul caloric inadecvat, absorbția neoptimală sau pierderea excesivă de nutrienți drept urmare a inflamației cronice. Amenoreea primară sau secundară și întârzierea pubertară, la fel, sunt comune. Implicarea gastrică sau duodenală poate fi asociată cu vărsături recurente și dureri epigastrice.

#### Manifestări extraintestinale

- Dermatologice: eritem nodos, pioderma gangrenoasă, ulceratiile aftoide orale;
- Oculare: uveită, episclerită;
- Osoase: osteopenie, osteoporoză;
- Renale: nefrolitiaza oxalică, amiloidoza, glomerulonefrita;
- Hepatobiliare: colangita sclerozantă primitivă (CSP);
- Reumatologice: artrita periferică (tip I – migratorie, pauciarticulară, tip II – cronică, poliarticulară), sacroileita, spondilita anchilozantă;
- Manifestări tromboembolice: TVP, TEP.

*Artrita și artralgiile* constituie cele mai frecvente manifestări extraintestinale ale CD, raportate la 15% dintre pacienții tineri. Artropatia implică de obicei câteva articulații mari, în special genunchii, șoldurile și gleznele. Denumită anterior „artrită colitică”, gradul de inflamație articulară reflectă activitatea inflamatorie în intestin.

Cele mai frecvente *manifestări cutanate* sunt: eritemul nodos (8% -15%) și pioderma gangrenoasă (1,3%). Eritemul nodos tinde să apară atunci când boala intestinală este activă. Pioderma gangrenoasă necesită tratament medical specific.

*Leziunile oculare* par a fi mai puțin frecvente la pacienții tineri decât la adulți, dar apare episclerita acută și uveita și rareori apar miozite orbitale. Uveita asimptomatică a fost descrisă în CD predominant atunci când numai colonul este implicat.

*Complicațiile renale* nu sunt de natură inflamatorie, ci mai degrabă cauză de afectare a intestinului. Acestea includ obstrucția ureterică, hidronefroza și o incidență crescută de pietre urinare.

*Manifestările osoase* se traduc prin densitatea osoasă scăzută.

Localizarea bolii influențează nemijlocit simptomatologia.

### Ileocolita

Cel mai comun loc de afectare este ileonul terminal, astfel prezentarea clinică a ileocolitei se traduce prin episoade recurente dureroase în flancul drept și diaree. Se poate întâmpla ca prezentarea inițială să mimeze apendicita acută, cu durere pronunțată în flancul drept, febră, leucocitoză. Durerea de obicei este colicativă, fiind precedată și urmată de actul de defecație. De obicei pacientul este subfebril. Pierderea în greutate este comună – cca 10/20% din masa corporală. În flancul drept se poate palpa ocazional o masă inflamatoare, compusă din intestinul gros inflammat, mezenterul aderent și indurat. Edemul, îngroșarea peretelui intestinal gros și fibroza acestuia asociate cu masa palpabilă indică lumenul îngust la radiografie (semnul „sforii”).

### Jejunoileita

Boala inflamatorie prelungită este asociată cu pierderea suprafeței digestive și absorbante, acest eveniment

traducându-se orin malabsorbție și steatoree. Carențele nutritive în acest caz pot rezulta în ingerarea redusă și în pierderile enterice de proteine și nutrimente. La rândul său malabsorbția intestinală conduce spre instalarea anemiei, hipoalbuminemiei, hipocalcemiei, hipomagneziemiei și coagulopatiei. Fracturile sunt un fenomen frecvent întâlnit din cauza deficitului de vitamina D, calciu și utilizarea prelungită a terapiei cu glucocorticosteroizi. Diareea este caracteristică bolii active.

### Colita și boala perianală

Pacienții dați acuză febră, stare generală de rău, diaree, crampe abdominale și uneori hematochinezie. Durerea este cauzată de trecerea materiilor fecale prin segmentele îngustate și inflamate ale intestinului gros. Strictura poate apărea la cca 4-16% din pacienți și produce simptomele unei ocluzii colonice. În cazul acestei forme, există riscul de fistulizare în stomac sau duoden, cauzând vome fecaloide. Boala perianală afectează cca o treime din pacienții diagnosticați cu BC. Pentru aprecierea mai obiectivă a stării pacientului este recomandat indicele pediatric PCDAI (tabelul 28) de activitatea bolii Crohn (PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index score, PGHM, 2019).

**Tabelul 28. Indicele pediatric de activitate a bolii Crohn PCDAI**

(Sursa: 1. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019 Jan; 22(1):50-56. 2. *Pediatrics. Eastern Europe*, 2017, v. 5, № 4).

Categoria	Parametrii	Descrierea detaliilor	puncte
Anamneza (reevaluare la 1 săpt.)	Durere abdominală	absentă	0
		ușoară – scurtă, nu afectează activitatea cotidiană	5
		moderată/severă – zilnică, de durată, afectează activitățile, nocturnă	10
	Numărul de scaune/zi	formate/1 lichid, fără sânge	0
		≤ 2 semiformate + striuri de sânge/2-5 lichide ± striuri de sânge	5
		hemoragie abundentă/≥ 6 lichide/ diaree nocturnă	10
	Calitatea vieții	bună, fără limitarea activității cotidiene	0
		sub valoarea nominală, ocazional limitarea activității	5
		foarte rea, limitarea frecventă a activității cotidiene	10
Examenul fizic	Masa corporală	absența diminuării, stabilă	0
		diminuare cu 1% -9%	5
		diminuare cu ≥ 10%	10
	Talia	Mai mică de 1 DS	0
		Între 1 DS și 2 DS	5
		Mai mică de 2 DS	10
Abdomen		indolor, suplu	0
		sensibilitate/etanșare indoloră	5
		durere severă	10



Examenul fizic	Afectarea perirectală	absentă, asimptomatică semne de inflamație, 1-2 fistule indolore, fisuri, drenaj insuficient, indolore fistulă activă, drenare, sensibilitate, absces	0 5 10
	Manifestări extraintestinale (febră $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , artrită, uveită, eritem nodos, piodermie gangrenoasă) $\geq 3$ zile pe parcursul săptămânii	absente 1 semn $\geq 2$ semne	0 5 10
Datele de laborator (ultima săptămână)	Hematocrit (%)	<i>copii &lt; 10 ani:</i> $\geq 33$	0
		28-32 (2.5)	2,5
		< 28	5
		<i>fete 11-18 ani:</i> $\geq 34$	0
		29-33	2,5
		< 29	5
		<i>băieți 11-14 ani:</i> $\geq 35$	0
		30-34	2,5
		< 30	5
VSH (mm/oră)		<i>băieți 15-18 ani:</i> $\geq 37$	0
		32-36	2,5
		< 32	5
Albumina (g/l)		< 20	0
		20-50	2,5
		> 50	5
		$\geq 3,5$	0
		3,1-314	5
		$\leq 3,0$	10

Interpretarea scorificării activității bolii Crohn după indicele PCDAI: suma maximală a punctajului este de 600 puncte; indice < 150 de puncte – remisie a bolii; între 150 și 200 puncte – activitate joasă; între 200 și 450 de puncte – activitate medie; > 450 de puncte – activitate severă.

#### Examele de laborator și instrumentale

Criteriile de diagnostic ale Organizației Mondiale a Sănătății pentru boala Crohn includ următoarele:

– Leziuni discontinue sau segmentare, precum și un aspect pietruit sau ulcer longitudinal notate pe studii radiologice, endoscopie și probe rezecate.

– Inflamație transmurală dovedită prin evaluare clinică, studii radiologice, biopsie.

– Granuloame necazeoase, evidențiate pe rezultatele biopsiei și segmentele rezecate.

– Tulburări perianale.

#### Evaluarea paraclinică a pacientului cu boala Crohn

I. **Hemoleucograma, analiza biochimică:** anemia (în 70% dintre cazuri), creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor (în 80% dintre cazuri), hipoalbuminemia (60%) și trombocitoza (60%) sunt cele mai frecvente dereglări

înregistrate la pacienții cu boala Crohn. Rezultatele de laborator normale nu exclud diagnosticul de boala Crohn.

II. **Teste imunologice:** CIC, PCR, FR – N, ↑; – anticorpi anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) IgA, anti-Saccharomyces cerevisiae IgG – asociat bolii Crohn în 60%; - anticorp perinuclear anti-citoplasmă neutrofilică (p-ANCA) – asociat bolii Crohn în 40%. Markerii anti-glicani sunt semnificativ crescuți în BC în comparație cu CU. Prevalența anti-OmpC (anticorpi anti-antigene bacterieni E. coli de tip IgA) și anti-IL2, la fel, a fost identificată la pacienții pediatrici cu BC.

III. **Coprograma:** pH acid; resturi alimentare nedigerate; leucocite: +, ++, +++; mucus: +, ++, +++; eritrocite, puroi (rar).

IV. **Examen coproparazitologic și coprocultura:** diagnostic diferențial cu infecțiile intestinale parazitare. Diagnostic diferențial cu infecțiile intestinale bacteriene (Clostridium difficile, Salmonella, Shigella, Entamoeba histolytica, Campylobacter, Giardia, Escherichia coli).

V. **Dozarea calprotectinei fecale:** ≤ 50 μg/g mase fecale – limite normale; >50 μg/g mase fecale – proces inflamator colorectal, ajută la diferențierea prezenței bolii inflamatorii intestinale de sindromul intestinului iritabil.

VI. **Endoscopia:** în boala Crohn colonică și iliocolonică este indicată colonoscopia totală cu ilioscopie terminală, iar în localizarea proximală – EGDS.

Proctosigmoidoscopia: aspectul granular și friabilitatea extremă sunt sugestive. Ulcere superficiale pot fi detectate atât pe mucoasa normală, cât și pe cea afectată.

Endoscopia cu videocapsulă este eficientă și în BC.

VII. **Radiologia:** evaluarea segmentelor intestinului subțire și gros (stricturi, fistule etc.) IRM prezintă o valoare de importanță diagnostică pentru detectarea abceselor, fistulelor, în special celor situate pelvic sau perianal, precum și în stadiile incipiente ale bolii.

VIII. **Biopsia + diagnosticul histologic:**

– inflamația se localizează la orice nivel al tractului digestiv;

– peretele este mult îngroșat;

– sunt prezente adenopatii inflamatorii;

– ulcere aftoide, apoi profunde;

– fisuri, mucoasă cu aspect de „piatră de pavaj”, stricturi;

– microscopic: evidențiază criptită, abcese, precum și extensia transmurală a inflamației, agregate limfoide, granuloame, fisuri, colagenizare, hiperplazie neuronală și hipertrofie musculară.

Elementul principal care face diferențiere între CU și BC este prezența granuloamelor.

**Diagnosticul diferențial:**

Se face cu: Colita ulceroasă (tabelul 29), sindromul Behcet, purpura Henoch-Schonlein, boala de rejet al greței, sindromul intestinului iritabil, intoleranță la proteine, tuberculoza, infecția intestinală, boala celiacă, imunodeficiență, boala granulomatoasă cronică, enterita de iradiere, enterocolita ischemică.

**Tratamentul**

Acesta este orientat spre ținerea sub control a manifestărilor intestinale, susținerea creșterii și dezvoltării corespunzătoare, asigurarea calității vieții.

Sarcinile esențiale sunt inducerea și menținerea remisiei.

**Tabelul 29. Diagnosticul diferențial al bolii Crohn cu Colita Ulceroasă la copii.**

	<b>Boala Crohn</b>	<b>Colita Ulceroasă</b>
Distribuție	Întregul tract digestiv	Limitat – colon
Leziuni întrerupte	Implicare continuă, proximală de la rect	Lipsă
Morfopatologie	Transmural	Mucoasa
Granuloame 30%	Da	Nu
Radiologic	Întregul tract digestiv	Doar colonul
Riscul malignizării	Crescut	Cca 1%
Deficit ponderal	Des	Rar
Afectare perianală	Des	Rar
Fistule	Des	Niciodată
Obstrucție	Des	Rar

**Tratamentul nemedicamentos**

Sprijinul nutrițional este o componentă vitală a managementului pacienților cu BC. Obiectivele managementului includ corectarea și prevenirea deficitelor nutritive, precum și controlul simptomelor. Pentru copii și adolescenți, cel mai important sfat este dieta bogată în proteine cu calorii suficiente, pentru a menține sau restabili greutatea și pentru a sprijini creșterea. Recomandările pentru aporturile zilnice de calorii totale și proteine trebuie făcute conform necesarului de vârstă.

Majoritatea copiilor care se prezintă în stadiul de debut al BC sunt tratați cu nutriție exclusiv enterală, frecvent cu o formulă polimerică. Pacienții care au primit această formulă au înregistrat o îmbunătățire nu numai în ceea ce privește statutul nutrițional, dar și în activitatea inflamatorie a bolii lor. Se recomandă evitarea alimentelor bogate în fibre insolubile (legume nepreparate, fulgi de porumb, semințe, nuci). Nutriția exclusiv enterală (NEE) – de prima linie se utilizează ca terapie de inducție pe un termen de 6-8 săptămâni; se administrează per os, utilizând formula proteică polimerică;

- formulele elementare (hidrolizate) se vor utiliza când există indicații medicale specifice pentru utilizarea lor (alergie la proteina laptelui de vaci);
- tubul nazogastric se va utiliza în cazul incapacității realizării unui aport oral adecvat;
- dacă NEE nu induce răspuns clinic timp de 2 săptămâni se va iniția un tratament alternativ;
- reintroducerea alimentelor obișnuite se va efectua progresiv, cu reducerea concomitentă a volumului formulei la fiecare 2-3 zile, timp de 2-3 săptămâni.

**Tratamentul medicamentos:**

**Derivații acidului 5-aminosalicilic (5-ASA):** agenții 5-ASA sunt utilizați în mod curent pentru a induce remisiunea bolii active și a preveni recurența indusă de tratamentul medical sau chirurgical. Boala Crohn cu grad de activitate ușor sau moderat răspunde în mod obișnuit bine la toți agenții 5-ASA. Boala inflamatorie a intestinului subțire, în special cea a ileonului terminal, este în mod curent tratată cu mesalamină și mesalazină, care sunt parțial eliberate în intestinul subțire față de sulfasalazina, eliberată primar în colon.

**Sulfasalazina/Mesalazina:** 50-80 mg/kg/zi, per os/per rectum, max. 4 g/zi.

**Corticoterapia:** corticosteroizii au efecte profunde asupra sistemului imun al copilului și răspunsului inflamator. Efectele importante realizate de această terapie: inhibiția proliferării celulelor T, scăderea producției de IL-1 de către macrofage, scăderea producției de IL-2 de către monocite și macrofage, scăderea expresiei moleculelor de adeziune a celulelor endoteliale și scăderea permeabilității vasculare, care

conduce la reducerea migrației neutrofilelor din sânge la locul inflamației. Corticosteroizii sunt capabili să inducă remisiunea. La copii cu BC ileo-cecală ușoară-moderată, alternativă la corticosteroizii sistemici în inducerea remisiunii este budesonidul. Corticosteroizi nu se utilizează ca terapie de menținere. Terapia este inițiată prin administrarea de:

**Prednisolon** – 1 mg/kg/zi, 1 priză, max. 40 mg/zi; răspuns nesatisfăcător – 1,5 mg/kg/zi, 1 priză, max. 60 mg/zi; 2-4 săptămâni; descreșterea dozei la interval de 7-10 zile.

**Metylprednisolon** – 0,5-1,7 mg/kg/zi, i.v./p.o/i.m., 2 prize.

**Budesonid** – 0,45 mg/kg/zi, max. 9-12 mg/zi; 4 săptămâni; sistarea poate fi redusă până la 10-12 săptămâni.

**Imunosupresori:**

Azatioprina/6-mercaptopurina se recomandă ca o opțiune în terapia de menținere după obținerea remisiunii clinice non-steroidiene la copii cu riscul unui rezultat slab. Tiopurinele în monoterapie nu sunt recomandate pentru inducția remisiunii: eficacitatea maximă a tiopurinelor poate fi atinsă în 8-14 săptămâni.

**6-mercaptopurina** – 1,0-1,5 mg/kg/zi, per os, 1 priză.

**Azatioprina** – 2,0-2,5 mg/kg/zi, per os, 1 priză.

**Terapia biologică:**

Anticorpii monoclonali sunt folosiți în tratamentul bolii Crohn moderate active până la severe sau a bolii fistulizante, care nu răspunde la alte terapii medicale. Infliximabul este un anticorp monoclonal anti-TNF alfa, prezintă rezultate promițătoare în tratamentul BC. Adalimumabul, la fel, este un anticorp monoclonal anti-TNF alfa, de origine umană, recomandat copiilor peste 6 ani, bine tolerat, care induce și menține remisiunea în boala Crohn.

**Infliximab:** ≥ 6 ani – inducție: 5 mg/kg cu 3 doze, i.v., timp de 6 săpt. (săptămânile 0-2-6); apoi - menținere: 5 mg/kg, i.v., fiecare 8 săpt.;

**Adalimumab:** ≥ 6 ani – inducție: 2,4 mg/kg, s.c. (max. 160 mg), inițial; apoi 1,2 mg/kg, s.c. (max. 80 mg) în săptămâna a 2-a; apoi – 0,6 mg/kg, s.c. (max. 40 mg) la fiecare 2 săptămâni.

Recent, Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie, 2018, a propus implementarea în practica clinică a următoarelor recomandări:

- Natalizumabul trebuie luat în considerare pentru utilizarea în inducerea răspunsului simptomatic și a remisiei la pacienții cu boală Crohn activă.
- Natalizumabul trebuie utilizat pentru menținerea remisiunii induse de natalizumab a bolii Crohn numai dacă anticorpusul seric al virusului John Cunningham (JC) este negativ. Testarea anticorpusului anti-JC trebuie repetată la fiecare 6 luni și tratamentul va fi oprit dacă rezultatul este pozitiv.

- Ustekinumabul trebuie administrat pacienților cu boală Crohn moderată până la severă, care nu au reușit tratamentul anterior cu corticosteroizi, tiopurine, metotrexat sau inhibitori anti-TNF sau care nu au avut nicio expunere prealabilă la inhibitori anti-TNF.

- Corticosteroizii intravenoși trebuie utilizați pentru a trata boala Crohn severă sau fulminantă.

Studii recente au dovedit că terapia anti-TB cu macrolide, fluorochinolone, 5-nitroimidazoli și rifaximină (singure sau în combinație) induc remisiunea în boala Crohn.

Asocierea **antibioticoterapiei** orale (ciprofloxacina + metronidazol) se recomandă în tratamentul maladiei perianale fistulizante.

#### **Tratamentul chirurgical:**

Se indică în perforația de colon, hemoragia ileo-colică necontrolată și megacolonul toxic. La fel, în cazurile de obstrucție secundară stenozei, fistulei, abcese și în boala perianală severă se recurge la tactica chirurgicală.

#### **Suport psihosocial**

Copii cu boala Crohn deseori suferă din cauza sentimentului că sunt diferiți, sunt preocupați de imaginea corpului, întâmpină dificultăți din cauza faptului că nu participă pe deplin în activitățile corespunzătoare vârstei. Suportul social este o componentă importantă a managementului BC. Consilierea psiho-socială ajută familia să înțeleagă boala și să anticipeze problemele care pot surveni.

## **DISFUNȚIILE BILIARE LA COPII**

**Definiție.** Disfuncția biliară la copii este o dereglare funcțională a funcțiilor motorii și discoordonatorie a tonusului veziculei biliare, ducturilor biliare intrahepatice și/sau a aparatului sfincterelor ducturilor extrabiliare. Consensusul ROMA IV, 2016 nu a evidențiat această formă de dereglări biliare funcționale la copii, deoarece sunt considerate cauze secundare și nu pot exista ca nozologie separată. Cu toate acestea, disfuncțiile biliare la copii sunt frecvent întâlnite. Se disting următoarele tipuri de disfuncții biliare la copii (Consensus ROMA IV, 2016):

#### **Dereglări funcționale ale veziculei biliare și sfincterului Oddi:**

- E1. Durere biliară.
- E1a. Dereglare funcțională a veziculei biliare.
- E1b. Disfuncție a sfincterului Oddi de tip biliar.
- E2. Disfuncție a sfincterului Oddi de tip pancreatic.

Clasificarea internațională a maladiilor în revizia CIM-XI distinge următoarele coduri ale bolilor induse de disfuncții biliare: Dischinezie sau spasm de sfincter Oddi – DC14.2;

Conform versiunii CIM-X, disfuncțiile biliare la copii pot fi codificate cu:

K 82.8 Dischinezie a veziculei biliare și a ducturilor.

K 83.4 Spasm al sfincterului Oddi.

La copiii cu vârsta sub 10-12 ani este dificil de a diagnostica în baza semnelor clinice modificările locale specifice patologiei funcționale biliare. Prezența la copiii cu semne clinice digestive doar a unei dereglări motorii izolate a aparatului biliar nu-i permite medicului practician să distingă tipul de disfuncție. Aprecierea corectă a dereglărilor motorii ale veziculei și căilor biliare la copii poate fi efectuată prin metode neinvazive (sonografia abdominală) utilizate pe larg în pediatrie sau prin cele invazive, mai rar efectuate cu scop diagnostic, cum ar fi manometria dereglărilor de tonus ale sfincterului Oddi. Aceasta din urmă este o metodă invazivă și dificilă de aplicat la copii, inclusiv la cei de vârstă mai mare. Varianta de dereglare funcțională biliară E2 (disfuncție a sfincterului Oddi de tip pancreatic) este una reușită pentru medicul practician, deoarece confirmă implicarea pancreasului în procesul patologic, însă criteriile clinice diagnostice pozitive în folosul stabilirii diagnosticului de pancreatită acută sau cronică în acutizare nu sunt întrunite, conform recomandărilor protocoalelor clinice internaționale aprobate la copii.

Anterior, diagnosticul de disfuncție biliară (DB) la copii a fost însoțit de o multitudine de formulări, inclusiv de durere abdominală biliară acalculoasă, dischinezie a veziculei biliare, dischinezie a căilor biliare, stenoză a sfincterului Oddi, stenoză ampulară [Peter B. Cotton, 2016]. Termenii precum „dispancreatism” și „pancreatita reactivă” utilizați anterior la formularea diagnosticului de tulburări funcționale ale pancreasului și-au pierdut actualitatea și nu sunt utilizați. Frecvența DB la copii este destul de variabilă. Conform datelor oferite de literatură, în structura patologiei cronice digestive DB la copii are o frecvență între 5-25-90-95%, în special la adolescenți, ceea ce poate fi explicat prin interpretarea statistică a diagnosticului de tulburări funcționale biliare drept un diagnostic secundar. Diagnosticul de DF la copii nu este unul de bază, deseori fiind asociat patologiei inflamatorii organice a tractului digestiv. La adulți DB este diagnosticată la 15-20% cazuri, atestând o creștere direct proporțională cu vârsta și o progresare spre modificări patologice organice [Баранская E.K., 2007]. Golirea întârziată a veziculei biliare la copii poate fi constatată în numeroase cazuri, inclusiv la subiecți sănătoși, concomitent cu alte tulburări funcționale digestive.

**Clasificarea DB la copii.** DB la copii se deosebesc în funcție de etiologie: 1) primare și secundare; 2) starea funcțională – hipofuncție sau hiperfuncție și spasm sau insuficiență a sfincterului Oddi (hipertonice sau hipotonice). La copii

mai frecvent sunt întâlnite disfuncții de tip hipomotorii, iar în cazul predominării parasimpaticotoniei – cele hipermotorii.

*Dereglările biliare funcționale primare* sunt determinate de tulburările neuromorale ale tractului digestiv, inclusiv ale aparatului biliar, cu majorarea reactivității și sensibilității veziculei biliare și a sfincterului Oddi. Aceasta creează condiții pentru o activitate motorie discoordonantă a veziculei și sfincterului Oddi, cu dereglarea pasajului bilei și/sau a sucului pancreatic secretate în duoden, în lipsa cauzelor organice.

*Dereglările biliare funcționale secundare ale căilor biliare* frecvent se dezvoltă reflector după modelul reflexelor visceroviscerale pe fundalul maladiilor inflamatorii ale organelor tractului digestive, patologia altor organe și sisteme, în helmintiaze, pe fundalul anomaliilor căilor biliare.

**Etiologia și patogeneza DB.** Cauzele etiologice cele mai frecvente ale disfuncțiilor veziculei și ale căilor biliare la copii sunt: tulburările vegetativ-somatice, depresia, situațiile de stres care induc dereglarea proceselor neurologice în scoarța creierului, diminuarea proceselor vegetative superioare, a mecanismelor neuromorale, iar în consecință – tulburări digestive funcționale, inclusiv disfuncții biliare [Drossman D.A., 2016]. Printre factorii predispozanți pentru DB la copii cei mai frecvenți pot fi: complicațiile sarcinii și nașterii la femeia gravidă, alimentația artificială în primul an de viață, greșelile în diversificarea alimentării (termenul diversificării și tipul produselor alimentare cu care a început), alimentarea necorespunzătoare a copilului de vârstă mică și mai mare, patologia cronică a sistemului digestiv (gastritele și duodenitele cronice, boala ulceroasă, hepatitele virale suportate, helmintiazele etc.), dermatitele alergice, prezența DB la membrii familiei, patologia sistemului nervos central și maladiile endocrine (patologia glandei tiroidiene, a suprarenalelor, diabetul zaharat), patologia ginecologică, tulburările diencefalice.

Drept factori cauzali pentru afectarea secundară a tractului biliar la copii sunt maladiile cronice inflamatorii ale zonei gastroduodenale (esofagitele, boala de reflux gastroesofagian, gastritele, duodenitele, ulcerul gastric și duodenal, litiaza biliară), ale intestinului (colitele acute și cronice, duodenostaza, constipația cronică) și maladiile cronice ale pancreasului. Factori importanți pentru dezvoltarea DB la copii sunt anomaliile congenitale ale organelor sistemului digestiv, maladiile parazitare (în special lamblioza), alergia alimentară, toxicitatea medicamentoasă (M-colinoliticele, antagoniștii de Ca), nitriții.

Printre factorii predispozanți suplimentari, care pot condiționa formarea DB la copii, sunt surmenajul psiho-emoțional și fizic al copilului, stresul cronic, hipodinamia, dereglările

regimului alimentar (abuzuri alimentare sau alimentare săracă nutrițional).

La pacienții pediatrici cu DB are loc contracția sporită a sfincterului Oddi, iar disfuncția veziculei biliare poate fi asociată cu alte dischinezii ale tractului digestiv cum ar fi sindromul colonului iritabil, sindromul constipației cronice, gastropareza.

Formarea DB la copii se datorează dereglării funcției tonico-motorii a veziculei biliare, a căilor biliare sau a sfincterelor lor, cu creșterea presiunii interne și dezvoltarea hipersensibilității receptorilor tractului biliar. Semnele specifice de afectare inflamatorie organică și modificare a compoziției bilei în DB la copii lipsesc. În cazul diminuării fracției de goliere a veziculei biliare, examenul scintigrafic poate determina prezența fenomenului sludge biliar sau a microlitiazii. Durerea abdominală în DB la copii poate fi explicată prin conceptul hipersensibilizării neuronilor viscerali și senzația de durere (alodinie). O mare parte din organele interne au același tip de inervare senzorială, 50% din neuronii senzoriali ai pancreasului inervând și duodenul. Există o legătură vicioasă între stază și inflamație.

**Criteriile diagnosticului în DB la copii.** Criteriile diagnosticului diferențial al DB la copii includ prezența semnelor clinice specifice, caracterul contracției motorii și al mișcării sau majorării dimensiunilor (tabelul 30) transversale a veziculei biliare (dimensiuni pre- și postprandiale comparate), diminuarea sau creșterea volumului veziculei biliare apreciate la sonografia abdominală pre- și postprandial (în ml sau m<sup>3</sup>), la golirea ei, după stimulare cu dejun colagog (dejun obișnuit vârstei, alimentarea cu 2 gălbenușuri moi de ou, cu 70-100 ml de smântână de 15-20% sau medicamentos).

Determinarea acestor parametri motorii de evacuare a veziculei biliare în timpul examenului sonografic este considerată un test diagnostic neinvaziv, ușor de aplicat la copii de vârstă mai mare de 4 ani și permite aprecierea capacităților motorii ale veziculei biliare. Grosimea pereților veziculei biliare la copii evidențiată de examenul sonografic este de aproximativ 2 mm., diametrul ductului biliar comun la cei sănătoși este de 6 - 8 mm, diametrul inferior al ducturilor biliare lobare nu trebuie să depășească 3 mm (tabelul 30).

*Durerea biliară* este localizată în epigastru sau în hipocondrul drept în cvadrantul drept, legată de actul alimentării sau situații de stres sau situații emoționale, poate fi ascendentă recurentă (periodică, nu în fiecare zi), surdă sau acută colicativă cu adresări urgente la chirurgul pediatru în Departamentul de Urgențe Medicale. Durerea biliară este provocată de alimentele grase, prăjite, volumul excesiv de alimente, poate fi însoțită de nose și vomă, poate fi accentuată la efortul fizic, dar poate fi ameliorată la modificarea poziției

corpului sau la administrarea antiacidelor. Durerea poate iradia în spate sau omoplatul drept, deseori fiind cauza trezirii din somn a copilului după o alimentare mai copioasă.

Disfuncția biliară hipertonică (hiperchinetică) se caracterizează prin dureri biliare de tip colicativ în epigastru sau în

hipocondrul drept, de scurtă durată, pe un fundal de temperatură normală a corpului. Pentru disfuncția biliară hipotonică (hipomotorică) sunt caracteristice durerile abdominale surde, sâcâitoare, absența subfebrilității sau febrei.

**Tabelul 30. Dimensiunile normale și volumul veziculei biliare la copii.**

Vârsta, ani	Lungimea, cm	Lățimea, cm	Volumul mediu, ml	Volumul mediu, cm <sup>3</sup>
n/n - 3 luni				3,2
1-3 ani				8,6
preșcolari și <5	29 - 52	14 - 23	8,5	-
6 - 8 ani	44 - 74	10 - 24	9,2	33,6
9 - 11 ani	34 - 65	12 - 32	33,6	-
12 - 16 ani și adulți	38-80	13 - 28	33,6	50-60

*Manifestările neurologice și vegetative:* cefaleea, senzația de „nod în gât”, cardialgiile, hiperhidroza, somnolența, supraoboseala, comportamentul impulsiv, senzația de „mâini reci”, depresia, iritabilitatea, diminuarea capacității de a însuși programul școlar.

*Modificările imagistice ale vezicii biliare evidențiate de sonografia abdominală.* Sonografia abdominală standard nu permite verificarea stării funcționale și tipul dereglărilor funcționale biliare la copii. Pentru acest scop este necesară efectuarea colecistografiei dinamice cu determinarea dimensiunilor liniare ale veziculei biliare și monitorizarea dinamicii lor peste fiecare 15 minute timp de 2 ore, după administrarea unui dejun corespunzător vârstei cu efect colagog. La copiii sănătoși funcția motorie a veziculei biliare este considerată normală dacă postprandial, peste 30 de minute, are loc micșorarea dimensiunii transversale cu 50%, iar a volumului – cu 50-60% față de cel preprandial. Pentru stimularea contracției veziculei biliare poate fi utilizată proba cu sorbit sau administrarea i/v a colecistochininei în doză de 20 mg/kg/corp. Drept indice indirect al disfuncției biliare cu spasm de sfincter Oddi la copii servește absența eliminării bilei din papila duodenală mare în timpul introducerii sondei endoscopului și lipsa eliminării bilei în lumenul descendent al duodenului.

Dejunul colagog poate fi asigurat prin dejunul obișnuit conform vârstei copilului, sau includerea în alimentare a 2 gălbenușuri moi de ou, brânză sau alt stimulator colagog (xilolit, sorbit). Prima examinare se va efectua dimineața, pe nemâncate, cu măsurarea caracteristicilor veziculei biliare (poziție, imagine, grosimea pereților, dimensiuni longitudinale și transversale), iar peste 30 de minute după dejunul colagog,

examenul sonografic va fi repetat cu măsurarea repetată a dimensiunilor transversale și a volumul postprandial restant al veziculei biliare.

Criteriile diagnosticului sonografic includ: absența la USG abdominală a concremențelor sau altei patologii structurale în vezicula biliară, prezența fracției scăzute de eliminare a bilei din vezicula biliară. Drept metodă suplimentară de diagnostic în DB la copii, la indicațiile clinice, poate fi utilizată hepatocolescintigrafia cu Tc 99m, esofagoduodenopancreatografia endoscopică retrogradă cu anestezie generală – o metodă invazivă și dificilă de efectuat sub aspect tehnic la copii, manometria sfincerului Oddi, sondajul duodenal cu microscopia bilei, colangiografia prin rezonanță magnetică, teste medicamentoase cu colecistokinină și morfină; în cazul unui diagnostic incert poate fi efectuată laparoscopia diagnostică.

**Disfuncția sfincterului Oddi de tip biliar.** Se caracterizează cu durere biliară, ALT și AST majorate până la 1-2 valori normale, lipsa calculilor biliari, valori normale ale amilazei și lipazei în sânge, date modificate ale manometriei sfincterului Oddi.

**Disfuncție a sfincterului Oddi de tip pancreatic.** Se caracterizează prin durere surdă abdominală la palpare profundă în hipocondrul stâng, în cordon sau epigastru postprandiale, preponderent la alimentarea copioasă, cu alimente grase, însoțite de grețuri, și uneori cu vomă, durere abdominală în zona Shofar, punctul Meyo-Robson. Majorare de până la 3 ori a amilazei în sânge, absența majorării dimensiunilor pancreasului și absența modificărilor structurale ale pancreasului la USG abdominală, diametrul normal al ductului pancreatic, modificări ale manometriei sfincterului Oddi. Pentru

disfuncția sfincterului Oddi de tip pancreatic este caracteristică durerea abdominală în zona proiecției pancreasului, dar criteriile clinico-paraclinice pentru diagnosticul de „pancreatită” sunt insuficiente.

**Examenul de laborator și cel instrumental include:** determinarea hemogramei, coprocitogramei cu testarea pentru ouă de helminți, determinarea în sânge a bilirubinei și fracțiilor ei, ALT, AST, amilaza și lipaza serică, gama-glutamil-transpeptidaza, glucoza serică, colesterina; USG abdominală pentru excluderea litiazei biliare sau a celei intrahepatice (figurile 28, 29), a semnelor caracteristice pancreatitei cronice sau acute, efectuarea USG endoscopice, iar la indicații clinice



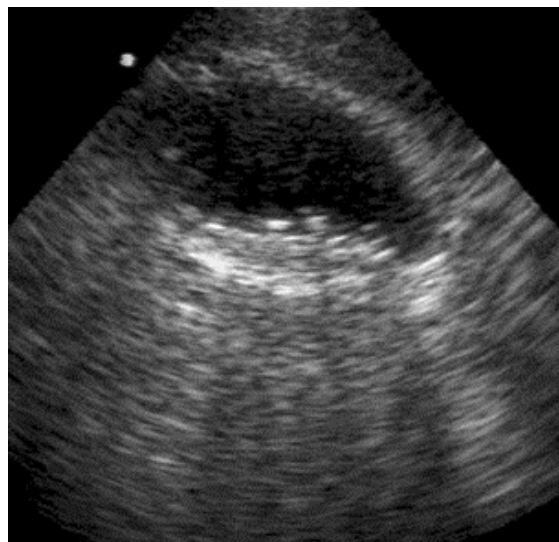
**Fig. 28.** Imaginea sonografică a colecistitei cronice acalculoase: pereți îngroșați, fenomenul sludge biliar cu nivel sedimentar vizibil, hiperecogen.

*Sondajul multifracțional duodenal* și-a pierdut actualitatea, deoarece nu se efectuează în practica pediatriei, gastroenterologului din motive că procedura este de durată mare și copiii suportă dificil examinarea, iar efectul deschiderii sfincterului Oddi prin metode de stimulare este posibil doar în 70% din cazuri. O metodă cu potențial diagnostic înalt este esofago-pancreatografia retrogradă endoscopică (EPRE), însă la copii aceasta are un risc sporit de complicații prin dezvoltarea pancreatitei acute (frecvența de 10-15%, după Mazaki T., 2014; Akshintala V.S., 2013].

*Diagnosticul diferențial* se va efectua cu colecistita cronică, hepatita, pancreatita, litiaza biliară, hepatoza congenitală, boala ulceroasă a duodenului, procesele tumorale ale veziculei biliare, helmintiaza hepatică.

Confirmarea primară a diagnosticului de disfuncție biliară (DB) și tipurilor ei se va face în baza datelor anamnestice,

– tomografia computerizată (TC) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) abdominală sau în regim de colangiografie cu sau fără contrast. Capacitatea de contracție a veziculei biliare va fi determinată prin USG abdominală. Se consideră normală diminuarea cu  $\frac{1}{2}$  a volumului veziculei biliare sau micșorarea dimensiunii transversale a veziculei biliare postprandial peste 45 de minute cu un coeficient de contracție de 50%. O contracție mai intensivă (mai mult de 50%) confirmă prezența funcției hipermotorii (hiperchinetice) a veziculei biliare, iar mai mică de 50% – a funcției hipomotorice (hipochinetice). Această metodă însă nu oferă informație directă despre tonusul sfincterului Oddi [Хавкин, 2017].



**Fig. 29.** Imaginea sonografică a colecistitei cronice calculoase, veziculă biliară cu pereți îngroșați și dublați, cu multiple conuri de umbre hipoeogene pe partea inferioară.

examenului fizic, examenului standard de laborator cu aprecierea funcțiilor ficatului și ale pancreasului, a gastroscopiei și examenului ecografic abdominal cu proba funcțională, iar la indicații clinice – TC, RMN, scintigrafiei dinamice cu Tc 99m. USG abdominală efectuată endoscopic este metoda de elecție diagnostică în confirmarea litiazei în ductul biliar și a patologiei papilei duodenale.

Disfuncțiile biliare de tip mixt includ manifestări clinice și paraclinice descrise mai sus, caracteristice tipului biliar și pancreatic. Diagnosticul primar de disfuncție biliară la copii este bazat pe următoarele principii:

1. În tabloul clinic predomină simptomatologia psiho-emoțională.
2. Durerea biliară este provocată nu de caracterul alimentar, dar de stresul psiho-emoțional, de surmenaj.

3. Durerea este de scurtă durată și poate fi cupată după administrarea calmantelor sau sedativelor.

4. Palparea în hipocondrul drept constată prezența durerii moderate, este absentă apărarea musculară, sunt negative semnele Ortner, Miussi, Merfi.

5. Durerea biliară nu este însoțită de febră, modificări patologice în hemogramă, urină, sunt absente semnele de inflamație din partea funcției ficatului.

6. Examenul prin TC abdominală nu constată modificări structurale (pereți îngroșați ai veziculei biliare), iar aspectul bilei intraveziculare este omogen. Examinarea funcției motorii (de evacuare) a v/biliare la USG abdominală și colescintigrafia dinamică cu Tc 99m este patologică, iar pancreatografia retrogradă endoscopică relevă modificări patologice.

7. Examenul clinic și paraclinic nu a constatat altă patologie funcțională sau organică a tractului digestiv care poate explica disfuncția biliară.

**Tratamentul disfuncțiilor biliare la copii** include: un regim liniștit psihoemoțional, dieta cu excluderea alimentelor grase, condimentate, alimentării în cantități excesive; se va recomanda alimentarea fracționată, cu 5-6 mese pe zi. În DB de tip hipermotor (hiperchinetic) se vor limita carnea grasă, peștele și carnea grasă de pui, uleiul vegetal, produsele de patiserie și panificație cu grăsimi, condimentele, ciupercile, bulionurile, ceapa, măcrișul, ridichea, marinatele, produsele afumate, apa carbogazoasă, se va exclude ciocolata, cacao și cafeaua. Cu scop spasmolitic și de micșorare a motoricității veziculei biliare este recomandată pentru o durată de 20 de zile apa slab mineralizată de tip Slaveanovskaia, Smirnovskaia, Essentuki 4, 20, Narzan de temperatura camerei sau ușor încălzită la temperatura de 30-60 de grade. Pentru ameliorarea motricității veziculei biliare în DB de tip hiperchinetic se recomandă administrarea colespasmoliticelelor (mebeverin, drotaverin, gimecromon, trimebutina), electorforeza cu novocaină, aplicații cu parafină în regiunea veziculei biliare.

În DB hipomotorie (hipochinetică) dieta va include fructe, legume, ulei vegetal și unt din lapte de vacă, frișcă, smântână, ouă. Cu scop de stimulare a motricității veziculei și căilor biliare se recomandă până la mese consumul intens de apă gazoasă de tip Essentuki 17, Narzan. Cu scop de stimulare a evacuării bilei și micșorarea presiunii în sistemul biliar se recomandă administrarea sulfatului de magneziu, remedii colechinetic pe bază de ierburi precum anghinare (coleretic și colechinetic) aprobate la copii de diferită vârstă, tubajele oarbe cu colagogice și apă minerală. Pentru ameliorarea motricității veziculei biliare în DB de tip hiperchinetic se recomandă administrarea colespasmoliticelelor (mebeverin, drotaverin,

gimecromon, trimebutina), electorforeza cu sulfat de magneziu, galvanizarea sau undele diadinamice Bernar.

Remediile cu efect coleretic (cu componente de bilă animalieră sau/și sterol vegetal nu sunt recomandate copiilor, întrucât sporesc concentrația acizilor grași și a anionilor organici în bilă. La copiii cu patologie gastroenterologică aceste remedii sunt limitate, deoarece irită mucoasa tractului digestiv.

Tratamentul disfuncțiilor sfincterului Oddi la copii este unul recomandat de experiența acumulată în acest domeniu. Eficacitatea diminuării presiunii bazale și cuparea spasmului de sfincter Oddi la pacienții cu DB au fost demonstrate la administrarea trimebutinei (77% eficacitate), bromurii de butilscolopolamină, octreotidului. Suplimentar în DB cu semne clinico-paraclinice de colestază pot fi administrate remedii precum hepatoprotectorii (fosfolipidele esențiale), iar pentru diminuarea secreției pancreatice – antisecretoarele; enzimele pancreatice. În caz de prezență a sindromului algic pronunțat pot fi administrate remedii cu efect psihotrop (amitriptilina).

## ANOMALIILE DE DEZVOLTARE ALE VEZICULEI ȘI CĂILOR BILIARE

Malformațiile congenitale ale căilor biliare reprezintă un grup de anomalii rare ale organelor interne. La nou-născuți și la copiii primelor săptămâni de viață malformațiile congenitale ale căilor biliare au cea mai mare pondere în structura maladiilor ficatului. Cauzele cele mai frecvente ale malformațiilor congenitale ale căilor biliare la copii sunt dereglările proceselor de embriogeneză din săptămâna a 4-a – a 8-a a dezvoltării intrauterine, când are loc formarea sistemului biliar la embrion. O cauză majoră a malformațiilor congenitale ale căilor biliare o constituie și maladiile infecțioase inflamatorii suportate de făt în perioada intrauterină.

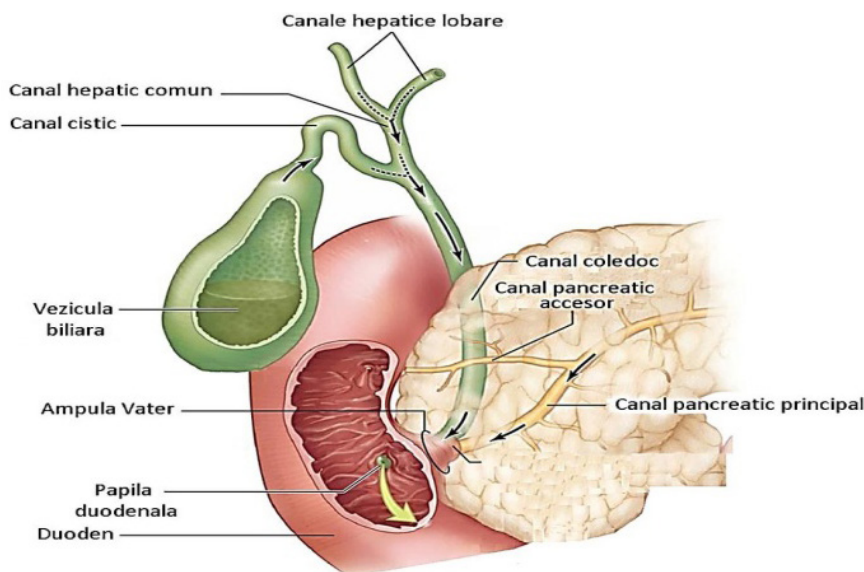
Vezicula biliară se formează în a 18-a zi de embriogeneză. La vârsta de 3 luni de viață intrauterină ficatul fetal începe să secrete bilă. Vascularizarea veziculei biliare este legată de cea a ficatului și include: artera cistică, a ramurii drepte a arterei hepatice pătrunde în veziculă la nivelul gâtului și se împarte în ramurile dreaptă și stângă; venele cistice (două) - satelit ale arterelor, se varsă în ramura dreaptă a venei portale. Vasele limfatice drenează în limfonodulii gâtului și limfonodulii marginii anterioare a hiatusului Winslow. De acolo ajung la nodulii retro-duodenopancreatici. Inervația veziculei biliare este făcută de fibre vegetative *simplice și parasimplice*, care vin în plexul hepatic anterior. Vezicula biliară este un rezervor temporar al bilei, situat în fosa colecistului de pe fața inferioară a ficatului. Vezica este unită cu ficatul, de unde primește bila, și cu duodenul, unde o eliberează. Are formă de



pară (piriformă); dimensiuni și un volum ce corespund vârstei anumite a copilului (figura 30).

Veziucula biliară este de culoare cenușiu-verzuie; este localizată pe fața viscerală a ficatului, în regiunea ce poartă denumirea de fosa veziculei biliare. Proiecția veziculei biliare pe

peretele abdominal corespunde cu nivelul punctului cistic (situat la intersecția dintre coasta a IX-a pe partea dreaptă și marginea laterală a mușchiului drept abdominal), punct ce se află în regiunea hipocondrului drept.

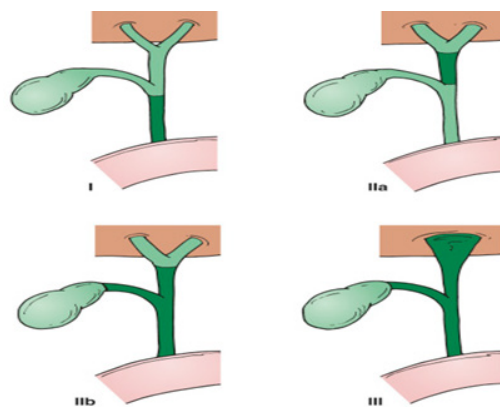


**Fig. 30.** Structura anatomică a veziculei biliare și a sistemului biliar (sursa: Wojciech P. Histology A Text and Atlas, 2016).

**Atrezia căilor biliare. Codul Bolii (în versiunea CIM-X: Q44.1-44.5; CIM-XI: LB20.21).** Atrezia biliară este cea mai frecventă cauză tratabilă chirurgical de coleastă întâlnită la nou-născuți. Se caracterizează prin obturarea sau discontinuitatea sistemului biliar extrahepatic sau intrahepatic, care duce la obstrucția fluxului biliar. Studiile recente o clasează ca fiind cea mai frecventă malformație hepato-biliară cu manifestări în perioada neonatală, caracterizată printr-o leziune progresivă inflamatorie, care sugerează rolul agenților infecțioși și/sau toxici în declanșarea obstrucției ductului biliar.

**Definiție.** Termenul de atrezie biliară este imprecis, deoarece nivelul anatomic de afectare a ductelor biliare la pacienții pediatrici afectați variază semnificativ. De fapt, este o colangiopatie inflamatorie obliterantă nonchistică, care se exprimă patofiziologic prin afectarea fluxului biliar, proliferarea reactivă a canalelor biliare intrahepatice, colestaza cronică și leziune hepatocelulară continuă. Clinic, se traduce prin caracteristicile clasice ale icterului, scaune acolice și hepatomegalie. Există 3 variante majore ale atreziei biliare nonchistice (figura 31). Prima categorie include varianta atreziei biliare corectabile, prezentă în doar 7% din cazuri, este caracterizată prin permeabilitatea ductelor biliare extrahepatice proximale cu atrezia ductului biliar distal. A doua categorie cuprinde cca 15% din cazuri, fiind reprezentată de atrezia ductului hepatic

comun la diferite niveluri. În a treia variantă, cea mai comună, este obliterat întregul sistem biliar extrahepatic și ductele biliare intrahepatice la nivelul hilului.



**Fig. 31.** Tipurile și ariile de afectare în atrezia biliară la copii (sursa: www.sciencedirect.com).

Tipul I: atrezia canalului biliar distal cu permeabilitatea menținută a ductului biliar extrahepatic proximal. Tipul IIa: atrezia canalului hepatic comun. Tipul IIb: atrezia ductului hepatic comun, canalul cistic și atrezia biliară. Tipul III: impermeabilitatea întregului sistem biliar extrahepatic și ductelor biliare intrahepatice de la nivelul hilului.

### Epidemiologie

La nivel mondial atrezia biliară variază în diferite regiuni geografice și are o incidență de 1:10 000-30 000 de copii. Este preponderant întâlnită în țările Asiei de Est. Deși screeningul atreziei biliare nu se practică pe larg, sunt utilizate uneori carduri pentru aprecierea culorii scaunului la nou-născuți, în special în detectarea scaunelor acolice. Totodată, în cazul oricărui copil cu icter apărut după 2 săptămâni de viață ar trebui să fie analizate nivelul de bilirubină totală și bilirubină conjugată pentru a detecta colestaza.

### Etiopatogenie

Etiologia atreziei biliare nu este elucidată până la capăt. Teoriile etiopatogenezei presupun o serie de factori implicați precum erorile genetice survenite în ontogeneză, unele infecții virale, toxine, leziuni inflamatoare sau autoimune cronice ale canalului biliar. Un studiu amplu din China prezintă date despre identificarea ADN-ului citomegalovirusului în 60% din biopsiile hepatice de la copiii cu AB, alt studiu similar din Marea Britanie prezintă rezultate asemănătoare, specificând o evoluție mai gravă la sugarii identificați cu anticorpi de clasa IgM CMV pozitivi la prezentare. Cu toate acestea, este nevoie de dovezi suplimentare pentru validarea acestei informații.

Nu există un singur factor etiologic ca fiind cauza atreziei de căi biliare, însă agenții infecțioși par a fi cele mai frecvente cauze, în special în forma izolată (neonatală). Înainte de dezvoltarea transplantului hepatic ca opțiune terapeutică pentru copiii cu boală hepatică în stadiu terminal, rata de supraviețuire pe termen lung a sugariilor cu atrezie biliară după porto-enterostomie este în prezent de 47-60% la 5 ani și de 25-35% la 10 ani după intervenție. Atrezia biliară extrahepatică este mai frecvent întâlnită la fete decât la băieți. Odată ce se suspectează atrezia biliară, intervenția chirurgicală porto-enterostomia după metoda Kasai efectuată timpuriu, la vârsta de 1,5-3 luni, este singura metodă eficientă de tratament și oferă pacientului șansa de supraviețuire. Unele anomalii ale veziculei și căilor biliare (vezicula biliară dublă, anomalii de formă și poziționare) pot fi diagnosticate ocazional la o vârstă mai mare sau la asocierea proceselor inflamatoare în căile biliare.

Atrezia de căi biliare la copii are o frecvență de 1 caz la 20000-30000 de copii nou-născuți și presupune sclerozarea ductului biliar extrahepatic sau intrahepatic și obstrucția căilor biliare extrahepatice (sau/și intrahepatice), caracterizată prin hepatomegalie și icter obstructiv din primele zile după naștere. Incidența maximă a bolii a fost înregistrată în primele două săptămâni după naștere și în rândul copiilor cu vârsta între doi și opt ani. În rândul populației Americii, la fiecare 10000-20000 de nașteri a fost înregistrat un caz de atrezie biliară. Conform studiilor efectuate, atrezia biliară este mai

frecvent întâlnită în rândul populației țărilor asiatice față de populația europeană.

**Etiologie.** Factorul etiologic care determină apariția atreziei biliare nu este cunoscut. Studiile efectuate în acest sens au demonstrat existența unor **factori care, prin prezență, ar putea favoriza apariția obstrucției căilor biliare**. Acești factori favorizanți sunt reprezentați de:

**Factori infecțioși:** infecția cu citomegalovirus, reovirus de tip 3, infecția cu virusul hepatitic A, B sau C; infecția cu rotavirus de grup A, B sau C, infecții virale suportate de femeia gravidă în perioada sarcinii (infecția cu virusurile gripale, rubeolă, rujeolă, infecția cu virusul HIV, infecția cu citomegalovirus, sifilis, toxoplasmoză, infecția cu virus Coxsackie de tip B, infecția cu Parvovirus B19 etc.).

**Ereditatea** (factorul genetic): în rândul copiilor diagnosticați cu atrezie biliară, testele genetice efectuate au identificat deleția genei c-Jun, un factor de transcriere proto-oncogen și prezența unor mutații la nivelul altor factori de transcriere. În majoritatea cazurilor de atrezie biliară, au fost înregistrate anomalii cardiace, anomalii gastrointestinale, defecte hepatice sau splenice asociate obstrucției biliare.

### Perturbarea procesului de sinteză a acizilor biliari.

**Factori teratogeni.** Numeroși copii diagnosticați cu atrezie biliară provin din mame care s-au expus diferitor factori teratogeni pe parcursul sarcinii. Acești factori teratogeni sunt reprezentați de următoarele aspecte: alcool, tutun, cafea, medicamente a căror administrare este contraindicată în sarcină (unele antibiotice, citostatice, preparate antivirale etc.), hipertermie, radiații ionizante. De asemenea, numeroase cazuri de atrezie biliară au fost înregistrate în rândul copiilor care au provenit din mame cunoscute cu antecedente sau care au dezvoltat, pe perioada sarcinii, una dintre următoarele afecțiuni: diabet zaharat, afecțiuni autoimune (precum lupus eritematos sistemic, sclerodermie etc.), hipotiroidism, deficit de iod, anemie prin deficit de foliați, hipervitaminoză A, fenilcetonurie, tumori virilizante.

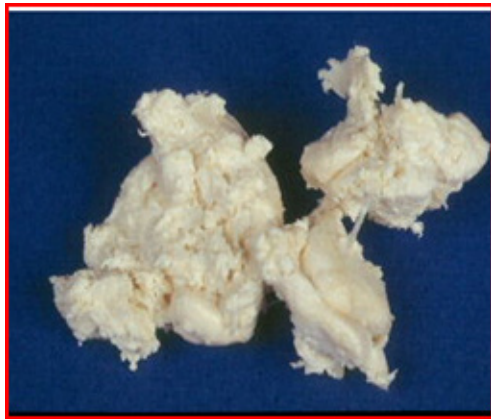
### Factori imunologici

În cadrul atreziei biliare se produce **obstrucția și alterarea morfofuncțională a ductelor biliare**, prin intermediul cărora are loc drenajul bilei de la nivelul ficatului. Bila este secretată la nivelul ficatului, de unde este drenată prin intermediul căilor biliare și a intestinelor. Principala funcție a bilei în organism este de a digera alimentele ingerate, colesterolul și celelalte substanțe grase ajunse la nivel intestinal. În cazul atreziei biliare, din cauza obstrucționării ductelor biliare, **bila nu se mai drenează și se acumulează la nivel hepatic**. Aceasta va duce, în cele din urmă, la alterarea structurii și funcționalității hepatice, cu apariția secundară a cirozei hepatice. În caz de instalare a insuficienței hepatice, prin alterarea

cronică și ireversibilă a structurii și funcționalității hepatice, se indică efectuarea transplantului hepatic.

### Semne și simptome

Triada clasică este reprezentată prin icter datorat hiperbilirubinemiei conjugate, scaune acolice și hepatomegalie. Deși creșterea în greutate poate fi inițial adecvată la unii pacienți, devine suboptimală odată cu progresarea bolii. Pe lângă aceste caracteristici comune, variabilitatea clinică rezultă din complicațiile afectării hepatice și prezența anomaliilor asociate extrahepatice.



*Manifestări clinice.* Atrezia biliară se manifestă din punct de vedere clinic prin **sindrom de colestază**, caracterizat prin următoarele elemente clinice:

- Icter sclero-tegumentar
- Hepatomegalie
- Splenomegalie
- Urine de culoare închisă (urine hiperchrome)
- Prurit tegumentar
- Steatoree (scaun gras, prezența de grăsimi în compoziția materiilor fecale, care au o culoare galben-pală)
- Scaune acolice
- Xantoamele cutanate.



**Fig. 32.** Aspectul scaunului acolic (stânga), a icterului și hepatomegaliei în atrezia veziculei biliare la nou-născut (dreapta, imagine din arhiva autorului).

Splenomegalia nu este comună în timpul diagnosticului, aceasta devine evidentă în fazele ulterioare ale bolii, odată cu dezvoltarea fibrozei hepatice și hipertensiunii arteriale portale. Letargia este mai puțin frecventă și când aceasta este manifestă este necesar de evaluat funcția de coagulare și integritatea sistemului nervos central, deoarece coagulopatia se datorează deficienței de vitamina K, care la rândul ei poate declanșa o hemoragie intracraniană. Alte semne și simptome se pot dezvolta pe măsura afectării ficatului.

Ascita este rareori prezentă în momentul diagnosticării, dar se poate dezvolta la sugarii cu ciroză, peritonită bacteriană sau din cauza trombozei venei porte. Uneori prezența ascitei este sugerată de apariția herniei inghinale sau ombilicale.

Numeroase cazuri de copii diagnosticați cu atrezie biliară prezintă greutate mică la naștere. Copiii cu atrezie biliară, cu vârstele între 2 și 8 ani, pot prezenta greutate și creștere normală. La examinarea clinică a copilului cu atrezie biliară asociată altor anomalii pot fi identificate următoarele aspecte patologice: sufluri cardiace patologice, în cazul anomaliilor cardiace asociate; formațiuni tumorale intraabdominale, în

cazul anomaliilor gastrointestinale asociate; semne clinice de hepatită acută.

*Confirmarea diagnosticului de atrezie biliară.* Diagnosticul de atrezie a căilor biliare se stabilește coroborând aspectele patologice identificate în timpul examinării clinice a bolnavului (manifestările clinice prezentate anterior) cu cele patologice obținute în urma efectuării investigațiilor paraclinice (analize de sânge, ecografia abdominală, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară etc.).

### Investigații paraclinice

Identificarea corectă și promptă a atreziei biliare la nou-născut este o prioritate crucială, deoarece succesul portoenterostomiei pentru restabilirea fluxului biliar scade rapid odată cu vârsta. Cu toate acestea, lipsa semnelor clinice specifice bolii și a testelor de laborator țintă îngreunează diagnosticul diferențial cu alte cauze extrahepatice și colestaza intrahepatică.

*Examenul biochimic* al sângelui indică creșterea valorilor bilirubinei totale, în special a fracției directe și creșterea valorilor enzimelor hepatice (fosfataza alcalină,

gamma-glutamyl-transpeptidaza, 5-nucleotidaza, ALT, AST), hipoalbuminemie și hipoproteinemie, tulburări ale funcțiilor de coagulare (timpul parțial activat de tromboplastină și timpul de protrombină prelungite, diminuarea indicelui de protrombină, creșterea INR, majorarea sau diminuarea fibrinogenului). Evaluarea transaminazelor serice este utilă, dar nu și decisivă pentru stabilirea diagnosticului. Acestea pot fi mărite ușor spre moderat, în timp ce nivelul seric al fosfatazei alcaline FA și gamma-glutamyl-transpeptidazei (GTP) cresc progresiv, indicând leziuni biliare mai profunde. Deși unii sugari pot avea timpul de protrombină prelungit, normalizarea coagulopatiei după administrarea de vitamina K și nivelurile serice de albumină peste 3 g/dL indică o funcție sintetică normală.

*Ultrasonografia abdominală* efectuată pe stomacul gol constată prezența sau absența veziculei biliare, dilatarea căii biliare principale intrahepatice sau prezența altor anomalii ale căilor biliare intrahepatice (figura 33). O examinare sonografică a abdomenului superior este deosebit de utilă în



**Fig. 33.** Imaginea sonografică a veziculei biliare cu aspect normal (pe stânga) și în formă de rudiment în caz de atrezie (săgeată pe dreapta).

*Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă* indică cu exactitate zone la nivelul cărora este localizată obstrucția.

*Biopsia hepatică percutană* presupune prelevarea unui fragment de țesut de la nivel hepatic, care va fi examinat microscopic. Această investigație permite diferențierea între factorii hepatocelulari și cei obstructivi, care pot determina apariția obstrucției biliare. Biopsia prezintă o sensibilitate și o specificitate de aproximativ 90% pentru atrezia biliară.

*Colangiografia intraoperatorie* poate oferi informații precise cu privire la structura anatomică și permeabilitatea căilor biliare extrahepatice. Colangiografia intraoperatorie este indicată atunci când biopsia hepatică indică o cauză obstructivă a sindromului colestatic sau atunci când scanarea biliară nu oferă rezultate sugestive.

stabilirea cauzelor potențiale de obstrucție anatomică a căilor biliare, dar și pentru a diagnostica malformațiile congenitale, cum ar fi polisplenia și malformațiile vasculare. Absența veziculei biliare la examenul prin sonografie abdominală sugerează prezența atreziei biliare, dar prezența sa nu o exclude. Examinând structurile hilare, aspectul ultrasonografic al unui „cordon triunghiular” este sugestiv pentru atrezie biliară. Un potențial mare de identificare a structurilor ductulare extrahepatice și a veziculei biliare îl are colangiografia cu rezonanță magnetică cu contrast și fără contrast. Uneori diagnosticul rămâne incert, fiind necesară intervenția chirurgicală și efectuarea colangiografiei intraoperatorii. Hepatita neonatală este caracterizată histologic de dezordine lobulară și de prezența celulelor gigante multinucleate.

*Scintigrafia hepatobiliară cu Tc* oferă informație cu privire la permeabilitatea sistemului biliar extrahepatic.

*Scanarea biliară* permite urmărirea substanței izotopice injectate, care pătrunde de la nivel hepatic în intestine, iar mai apoi la nivelul ductelor biliare.

*RMN abdominal în regim de colangiografie (colangi-RMN)* este metoda neinvazivă de elecție în explorarea arborelui intra- și extrahepatic biliar, superioară tomografiei computerizate (TC), care oferă informație despre vezicula biliară și arborele biliar intra- și extrahepatic. *Diagnosticul diferențial al atreziei biliare* trebuie efectuat cu următoarele afecțiuni:

- Deficitul de alfa1-antitripsină
- Sindromul Algille
- Galactozemia (deficitul de galactoză-1-fosfat uridiltransferază)
- Chisturile coledociene
- Boala Byler
- Hepatita idiopatică neonatală
- Hemocromatoza neonatală

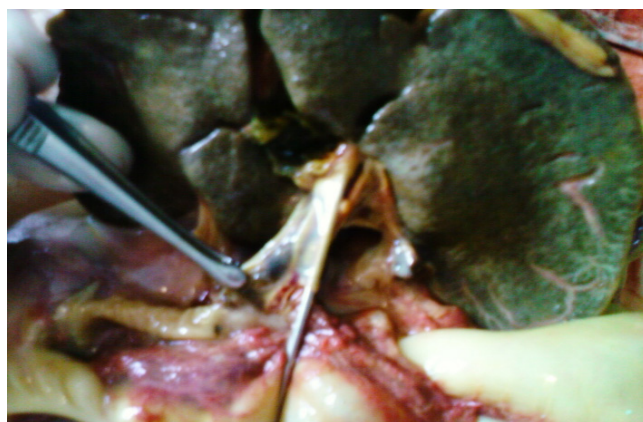
- Boala Caroli pediatrică
- Tulburările de depozitare a lipidelor
- Hipoplazia ductului biliar intrahepatic
- Sifilisul
- Rubeola
- Infecția pediatrică cu virusul citomegalic
- Infecția pediatrică cu virusul herpes simplex
- Manifestările clinice rinosinusale care apar în cadrul fibrozei chistice
- Toxoplasmoza
- Nutriția parenterală asociată sindromului de colestază.

### Tratamentul

Atrezia biliară este o maladie progresivă și netratată poate duce la insuficiență hepatică, ciroză cu hipertensiune portală la câteva luni de viață, urmată de decesul copilului până la vârsta de 1 an. Tratamentul inițial este suportiv și constă, în primul rând, în terapie nutrițională, inclusiv administrarea de suplimente A, D, E, K. În cazul sugarilor alimentați cu lapte praf se va folosi o formulă de lapte bogată în trigliceride cu lanț mediu, deoarece se absorb mai bine în cazul deficienței de săruri biliare. Este necesară realizarea unui aport caloric adecvat, necesarul caloric zilnic al sugarilor fiind mai mare de 130 calorii/kg/zi. În cazul sugarilor care au o oarecare excreție biliară se va folosi acid ursodeoxicolic în doză de 10-15 mg/kg o dată sau de două ori/zi pentru ameliorarea pruritului.

Nu există un tratament specific. Sugarii cu atrezie biliară presupusă necesită explorare chirurgicală cu efectuarea unei colangiografii intraoperatorii. Mai multe variații chirurgicale ale portoenterostomiei originale descrise de Kasai au fost propuse, dar elementul de bază al demersului rămâne același: crearea unui conduct care înlocuiește arborele biliar extrahepatic fibrotic și restabilește drenarea biliară prin conductele intrahepatice care rămân permeabile.

Intervenția chirurgicală este unicul tratament eficient care permite corectarea defectului anatomic congenital de atrezie biliară (figura 34). Se practică *portoenterostomia Kasai*, o procedură de tratament chirurgical care presupune crearea unui pasaj de drenaj al bilei prin disecția venei porte hepatice, eliminarea ductelor biliare obstrucționate și crearea unei anastomoze la nivelul segmentului jejunal retrocolic. Studiile efectuate în acest sens au demonstrat faptul că efectuarea disecției dincolo de bifurcația venei porte hepatice duce la crearea unei căi de drenare a bilei mult mai eficiente.



**Fig. 34.** Aspectul morfopatologic al veziculei biliare în formă rudimentară în atrezia căilor biliare extrahepatice (imagine din arhiva autorului).

În general, această intervenție se va efectua în primele 1-2 luni de viață. După această vârstă prognosticul se înrăutățește semnificativ. Postoperator mulți pacienți rămân cu multe probleme cronice, inclusiv colestaza persistentă, colangita ascendentă recurentă, precum și falimentul creșterii. Chiar și cu terapie optimă mulți copii dezvoltă ciroza și necesită transplant de ficat.

*Transplantul hepatic* este indicat în lipsa rezultatelor favorabile așteptate în urma intervenției chirurgicale Kasai. În cazul copiilor cu atrezie biliară apărută precoce în perioada postnatală (după naștere), se indică efectuarea transplantului hepatic în perioada primilor doi ani de viață. În cazul copiilor cu boală hepatică aflată în ultimul stadiu de evoluție, precum și atunci când nu a putut fi realizat un drenaj adecvat al bilei în urma efectuării portoenterostomiei, se recomandă transplantul hepatic ca unică metodă terapeutică.

*Regimul igienic-dietetic.* La copiii sugari, în urma efectuării intervenției chirurgicale, se recomandă continuarea alăptării la sân, dacă este posibil, deoarece în componența laptelei matern se găsește lipaza și sărurile biliare care facilitează hidrolizarea lipidelor și degradarea lipidelor alimentare care contribuie la stimularea funcției biliare. Este demonstrat că laptele matern previne dezvoltarea colangitei, a complicațiilor în urma portoenterostomiei și care se datorează întreruperii colonizării florei anaerobe și a celei gram-negative la nivelul căilor biliare. În cazul sugarilor alimentați cu formule de lapte la care s-a realizat drenajul biliar, pentru a stimula procesul de digestie a lipidelor, pot fi administrate preparate medicamentoase pe bază de trigliceride cum ar fi Pregestimil, Alimentum sau altele.

*Tratamentul medicamentos.* Pentru bolnavii cu sindrom colestatic cronic sau cu alterare cronică a permeabilității ductelor biliare se recomandă administrarea acidului

ursodioxicolic (Ursodiol) în prevenirea colangitei postoperatorii. Obiectivele managementului postoperator la acești pacienți sunt: prevenirea colangitei, stimularea colerezei și suportul nutrițional.

## COLESTAZA LA COPII

### Colestaza neonatală

**Definiție.** Colestaza neonatală este un sindrom de diversă etiologie, caracterizat prin dereglarea fluxului biliar prin canalele biliare intra- și/sau extrahepatice, care duce la reținerea evacuării bilei. Paraclinic se exprimă prin creșterea valorii serice a bilirubinei conjugate după 14 zile de viață. Codul bolii: ICD 10-P78.89.

**Epidemiologie:** are o frecvență între 1:2.500 și 1:5.000 nou-născuți.

### Etiologie

#### Hepatite neonatale

- Hepatita neonatală idiopatică
- Infecțioasă: virală (CMV, Herpes, Rubeolă, Reovirus, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus B19, Paramixovirus, HBV, HIV), bacteriană (sepsis, infecțiile tractului urinar, sifilis, tuberculoza), parazitară (listerioza, toxoplasmoza, malarie).

#### Obstrucția ductului biliar

- Colangiopatii (atrezia biliară, chist al coledocului, sindromul Alagille, colangita sclerozantă, perforația spontană a ductului, boala Caroli, fibroza hepatică congenitală, stenoza ductului biliar)

- Altele (sludge-ul biliar, litiaza biliară, tumorile).

#### Sindroame colestatice

- Sindroame de colestază intrahepatică familială progresivă

- tip 1 Byler tip-P ATP-ază

- tip 2 acid biliar canalicular

- tip 3 deficit MDR3

- limfedemul colestatic Aagaens

- colestaza intrahepatică recurentă benignă (deficiența

MRP2 cMOAT Dubin-Johnson)

- Sindromul Rotor

- Metabolice

- Deficitul  $\alpha$ 1-antitripsinei

- Fibroza chistică

- Hemocromatoza neonatală

- Hipotiroidism

- Dereglările aminoacidice ș.a

- Toxice

- Diverse

### Patogenie

Elementul pivotal implicat în patologia colestazei este necesitatea unei „concentrații-limită” a acidului biliar primar reprezentat de acidul colic, util atât pentru menținerea fluxului biliar eficient, cât și pentru a asigura dezvoltarea și maturarea sistemului excretor hepatic, printr-un important rol trofic exercitat asupra ductelor biliare. În absența acestui prag cantitativ de acid colic în căile biliare, fluxul biliar scade evident și apare colestaza. Indiferent care este agentul etiologic implicat, factorul obstructiv sau leziunile hepatocitelor, colestaza este definită de totalitatea manifestărilor determinate de diminuarea sau absența fluxului biliar normal. Funcția biligenetică a ficatului (de formare a bilei) este vitală și este influențată de multipli agenți etiologici (infecțioși, boli autoimune, boli metabolice sau genetice, droguri), iar rezultatul este apariția colestazei.

Din punct de vedere etiopatogenic, sindromul colestatic neonatal (SCN) poate fi de origine **intrahepatică** sau **extrahepatică**.

În colestaza neonatală extrahepatică (CNE) modificările patologice care provoacă procese inflamatorii în canale apar în organele și țesuturile adiacente ficatului. Forma extrahepatică are ca principală cauză atrezia biliară (25-35%). În forma intrahepatică există o stagnare a bilei în conductele principale datorită înfrângerii hepatocitelor și canaliculelor ficatului. Colestaza neonatală intrahepatică (CNI) poate fi de natură infecțioasă, autoimună, metabolică/genetică sau toxică.

În colestază, eșecul primar este cel al excreției de bilirubină, rezultând excesul de bilirubină conjugată în fluxul sanguin și scăderea sărurilor biliare în tractul GI. Ca urmare a deficitului acestora la nivelul tractului GI, există o malabsorbție de grăsimi și vitamine liposolubile (A, D, E și K), ceea ce duce la deficiența de vitamine, alimentație inadecvată și falimentul creșterii. Afectarea funcției de sinteză hepatică se traduce prin instalarea hipoprotrombinemiei și risc de hemoragie. Administrarea vitaminei K trebuie să fie inclusă în tratamentul inițial al sugarilor cu sindrom colestatic, pentru a preveni hemoragia (intracraniană).

### Semne și simptome

- Afectarea stării generale (infecție intranatală, galactozemie, tirozinemie, fructozemie, hepatită virală gravă, infecție bacteriană). În restul cazurilor – fără modificări.

- Icter

- mucoase (bilirubina conjugată >2 mg/dl);

- tegumente (bilirubina conjugată ≥5 mg/dl).

- Prurit

grataje, excoriații cutanate:

- sugari 6-7 luni: periauricular, perinazal;

- copii 12-14 luni: cap, trunchi, membre.

• Xantelasma, xantoame (mici papule albe/plachete localizate în zona trunchiului, gâtului, scutecului, în placi, cutele palmelor, tălpilor, periorbital).

- Hepatomegalie:
  - moderată (colestază intrahepatică);
  - severă (colestază extrahepatică);
  - neregulată, nodulară, cu margine ascuțită (ciroză, hepatită cronică, tumori);
    - uniformă, dureroasă la palpare (insuficiență cardiacă de stază, colangită).
- Splenomegalie (hepatită cronică, hemoliză).
- Urină hiper Cromă/scutecul pătat.
- Scaune acolice, steatoreice.
- Retard staturo-ponderal.

#### Examen de laborator și instrumentale

Spre deosebire de hiperbilirubinemia neconjugată, care poate fi fiziologică, colestaza datorată elevației bilirubinei conjugate în perioada neonatală întotdeauna posedă natură patologică și întotdeauna necesită diferențierea promptă a cauzei. Prioritate primordială deține recunoașterea condițiilor incriminate în instalarea colestazei. Cazul suspect cu sindrom colestatic al nou-născutului se caracterizează prin prezența icterului și bilirubină directă > 2 mg/dl sau >20% din bilirubina totală. După constatarea hiperbilirubinemiei conjugate, în prezența scaunelor acolice, devine primordială excluderea rapidă a atreziei biliare. Din acest motiv, ecografia abdominală este de maximă importanță și trebuie efectuată rapid, chiar înaintea altor teste de laborator.

Dacă atrezia a fost exclusă, alte semne legate de structura hepatică, dimensiunile sale, vezicula biliară, prezența lichidului de ascită, a splenomegaliei, situs inversus, malformațiile vasculare pot orienta diagnosticul spre alte entități.

#### Sumarul urinei descrie:

- bilirubinurie marcată;
- urină hiper Cromă;
- absența urobilinogenului în urină.

#### Coprograma – acolice, steatoreice.

Dacă scaunele nu sunt decolorate, iar ecografia abdominală nu oferă date noi privind diagnosticul, testele de laborator trebuie orientate spre exactitatea diagnosticului. Primordial se cercetează cazurile care prin evoluția și complicațiile lor ar necesita tratament urgent (ex.: boli infecțioase, metabolice).

Dintre testele de laborator, investigațiile obligatorii în cazul icterului neonatal cu debut tardiv sunt: hemoleucograma, reticulocitele, bilirubina și fracțiile sale, parametrii pentru aprecierea coagulării, transaminazele hepatice, acizii biliari serici, lipaza, glicemia, acidul lactic, proteina C reactivă, amoniemia. Ulterior, protocolul de investigații se extinde, în

funcție de suspiciunea clinică și paraclinică, spre alte afecțiuni cunoscute ca fiind responsabile de o posibilă colestază cu debut neonatal. Dacă și aceste investigații sunt neconcludente, următorul pas de luat în considerare ar trebui să fie biopsia hepatică sau scintigrafia hepatobiliară, respectiv ERCP (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică). Există și situații în care repetarea biopsiei hepatice ar putea fi necesară după vârsta de 3-4 luni, deoarece unele entități necesită timp până la instalarea modificărilor tipice la nivel hepatic.

#### Tratament

Tratamentul specific este orientat spre cauză. Dacă nu există o terapie specifică, tratamentul este de susținere și constă în principal din terapie nutrițională, inclusiv suplimente de vitamine A, D, E și K.

#### Tratamentul nemedicamentos

Principiile dietetice: Pentru sugarii alimentați cu formulă, trebuie utilizată o formulă bogată în trigliceride cu lanț mediu, deoarece se absoarbe mai bine în prezența deficitului de săruri biliare. Sunt necesare calorii adecvate; sugarii pot avea nevoie de > 130 de calorii/kg pe zi.

• Sugari – formula lactată ideală este cea cu hidrolizat de cazeină (aport lipidic bazat pe trigliceride cu catenă medie) la 15-17%, suplimentată cu ulei cu trigliceride de catenă medie și dextrinomaltoză (sugarul <3 luni) sau cereale cu dextrină la 10% (sugarii >3-6 luni).

• În perioada acută este recomandată dieta hipoalergică, iar la copiii <1 an formule adaptate hipoalergene.

#### Principiile tratamentului medicamentos

1. Tratamentul patologiei de bază.
2. Tratamentul sindromului de colestază:
  - Ameliorarea fluxului biliar (barbiturice, coleretice);
  - Suport nutrițional (vitamine liposolubile A, E, D3, K).
3. Tratamentul pruritului intens.
4. Tratamentul complicațiilor: antibiotice, preparate de sânge, albumină, plasmă proaspăt congelată).

Bebeșii la care se presupune atrezia căilor biliare necesită explorare chirurgicală cu o colangiogramă intraoperatorie.

## COLECISTITA ACUTĂ LA COPII

**Definiție.** Colecistita acută reprezintă inflamația acută a peretelui veziculei biliare. Se întâlnește rar la copii. Băieții se îmbolnăvesc de 2 ori mai des decât fetele. Codul bolii: în versiunea CIM-XI: DC12.0; Colecistită acută în versiunea CIM-XI K81.0. Colecistita acută se clasifică în forma catarală și forma distructivă. Forma distructivă cuprinde varianta flegmonoasă și gangrenoasă a colecistitei. În cazul colecistitei acute catarale procesul inflamator se limitează la nivelul mucoasei și submucoasei. Această formă poate evolua spre

dezvoltarea hidropsului veziculei biliare. Colecistita acută flegmonoasă presupune implicarea transmurală. În forma gangrenoasă se observă necroza parțială sau totală a pereților veziculei biliare.

### **Epidemiologie**

Incidența la copii este în creștere în ultimele trei decenii. Se descriu 1,3 cazuri pediatrice la 1000 cazuri la adulți. Cca 50-70% din cazuri de colecistită acută reprezintă forma alitiazică. Vârsta maximă de afectare revine adolescenței: 11-20 de ani (71,5%), raportul fete/băieți în adolescență este de 14-22:1.

### **Etiologie**

Dezvoltarea colecistitei acute presupune implicarea mai multor factori care perturbă drenajul veziculei biliare. La copii, principalii factori implicați sunt: anomaliile de dezvoltare a ductului biliar, trauma, intervențiile chirurgicale, stările septice.

Anomaliile de dezvoltare a veziculei biliare (inflexiuni la nivelul colului, corpului, septuri) au ca efect producerea stazei biliare. Se întâlnesc la 60-65% din copii bolnavi și pot servi ca factori predispozanți în dezvoltarea colecistitelor acute. Una din principalele cauze ale dereglării drenării bilei este spasmul sfincterului Lutkens, obturarea sa cu microliți sau hipertonusul sfincterului Oddi. Microorganismele cel mai frecvent izolate prin cultivarea secreției biliare din colecist la acești pacienți includ: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Streptococcus* spp.

### **Patogenie**

Răspunsul inflamator poate fi explicat prin 3 factori:

- Inflamația mecanică produsă de presiunea intraluminală și distensia sporită, având ca rezultat ischemia mucoasei și a peretelui vezicular.
- Inflamația chimică provocată de eliberarea de lizolecitină (din cauza acțiunii fosfolipazei asupra lecitinei în bilă) și de alți factori de țesut local.
- Inflamația bacteriană, care poate juca un rol la 50-85% dintre pacienții cu colecistită acută.

Perturbarea fluxului bilei și pareza veziculei biliare duc la creșterea vâscozității bilei și scăderea proprietăților bactericide. Infecția poate pătrunde în vezicula biliară pe cale hematogenă, limfogenă sau calea ascendentă eterogenă. Această din urmă cale presupune pătrunderea agentului patogen de la nivelul duodenului prin papila duodenală majoră. Astfel, *Escherichia coli*, *proteus*, *enterococi* și alți reprezentanți ai florei condiționat patogene pe un substrat inflamator și în cazul perturbării barierei intestinale tind să pătrundă la nivelul veziculei biliare prin toate cele 3 căi enumerate mai sus. Bacteriile deconjughează acizii biliari cu formarea toxinelor, care afectează mucoasa biliară. Un rol important în mecanismele patologice joacă lizolecitina, care se formează din

lecitina biliară sub acțiunea fosfolipazei A, în timpul traumatizării mucoasei vezicii biliare. O importanță majoră prezintă și producerea prostaglandinei E și F1a.

Colecistita acută acalculoasă este cel mai adesea asociată cu boli sistemice, cronice sau stările critice și acute. Creșterea producției de mucus, deshidratarea cresc saturatia de colesterol și stază biliară, în timp ce hiperalimentația, ventilația asistată, ileusul și postul prelungit contribuie la hipofuncția colestatică. Aceste afecțiuni permit formarea sludge-ului biliar și pot duce la obstrucție. Inflamația și edemul care rezultă duc la un flux sangvin compromis și infecție bacteriană, ca în colecistita calculoasă acută.

Colecistita calculoasă acută rezultă dintr-o obstrucție bruscă a canalului cistic de către calculi biliari, care determină distensia sacului, edemului și stazei biliare cu supraagregare bacteriană. Aceste evenimente duc la inflamații și la o eliberare locală a lizolecitelor, care agravează în continuare procesul inflamator. În plus, edemul peretelui și al ductului consolidează obstrucția și poate provoca ischemia țesutului local, cu eliberarea unui număr și mai mare de mediatori inflamatori. Sistemul hepatobiliar imatur al sugarilor îi poate predispuce la formarea calculilor. Scăderea fluxului hepatobiliar și conjugarea imatură a bilirubinei contribuie la staza și formarea sludge-ului biliar. Este relevant faptul că o jumătate din calculii biliari infantili, în special cei asociați hiperalimentației, se pot rezolva spontan.

Factorii de risc pentru colecistita calculoasă la copii includ bolile hepatobiliare, chirurgia abdominală, valvele cardiace artificiale și sindromul de malabsorbție. Calculii biliari conțin de obicei un amestec de calciu bilirubinat și colesterol. Hemoliza și hiperalimentația prelungită sunt influențe semnificative la această grupă de vârstă. Conform studiului lui Friesen W., hemoliza a fost cea mai frecventă afecțiune de bază pentru colelitiază la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani. La adolescenți, factorii de risc pentru colecistită calculoasă includ sarcina, boala hemolitică, obezitatea, chirurgia abdominală, boala hepatobiliară, hiperalimentația, malabsorbția, deshidratarea și utilizarea contraceptivelor orale.

### **Semne și simptome**

**Debutul** este subit. Este caracteristică o stare febrilă sau de subfebrilitate. Deseori, debutează în timpul nopții cu instalarea unei crize de durere sub formă de colică, care se agravează treptat, copilul căutând o poziție pentru acalmie.

**Durerea** la copii de vârstă preșcolară se prezintă cu un caracter polimorf, doar la adolescenți localizarea durerilor este tipică – în regiunea rebordului costal drept. Durerea poate iradia și în regiunea lombară, umărul drept și scapula dreaptă. Semnele peritoneale de inflamație, cum ar fi dureri intense cu disconfort sau dificultate la respirație. Durerea este



însoțită de iratibilitate, refuzul alimentației, iar la cei mai mari este sâcâitoare, uneori surdă. Intensitatea durerii oscilează de la minimă până la intensă, pronunțată. Durata acesteia este de la 2 până la 5 ore și mai mult. Nu cedează decât temporar la tratamentul analgetic.

**Fenomene asociate:** greață, febră, frisoane, transpirații, inapetență, anorexie, mai mult de jumătate dintre copii au apetit scăzut, grețuri. Vărsăturile sunt relativ frecvente și pot produce simptome și semne de depleție de volum vascular și extracelular. Voma biliară nu ameliorează starea generală. Copii mai mici au diaree și cca 20% din cazuri sunt însoțite de icter. Icterul este neobișnuit la debutul colecistitei acute, dar poate apărea atunci când modificările inflamatorii edematoase implică ducturile hepatobiliare și ganglionii limfatici din jur.

Semnele intoxicației: tegumente palide, mucoasa cavității bucale uscată, limba saburală, constipații, cefalee.

Examenul obiectiv: se atestă sensibilitate în flancul drept, rigiditate sau apărarea musculară în epigastru și hipocondrul drept. Icterul de intensitate medie apare la unii dintre copiii bolnavi.

Semne corelate cu iritarea directă a veziculei biliare inflamate: semnul Ortner – durere la percuție pe rebordul costal drept; semnul Aizenberg II – prezența durerii în regiunea hipocondrului drept, atunci când bolnavul se ridică în vârful degetelor și se lasă brusc pe talpă. Semne legate de iritare indirectă a veziculei biliare inflamate: Semnul Murphy – accentuarea durerii în hipocondrul drept la presiunea peretelui abdominal pe dreapta, în timpul inspirului profund. Semnul

Lepehne – apariția durerii la percuție în regiunea hipocondrului drept. Semnul Kehr – intensificarea durerii în inspir la palpate în punctul de proiecție a veziculei biliare.

Diagnosticul de colecistită acută este de obicei bazat pe o anamneză și un examen fizic caracteristic. Triada debut brusc al durerii în hipocondrul drept, febră și leucocitoză este foarte sugestivă.

#### Exame de laborator și instrumentale

Hemoleucograma prezintă o leucocitoză cu neutrofiloză, VSH mărit. Testele biochimice nu sunt specifice pentru colecistita acută; în staza biliară se constată mărirea neînsemnată a bilirubinei, AST, ALT, amilazei. Se poate identifica disproteinemia, creșterea nivelului fibrinogenului. Examenul coprologic relevă steatoree, acizi biliari, prezența giardiei.

Examenul ecografic – în mod obligatoriu, se realizează examenul ultrasonografic al organelor interne. Această investigație are specificitate și sensibilitate care depășește 90%. Examenul ecografic este relevant sub aspect diagnostic și din motiv că poate diferenția afecțiunile renale, uneori pot mima un tablou clinic similar. Vezicula este mărită în volum, cu pereții îngroșați peste 3 mm și aspect dedublat, se evidențiază dereglări de motricitate cu stază biliară, anomalii de dezvoltare. Sindromul Mirizzi este o complicație rară, în care un calcul este impactat în canalul cistic sau colul veziculei biliare, provocând compresia canalului biliar comun, ceea ce determină obstrucția acestuia și instalarea icterului. Ecografia în acest caz arată calcul biliar situat în afara canalului hepatic. Criteriile imagistice și diagnostice sunt prezentate în tabelul 33 și tabelul 34.

**Tabelul 33. Criteriile imagistice caracteristice pentru colecistita acută la copii.**

Criterii majore	Criterii minore
Îngroșarea peretelui colecistului mai mult de 3 mm	distensia colecistului > 5 cm în diametrul transversal
Dedublarea peretelui colecistului	Staza biliară
Lichid în jurul colecistului (în perforație/exudat)	
Semnul Murphy pozitiv la trecerea sondei peste loja vezicală	

Diagnostic pozitiv se va stabili în cazul prezenței a 2 criterii majore sau a unui criteriu major + 2 criterii minore.

**Tabelul 34. Criterii de diagnostic în colecistita acută,**  
după TG13 (Tokyo Guidelines), 2013.

Criteriul A	Semne locale de inflamație: • semnul Murphy pozitiv • tumefiere/durere/sensibilitate în hipocondrul drept
Criteriul B	Semne sistemice de inflamație: • febră • leucocitoză • PCR↑
Criteriul C	Semne imagistice

*Interpretare:* diagnostic suspect: câte un criteriu A+B;  
diagnostic pozitiv: câte un criteriu A+B+C.

#### Diagnosticul diferențial

Colecistita acută trebuie diferențiată de o serie de maladii care sunt însoțite de clinica „abdomenului acut”. În debut, colecistita acută se diferențiază de apendicită, hepatita virală, pneumonia pe dreapta, gastrita acută, pielonefrită, forma abdominală a maladii Schönlein-Henoch, alte patologii abdominale acute, colecistita cronică.

#### Tratament

Pacientul pediatric diagnosticat cu colecistită acută trebuie să fie abordat multidisciplinar, supravegheat paralel de medicul pediatru și chirurg. În lipsa simptomelor de iritație a peritoneului tactica terapeutică se rezumă la principiile conservatorii.

*Obiectivele tratamentului nemedicamentos.*

În perioada acută: primele 1-2 zile repaus digestiv cu alimentare parenterală, pentru a evita stimularea secreției biliare.

Realimentarea: mese fracționate de 5-6 ori în zi în cantități mici la ore stabilite, micșorarea valorii calorice pe seama lipidelor și glucidelor.

*Obiectivele tratamentului medicamentos:* sistarea durerii, corijarea echilibrului hidro-electrolitic, tratamentul complicațiilor (antibiotice). Terapia cu antibiotic este de obicei indicată pacienților cu colecistită acută severă, aceasta fiind ghidată de cele mai frecvente microorganisme implicate în patogenie. Se sugerează o acoperire anaerobă cu antimicrobiene în caz că se suspectează colecistita gangrenoasă sau emfizematoasă.

Tratament chirurgical: litiază biliară persistentă >1 an (empiem, perforație, colecistită emfizematoasă).

Copiii cu colecistită acalculoasă acută deseori nu pot tolera anestezia și intervențiile chirurgicale. Acești copii ar trebui să beneficieze de terapie cu antibiotice, nutriție parenterală și decompresie gastrică până la îmbunătățirea stării lor. Ulterior ei pot fi supuși unei intervenții chirurgicale, dacă

simptomele persistă; cu toate acestea, multe cazuri se rezolvă doar cu terapia medicamentoasă. Deși până nu demult colecistectomia deschisă a fost considerată criteriul standard, în prezent colecistectomia laparoscopică este acceptată drept procedura standard preferată în aproape toate cazurile. Avantajele abordării laparoscopice includ nivelul diminuat de durere, reducerea termenului de spitalizare postoperator, aspectul cosmetic și satisfacția pacientului.

## COLECISTITA CRONICĂ LA COPII

**Definiție.** Colecistita cronică prezintă inflamația cronică a căilor și vezicii biliare, ce se dezvoltă pe fundalul discoliei, dischineziei, anomaliilor de dezvoltare a căilor biliare. Codul bolii: CIM-XI: DC12.1; CIM-X: K81.1.

**Epidemiologie.** Date concrete despre incidența colecistitei cronice în vârsta pediatrică lipsesc. Se presupune o pondere de cca 2-10 % din totalul patologiilor gastrointestinale la copii.

#### Etiologie

Inflamația cronică a căilor și veziculei biliare poate fi atât infecțioasă, cât și neinfecțioasă. Procesul infecțios este datorat bacteriilor, mai rar – virusilor. Dintre bacteriile mai des implicate sunt stafilococii, germenii intestinali, proteus. Virusurile hepatitei A, E, adenovirusurile, enterovirusurile pot provoca inflamația căilor biliare fără implicarea bacteriilor. Drept factori predispozanți sunt incriminați următorii:

- perturbarea pasajului bilei (anomaliile de dezvoltare), modificări fizico-chimice și ale particularităților bacteriostatice ale acesteia;
- intervenții chirurgicale la nivelul organelor abdominale;
- nerespectarea regimului alimentar, obiceiuri alimentare nocive;
- infecții intercurente frecvente;
- focare de infecție și dereglarea microbiotei gastrointestinale;
- invazii parazitare recidivante.

Cauzele neinfecțioase în colecistita cronică:

- litiaza biliară;
- reflux duodeno-biliar în dischinezia hipomotorie;
- paraziți;
- reacții alergice în diatezele atopice.

Din punct de vedere patogenic în colecistita cronică a copilului au fost implicate anemiile hemolitice, patologia ileală (în special infecțiile cu salmonella și shigella), anomaliile congenitale ale tractului biliar, sepsisul, tratamentele prelungite cu furosemid, ceftriaxone, supraalimentația, spitalizările prelungite, sindromul Down, nutriția parenterală. Adesea, la calculii biliari se asociază și calculi reno-ureterali.

### Patogenia

Se deosebesc formele acalculoasă și calculoasă ale colecistitei cronice. La copii prevalează formele necalculoase. Factorii predispozanți în dezvoltarea colecistitelor cronice sunt anomaliile de dezvoltare, discolia, disbacterioza. Infecția atinge vezicula biliară ascendent prin *ductus choledochus* sau limfatic, hematogen (din cavitatea bucală, rinofaringe, plămâni, rinichi ș.a.). Microbii, ajungând în vezicula biliară din intestin, prin vena portă nimeresc în ficat, apoi – în căile biliare. Când schimbările morfologice sunt numai în mucoasa veziculei biliare, procesul are caracter cataral și funcția veziculei biliare este păstrată. În formele avansate, însă, pereții veziculei biliare se îngroașă, se sclerozează, apare pericolecistita ce duce la dereglări de funcție, formându-se dopuri epiteliale, concremente. Peretele veziculei biliare poate fi îngroșat și există aderențe pe suprafața seroasă. Hipertrofia stratului muscular neted este prezentă, mai ales în afecțiuni cronice prelungite. În patogenia colecistitei cronice studiile specifică și importanța sistemului imun, care predispune spre instalarea procesului inflamator cronic.

### Semne și simptome

Copiii prezintă de obicei un tablou clinic șters, deseori mascat de simptomatologia altor patologii gastrointestinale. Ulterior boala are o evoluție continuă cu episoade de acutizare și recidivare. Simptomele patognomonice lipsesc. Pentru colecistita cronică sunt caracteristice: sindroamele asteno-vegetativ, de intoxicație, dispeptic, colestatic, durere.

Sindromul asteno-vegetativ: dereglarea somnului, scăderea capacității de concentrare, cefaleea, oboseala.

Sindromul dispeptic include: poftă de mâncare diminuată, grețuri, eructații, balonare.

Sindromul colestatic: senzația de amar în gură, prurit, posibilă prezența xantelasmelor.

Sindromul durere se caracterizează prin dureri surde, săcâtoare, de compresie, care se agravează la 20-30 de minute după o masă cu alimente reci, grase, picante, cu băuturi gazeoase. Durerile pot apărea la efort fizic sau fără niciun motiv.

Periodic, durerile pot fi în formă de acces de tip colicativ cu durată de la 30 de minute până la câteva ore. Durerile pot avea localizare diferită: hipocondrul drept, regiunea epigastrală sau apar fără o localizare concretă, cu o iradiere la nivelul omoplatului drept. Acestor bolnavi le este caracteristic scaunul instabil (diaree ce alternează cu constipații).

La **examenul obiectiv** ficatul este puțin mărit, tegumentele sunt palide. Există schimbări la nivelul aparatului cardiovascular, manifestate prin tahicardie și bradicardie, puls labil, suflu sistolic funcțional, mai rar – hipotonic. Simptomele Kehr, Ortner, Murphy, Mendel, Lepine – pozitive. De menționat că simptomatologia similară se întâlnește și în alte patologii ale tractului gastrointestinal, din acest motiv este nevoie de apreciat în ansamblu clinica pacientului.

### Componentele diagnosticului pozitiv în maladiile veziculei biliare

Anamneza.

Hemograma și probele biochimice (pentru a aprecia funcția ficatului, a pancreasului).

Ultrasonografia.

Rezultatele colecistografiei, hepatobilioscintigrafiei.

Un număr important de pacienți rămân asimptomatici toată viața. Aceștia sunt descoperiți întâmplător cu ocazia unei explorări eco-abdominale neavând o altă indicație.

### Examene de laborator și instrumentale

**Hemoleucograma** bolnavilor cu colecistită cronică în faza de acutizare având o leucocitoză cu neutrofiloză, VSH mărit, mai rar – anemie. În remisiune acești indici sunt în limitele normale.

În **probele biochimice serice** la bolnavii cu colecistită cronică în faza de acutizare se constată disproteinemie cu mărirea nivelului de  $\gamma$ -globuline. În colangite este majorat nivelul fosfatazei alcaline și al 5-nucleotidazei.

**Examenul coprologic:** poate evidenția steatoreea, prezența acizilor biliari.

**Examenul endoscopic:** este necesar, pentru că uneori colecistita cronică poate fi însoțită de inflamația sau ulcerația mucoasei gastroduodenale.

**Schimbările biochimice ale bilei** în colecistite se manifestă prin sporirea cantității de proteine, disproteinemie, mărirea concentrației de IgG, A, R-proteine, fosfatază alcalină. Cantitatea de lizozim, bilirubină scade.

**Criteriile ecografice** în colecistita cronică:

- îngroșarea pereților veziculei biliare mai mult de 3 mm și deformarea lor;
- îndurarea și/sau stratificarea pereților veziculei biliare;
- micșorarea dimensiunilor veziculei biliare;
- cavitatea veziculei biliare neomogenă.

**Coleccistografia:** în dereglări de motilitate poate arăta deformarea colecistului; colecistografia se efectuează pentru a exclude anomaliile de dezvoltare a căilor biliare, litiata biliară.

Teste imunologice: PCR, CIC, ASL-O.

**Diagnosticul diferențial** se face cu gastrita, duodenita, pancreatita, ulcerul gastric și ulcerul duodenal, mezadenita nespecifică, apendicita, pielonefrita.

#### Tratamentul

Regimul la pat se indică în acutizare cu prezența febrei și a sindromului dolo. La dispariția acestora – regim liber, pentru a evita staza de bilă. Dieta cu excluderea alimentelor reci, picante, prăjite, substanțelor extractive, conservelor, prăjiturilor, ciocolatei. În acces de colică biliară, pentru cuparea sindromului dolo, se indică analgezice și spasmolitice. Antibioticoterapia se prescrie pe 7-10 zile. Antibioticoterapia empirică poate fi administrată în regim de monoterapie sau terapie combinată. În tratamentul colecistitelor se întrebuințează acidul ursodezoxicolic. Administrat intern, el mărește solubilitatea colesterolului în ducturile biliare, scade concentrația bilei, asigurându-i o excreție eficientă. Se administrează în doze de 10-15 mg/kg/zi, 1 priză seara. Perioada de supraviețuire va dura până la vârsta de 18 ani: în primul an după acutizare – bianual; ulterior – anual.

## LITIAZA BILIARĂ LA COPII

**Definiție.** Litiata biliară este prezența calculilor în vezicula biliară și/sau în căile biliare. Fiind o afecțiune considerată anterior ca aparținând prin excelență adultului, a fost semnalată în ultimii ani la pacienții cu vârstă pediatrică. Această entitate poate fi identificată ocazional în timpul unei examinări ecografice de rutină, dar și drept cauză a unei simptomatologii de tipul durerii abdominale recurente, mai ales în prezența factorilor de risc. Litiata biliară la copii se întâlnește destul de rar (în 0,1% din numărul bolnavilor cu patologie gastrointestinală). Codul bolii: CIM-X: K80; CIM-XI:DC11.3.

#### Epidemiologie

Incidența litiazei biliare crește odată cu vârsta, iar în ultimul timp este dependentă și de sporirea gradului de civilizație și de nivelul de trai. Datele statistice specifică o incidență de cca 0,13-0,22% din sugarii asimptomatici (Spania).

#### Etiologie

Cauza formării calculilor biliari este cristalizarea conținuturilor bilei. Este vorba fie de o cantitate prea mare de colesterol (factor cu determinism parțial genetic), fie de o disfuncție a veziculei biliare. Microcalculii biliari (microscopici) formează așa-numitul „sludge biliar“. Cauze frecvent

incriminate în litogeneză sunt: anemiile hemolitice, fibroza chistică, rezecțiile de intestin subțire, sindromul Down (7), stenoza pilorică, chistul de coledoc, sarcina (din ce în ce mai frecvent, se semnalează sarcini la adolescente), administrarea de contraceptive (și în cazul acesta, la vârste din ce în ce mai mici). Cauze mai rare sunt boala Wilson, deficitul de alfa-1-antitripsină (în special fenotipul ZZ) sau tirozinemia.

Cei mai importanți factori ai formării calculilor biliari:

- Factorul idiopatic (40%).
- Factorul genetic: mutația genei ABCB4, colestaza intrahepatică familială progresivă tip 3.
- Factorul alimentar: dieta bogată în grăsimi de origine animalieră, amidon; pâinea, cereale integrale; insuficiența fibrelor alimentare; glucide ușor digerabile; boboasele; foamea; puține mese pe zi; scăderea aportului oral și nutriția parenterală.
- Factorul toxic/medicamentos: estrogeni, progesteron; clofibrat; octreotid; furosemid; ciclosporina; ceftriaxon; alcool, tabagism/droguri (la adolescenți).
- Factorul infecțios: bacterian (*E. coli*; streptococ fecalis, epidermalis; stafilococi, salmonella; bacteroides fragilis); parazitari (lamblioza; toxocara; ascaridoza; opistorcoza).
- Factorul traumatic: combustii; traumatisme; intervenții chirurgicale; sepsis; paralizii.
- Maladii digestive: constipații; hepatita cronică; ciroza hepatică; hipertensiunea portală; boala Crohn; rezecția intestinului subțire.
- Maladii hematologice: anemiile hemolitice; beta-talosemia; siclemia; microsferocitoza; protoporfiria eritropoietică.
- Maladii metabolice și endocrine: diabetul zaharat tip II; obezitatea, hipertrigliceridemia; insuficiența melatoninei, deficitul de acid folic, Mg, Ca, vit. C.

#### Patogenie

Mecanismul de formare a calculilor biliari rezultă din acțiunea unui mecanism complex la care participă interacțiunea mai multor factori fizico-chimici, metabolici, de stază și infecțioși. Factorii fizico-chimici și metabolici determină modificări ale componentelor bilei cu perturbarea stabilității coloidale a acesteia.

Factorul metabolic este cel mai important, litogeneza biliară producându-se în două situații:

- excesul de substanțe conținute:
  - colesterolul crește în alimentația bogată în grăsimi, în obezitate și când se administrează hipolipemiente;
  - bilirubina crește în hemoliză, când se distrug multe hematii, în talasemii și în ciroza biliară.
- deficitul de substanțe solubilizante care au rolul de a menține colesterolul sintetizat în ficat, în stare de solubilitate în bilă.

Aceste substanțe sunt reprezentate de acizii biliari și fosfolipide.

Acizii biliari scad în tulburări ale sintezei hepatice, în reacții ale colonului și ileonului, în diverse infecții intestinale. Ca urmare a acestei scăderi, se precipită colesterolul, la fel, bilirubina și calciul.

Factorul stazei favorizează suprasaturarea bilei prin următorii factori favorizanți ai stazei:

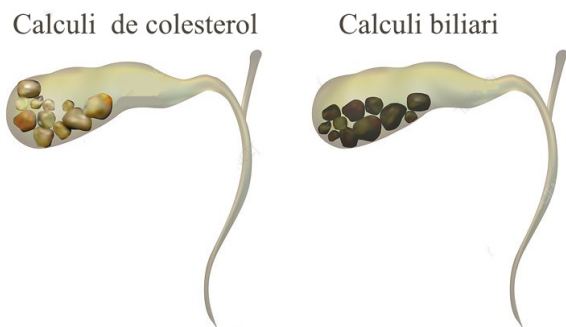
- mecanici – colecist septat, malformat;
- funcționali – colecist hipoton.

Un mecanism important este explicat prin hipomotilitatea veziculei biliare. Dacă vezicula biliară ar goli complet toată bila suprasaturată, calculii nu s-ar forma. Staza poate fi realizată și prin obstrucții cistice și oddiene, prin atonie veziculară, prin variante atomice ale aparatului excretor biliar sau prin microstaze create de modificări distrofice (colesteroloza, colecistaza). Sarcina este și ea un factor de stază.

Factorii infecțioși participă la formarea calculilor biliari în mai multe moduri: modifică compoziția și pH-ul bilei infectate; ca rezultat al proceselor inflamatorii vor apărea detrituri celulare și mucus care împreună cu microorganismele vor forma materialul necesar pentru matricea calculului.

Printre tipurile de calculi care se formează în vezicula biliară se numără:

- Calculii de colesterol – cei mai frecvenți. Au culoarea galbenă și sunt formați în proporție de 98% din colesterol care nu a fost solubilizat, dar și din alți compuși. Sunt solitari, rotunzi sau ovalari, transparenți pentru razele X, suprafața lor este granulată și au aspect radiar;
- Calculii pigmentari (biliari) – sunt bruni sau de culoare neagră și se formează când bila conține prea multă bilirubină.



**Fig. 35.** Imagine cu calculi de colesterol (pe stânga) și calculi biliari (pe dreapta).

Staza biliară condiționează suprasaturarea colesterolului cu bilă, moment ce favorizează formarea de calculi de colesterol. Cu toate acestea, calculii pigmentari sunt mai frecvenți la copii. Calculii pigmentari se formează ca urmare a suprasaturării bilei cu bilirubinatul de calciu; acest fenomen este îndeosebi prezent în tulburările hemolitice și în stările asociate cu nutriția parenterală. Cea mai frecventă localizare a calculilor este vezicula biliară, inclusiv canalul cistic. Canalul coledoc conține calculi în 12% din cazuri. Calculii de dimensiuni mici se pot găsi și în căile biliare intrahepatice și pot servi ca punct de plecare pentru formarea calculilor mai mari în căile extrahepatice. În majoritatea cazurilor, prezența calculilor produce leziuni nu anatomice, ci leziuni inflamatorii acute sau cronice: catarale, supurative, ulcerative, gangunoase (colecistita acută și cronică).

Calculul din canalul cistic poate să funcționeze ca o supapă, permițând intrarea bilei în veziculă și împiedicând evacuarea ei, ducând astfel la dilatarea veziculei. Dacă obstrucția cisticului este completă, vezicula se exclude din circulația bilei, conținutul ei pierde culoarea galbenă prin absorbția bilirubinei de către mucoasa inflamată și devine albă, iar în interiorul colecistului se formează adevărate „pungi”, rezultând hidropsul propriu-zis al veziculei sau mucocelul. Compoziția calculilor diferă după zona geografică și după sex, majoritatea calculilor sunt compuși din mai multe substanțe, foarte puțini fiind puri.

#### **Semne și simptome**

La copii, calculii sunt depistați, de regulă, ocazional – la o ultrasonografie sau radiografie. La unii copii, calculii biliari se manifestă prin acces de colică biliară, când brusc apar dureri acute în burtă, mai ales în hipocondrul drept, cu iradiere în umărul drept, în spate.

Se reliefează o proporție de 7-99% de pacienți pediatrici asimptomatici și doar 1-3% prezintă manifestări clinice.

#### Durerea abdominală:

1. Debut: insidios/acut.
2. Caracter: colicativă/surdă.
3. Localizare: hipocondrul drept/epigastru/periombilical/difuz.
4. Iradiere: în omoplatul drept, interscapular (semnul Collins), regiunea cervicală dreaptă, hemitoracele drept (la adolescenți).
5. Intensitate: în creștere constantă și apoi dispariție treptată.
6. Durata: de la câteva minute până la câteva ore.
7. Periodicitate: continuă/intermitentă.
8. Exacerbare: decubit lateral stâng, efort fizic, mese copioase.

9. Ameliorare: decubit dorsal/lateral drept/„poziția embrionului”, analgezice (temporar/parțial).

• Manifestări asociate – greață, vomă cu conținut biliar care nu ameliorează starea, subfebrilitate/febră, subicter/icter al mucoaselor și pielii.

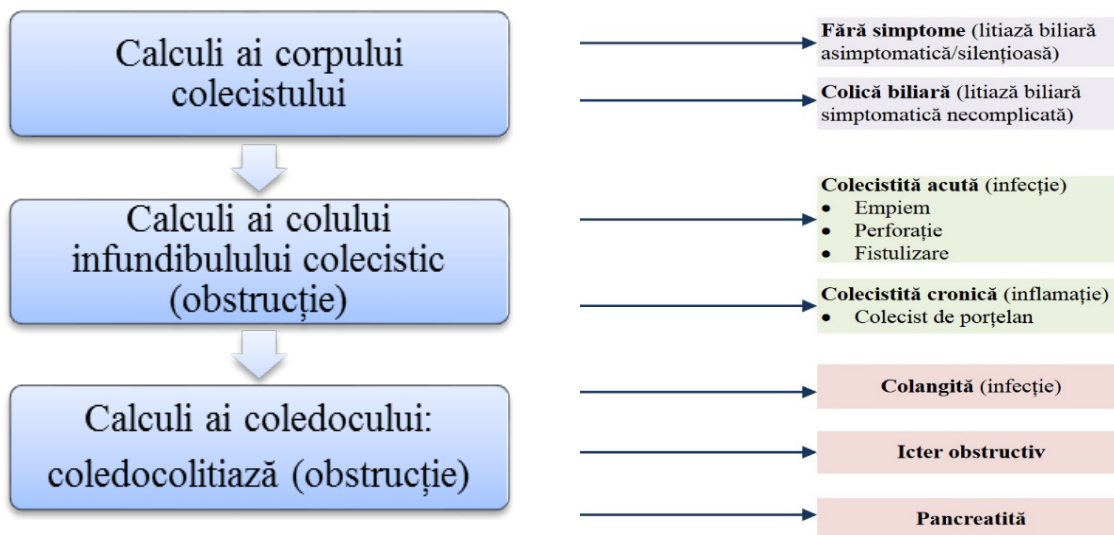


Fig. 36. Manifestările clinice după localizarea calculilor biliari.

Atacul de colică biliară este, frecvent, însoțit de vomă (aduce o oarecare ușurare bolnavului), febră, cefalee, bradicardie. Durerea dispare, de obicei, după trecerea calculului din canalul cistic în vezica biliară sau din canalul coledoc în duoden.

#### Examene de laborator și instrumentale

##### Examenul sângelui:

– hemoleucograma evidențiază:

- hemoglobina în limitele normale sau scăzută;
- număr normal de leucocite în colica biliară necomplicată și număr crescut (leucocitoză) în colica biliară cu inflamație acută.

- VHS crescut
- bilirubină crescută (hiperbilirubinemie);
- transaminaze crescute sau în limitele valorilor de referință;

- fosfataza alcalină crescută (fosfataza alcalină este expresia gradului de obstrucție).

##### Examenul urinei

evidențiază urina modificată cu:

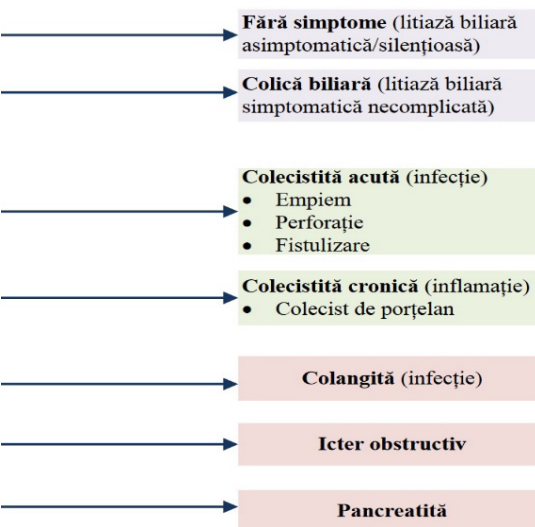
- creșterea urobilinogenului;
- prezența pigmentilor biliari în stările icterice;
- amilază urinară crescută.

Radiografia simplă, pe gol, fără substanță de contrast evidențiază „bila calcică” sau calculi radioopaci, cu conținut crescut de calciu.

- Simptomul Murphy – accentuarea durerii la palparea profundă a veziculei biliare în hipocondrul drept în timpul inspirului.

- Hepatomegalie/splenomegalie.

- Triada Charcot 50%: durere în hipocondrul drept, febră, icter.



Este importantă localizarea calculilor în zona colecistului.

Ecografia veziculei biliare permite vizualizarea calculilor biliari în 95% din cazuri și are avantajul față de colecistografie că se efectuează și la bolnavii icterici.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă permite depistarea, vizualizarea calculilor biliari și anomaliilor căilor biliare.

Colangiopancreatografia în regim RMN – vizualizarea calculilor biliari și a căilor intra- și extrahepatice biliare.

#### Tratament

Se aplică aceleași principii de tratament ca și în colecistita cronică. În timpul accesului de colică biliară, măsurile terapeutice sunt orientate spre a se obține jugularea sindromului doloar cu administrarea remediilor cu efect spasmolitic: nitroglicerina sublingval în doze 2,5-5 mg la vârsta între 7 și 12 ani; 5-10 mg la o priză în 24 de ore la cei mai mari de 12 ani. Pentru cuparea durerii abdominale se vor administra colinoblocante (platifilina per os sau subcutan, drotaverina i/m, iar în cazuri mai severe – analgezice). Pentru copii nu sunt recomandate remediile ce conțin codeină și morfină.

Tratamentul chirurgical la copii este determinat de: vârsta pacientului, dimensiunile și localizarea calculilor, durata maladiei și forma clinică a litiarei biliare. La copii poate fi efectuată colecistectomia laparoscopică care este o metodă puțin invazivă și permită o durată mai scurtă de reabilitare a

pacientului. Colectectomia laparoscopică la copiii de vârstă sub 3 ani este recomandată doar în cazurile prezenței durerilor abdominale recidivante. La această vârstă calculii pot să fie autodizolvați. La copiii cu vârsta între 4 și 12 ani este recomandată colectectomia programată, deoarece aceasta nu dezvoltă complicații în perioada postoperatorie. La adolescenți colectectomia este recomandată doar în situații de urgență.

O problemă actuală o constituie terapia conservativă prin litotripsie în cazul când diametrul calculilor nu depășește 10 mm - dizolvarea calculilor biliari prin tratament medicamentos. Cu acest scop se folosește acidul ursodezoxicolic în doze de 15-20 mg/kg/zi, per os, astfel ca 1/3 din doză va fi administrată dimineața, iar 2/3 din doza de 24 de ore – seara, înainte de somn. Tratamentul este îndelungat și fără întreruperi timp de 12-24 de luni. Acidul ursodezoxicolic scade concentrația în colesterol a bilei și, de asemenea, pare a produce o fază cristalină lichidă lamelară în bilă, care permite o dispersie a colesterolului din pietre prin mijloace fizico-chimice. Acesta, la fel, poate întârzia nucleația cristalelor de colesterol. Tratamentul este de lungă durată, sub controlul examenului ultrasonografic efectuat o dată la 3 luni, concomitent cu controlul activității fermenților hepatici. Dacă în decurs de 1 an efectul terapeutic lipsește, litotripsia conservativă se întrerupe, iar preparatul se anulează.

Tratamentul chirurgical presupune câteva metode:

1. Colectectomie laparoscopică.

Avantaje:

- durată mică a spitalizării și rată redusă a complicațiilor postoperatorii;
- timpul de recuperare diminuat semnificativ.

Indicații: în primele 24-48 de ore, dacă diagnosticul este sigur și pacientul este stabil hemodinamic.

Contraindicații:

- obezitate – risc înalt pentru anestezie generală; semne de perforare a veziculei biliare – calculi biliari gigantici;
- afecțiuni maligne suspectate – hipertensiune portală;
- coagulopatii severe.

2. Colectectomie prin laparotomie/radiologie invazivă (colangiografia transparieto-hepatică-transcistică).

3. Colangiopancreatografia retrogradă.

4. Litotripsie.

Măsurile de reabilitare a copiilor cu litiază biliară în condiții de ambulator includ: măsuri fizioterapeutice cu magnetoterapie, puls-terapia în regiunea veziculei biliare, terapia cu laser, fitoterapia cu cocktailuri îmbogățite cu oxigen, psihoterapia, masajul curativ și altele. Este importat de reținut că în cazul litiazii biliare asimptomatice la copiii de vârstă sub

3 ani și adolescenți preferință i se va da terapiei conservative medicamentoase.

## PARTICULARITĂȚILE ANATOMO-FIZIOLOGICE ȘI SEMIOLOGIA MALADIILOR CRONICE HEPATICE LA COPII

**Ontogeneza și structura anatomo-funcțională a ficatului copilului.** Ficatul este cel mai voluminos organ visceral glandular, cu multiple și importante funcții metabolice în organism. El intervine în metabolismul intermediar al glucidelor, proteinelor și lipidelor; asigură detoxificarea organismului, transformând unele substanțe toxice în compuși nenocivi, pe care îi elimină. Filozofii antici considerau ficatul, pe lângă inimă și creier, drept unul dintre organele cele mai importante ale corpului uman, descriindu-l ca sediul sufletului, spiritul vieții și ca o „sursă de sânge”. Ficatul uman efectuează peste 500 de varietăți de funcții vitale și nu poate fi reprodus artificial, iar supraviețuirea fără ficat este imposibilă. Ficatul primește nu numai sânge arterial, ca oricare organ. Prin vena portă spre el este dus și sânge bogat în substanțe nutritive din teritoriul organelor digestive abdominale. Aceste multiple activități hepatice solicită aproximativ 12% din consumul general de oxigen al organismului. Aproape o treime din debitul de întoarcere venoasă în atriul drept provine din venele hepatice. La ieșire din ficat, sângele din venele hepatice atinge temperatura de 45°C. Ficatul este un organ vital, iar distrugerea sau extirparea lui totală determină decesul.

**Organogeneza ficatului copilului.** Ficatul, sistemul biliar și vezicula biliară se formează ca o îngroșare a epiteliului endoblastic a diverticolului hepatic din porțiunea ventrală a endodermei tubului intestinal anterior în a 4-a săptămână de gestație. În a 22-a zi a vieții embrionare, diverticolul hepatic se insinuează în mezenchimul septului transvers. La om, diverticolul hepatic este un mugure gol al endodermei, alcătuit din 2 părți: partea hepatică și cea cistică. Partea hepatică determină dezvoltarea neregulată a hepatoblaștilor. Canaliculii biliari intracelulari sunt formați către a 7-a – a 8-a săptămână de gestație, fiind delimitați de 3-7 celule. Canalele biliare intrahepatice se formează între a 5-a și a 9-a săptămână a vieții embrionare. Celulele Kupffer își au originea în macrofagele primitive din sacul vitelin, invadând întregul ficat, sau se pot dezvolta direct în ficat din celula stem hematopoietică. Celulele Ito, la sfârșitul primelor 3 luni de viață embrionară, conțin 12 picături de grăsimi. Sinteza acizilor biliari începe în a 12-a săptămână a vieții embrionare. Granule de glicogen apar în celulele fetale la a 8-a săptămână de gestație, fiind

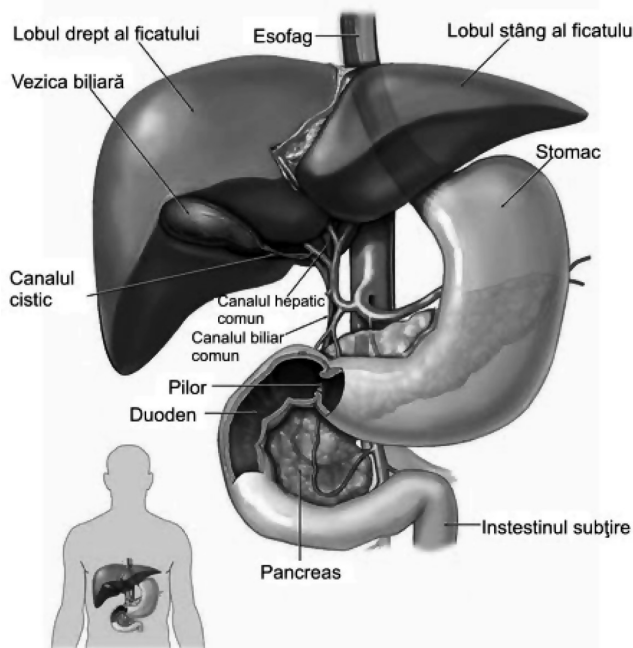
urmate de grăsimi, care pot fi evidențiate prima dată în luna a 4-a a dezvoltării intrauterine. Heterogenitatea funcțională a hepatocitelor și distribuția zonală a anumitor enzime, precum succinat dehidrogenaza, glutamat dehidrogenaza, glucozo-6-fosfatasa, se dezvoltă progresiv de la 10 zile după naștere. Ficatul embrionar se dezvoltă foarte rapid, fiind bilobat deja la diametrul de 7,5 mm. Lobul caudat apare la a 6-a săptămână, iar lobul pătrat – mai târziu. Dezvoltarea normală a ficatului este atribuită hepatoporfirinei, factorului de creștere fibroblastic bazal și transformat. Creșterea masei hepatocitare este influențată de modularea proteinelor matricei extracelulare. La naștere, cordoanele hepatocitelor au o grosime de 2 celule, iar cordoane simple de numai o celulă sunt observate după naștere, după vârsta de 5 ani.

Ficatul nou-născutului cântărește în medie 134,3-136,5 grame, constituind 4,38% din greutatea ponderală, ocupă 1/3-1/2 a volumului abdomenului sau întregul spațiu de sub rebordul costal drept, marginea inferioară uneori ajungând la crista iliacă dreaptă. Lobul stâng al ficatului nou-născutului poate proemina aproape până la ombilic, atingând suprafața splinei. Către vârsta de 10-11 luni, greutatea ficatului se dublează, iar către 2-3 ani – se triplează. La vârsta de 18 luni, lobul stâng al ficatului se micșorează, iar organul se poziționează ca la adult. La vârsta de 7-8 ani, greutatea ficatului se majorează de 5 ori, iar la 16-18 ani – de 10 ori. Ficatul copilului viu este de culoare roșie-brună. Intensitatea culorii variază în raport cu cantitatea de sânge pe care o conține un ficat congestionat; fiind plin cu o cantitate mai mare de sânge, are o culoare mai închisă. Are o consistență mai mare decât celelalte organe glandulare, la percuție dă matitate. La copii în primii 2-3 ani de viață, ficatul proeminează pe linia medio-clavicularis cu 2-3 cm, apoi se micșorează treptat cu vârsta, astfel că la 7 ani în stare de repaus, la expirație, marginea inferioară nu se palpează. Pe linia mediană, lobul stâng la copilul de 7 ani poate fi palpat la nivelul treimii de sus a distanței dintre ombilic și apexul xifoid.

Ficatul copilului este un organ-depou de sânge, care concentrează 6% din întregul volum de sânge din organism. 5% din volumul ficatului nou-născutului aparțin celulelor sistemului hematopoietic. Odată cu creșterea vârstei copilului, numărul celulelor hematopoitice descrește, acestea fiind înlocuite cu celule hepatice, care constituie 55-85%. În primele 2 luni după naștere, ficatul copilului este compus din 75-80% apă, conține cantități de proteine, grăsimi și glicogen mai mici decât la adult. Ficatul este menținut la locul lui în loja hepatică, cu toate organele abdominale, în primul rând prin presa abdominală. De asemenea, el este susținut de suportul elastic al celorlalte organe abdominale (figura 37). Cu toate aceste mijloace de fixare, ficatul nu este imobil. El se mișcă în timpul

respirației datorită elasticității exprimate a capsulei – particularitate importantă a ficatului la copil: coboară în respirație și urcă în inspirație. De aceea, palparea ficatului la copii se recomandă a fi efectuată în clinostatism și respirație superficială, cu poziția examinatorului din dreapta pacientului.

Ficatul este un organ intraperitoneal situat în etajul supramezocolic al cavității abdominale, de formă ovoidă, cu față convexă superior. Ficatul are două fețe: una inferioară, viscerală, și alta superioară, diafragmatică, care sunt separate în partea anterioară printr-o margine inferioară, totdeauna bine exprimată. În partea posterioară, cele două fețe se continuă una pe cealaltă, așa că limita separativă dintre ele apare foarte ștearsă. La exterior, ficatul apare format din doi lobi inegali, unul drept și unul stâng. Lobul drept este de 6 ori mai mare și are atașați 2 lobi mai mici: cuadrat și caudat. Lobul drept reprezintă între 1/2 și 2/3 din volumul hepatic total. Din punct de vedere funcțional, lobul drept și lobul stâng sunt de mărime aproximativ egală și sunt despărțiți de o linie care se întinde de la vena cavă inferioară, superior, până la mijlocul fosei veziculei biliare, inferior. Separația lor este indicată pe fața diafragmatică a organului prin inserția ligamentului falciiform. Acest ligament e situat în planul mediosagital al corpului, așa că lobul drept e mult mai voluminos decât lobul stâng. Pe fața viscerală, linia de separare dintre cei doi lobi este dată de șanțul sagital stâng.



**Fig. 37.** Anatomia ficatului și poziționarea lui față de organele cavității abdominale (sursa: [www.luminatablog.blogspot.com](http://www.luminatablog.blogspot.com)).



**Fața viscerală a ficatului.** Pe această față se găsește o regiune deosebit de importantă –hilul ficatului. Fața este plană și privește în jos, înapoi și spre stânga, continuă cu porțiunea posterioară a feței diafragmatice. Fața diafragmatică privește în sus și înainte, de aceea e numită față superioară. Ea este acoperită pe cea mai mare întindere de peritoneu, cu excepția porțiunii sale posterioare, care aderă strâns la diafragmă. Această față diafragmatică este convexă, pătrunde în torace și se ascunde în cea mai mare parte sub cupola diafragmei; numai o mică parte se pune în contact cu peretele abdominal anterior. Fața diafragmatică este întinsă și datorită convexității sale i se descriu patru porțiuni orientate în direcții diferite, cu patru fețe diferite, care se continuă între ele fără limite evidente. Se creează astfel trei porțiuni: superioară, anterioară și posterioară. Primele trei porțiuni sunt acoperite de peritoneu și se întind de la marginea inferioară a ficatului până la foia superioară a ligamentului coronar; ele formează împreună partea liberă a feței diafragmatice.

**Învelișurile ficatului.** Ficatul este învelit, în cea mai mare parte, de peritoneul visceral, care formează tunica seroasă a acestuia. Peritoneul acoperă fața viscerală și cea mai mare parte a feței diafragmatice. Cele două fețe (superioară și

inferioară) tind să se apropie pe porțiunea posterioară a feței diafragmatice, formând ligamentul coronar. Peritoneul ficatului, trecând de pe fantă pe organele învecinate, dă naștere unor formațiuni peritoneale: omentul mic, ligamentul falciform, ligamentul coronar, ligamentele triunghiulare. Între diafragmă și organele din etajul supravezocolic – și dintre ele, în primul rând ficatul – se formează două depresiuni adânci ale peritoneului: recesurile subfrenetice, drept și stâng, separate între ele de ligamentul falciform. În aceste recesuri se pot forma abcesele subfrenice.

**Structura ficatului.** Ficatul este învelit de două membrane, peritoneul și tunica fibroasă (capsula Glisson), sub care se află parenchimul hepatic. Parenchimul ficatului este format din lame anastomozate între ele de celule hepatice, cuprinse într-o vastă rețea de capilare sangvine; între lamele de celule hepatice se formează un sistem de canalicule biliare (figura 38). Fiecare dintre cei 2 lobi hepatici (drept și stâng) este împărțit, pe baza distribuției vasculobiliare, în câte 4 segmente; rezultă astfel 8 segmente hepatice (figura 38), fiecare având câte un pedicul segmentar vasculo-biliar (pedicul portal sau glissonian).

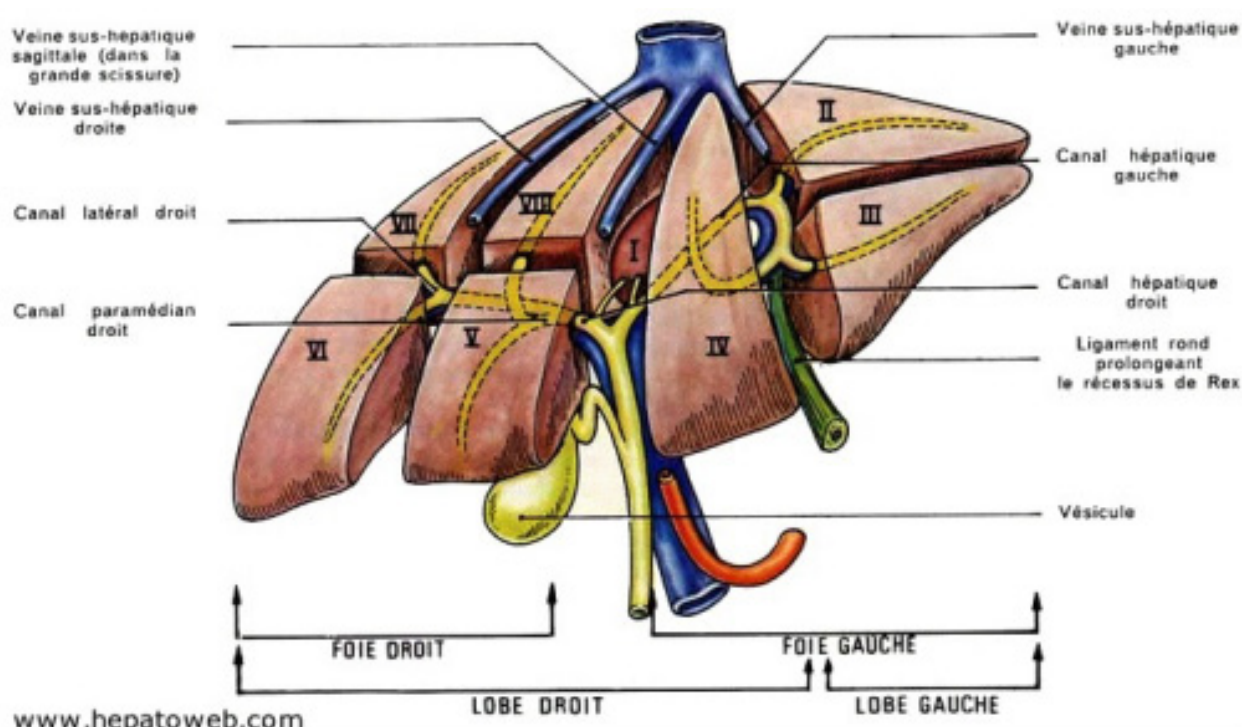
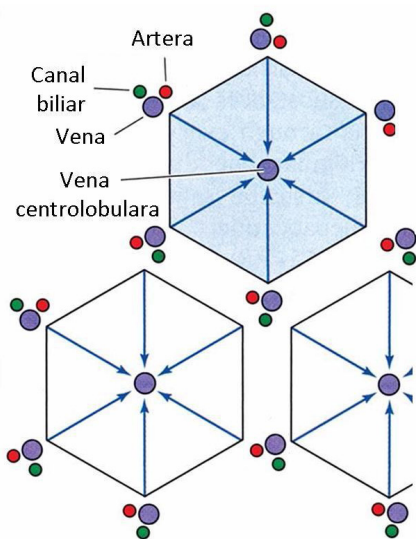


Fig. 38. Structura segmentară a ficatului (sursa: <http://www.hepatoweb.com>)

Fiecare segment funcțional este demarcat prin drenaj vascular și biliar: diviziunile laterale (segmentele VI și VII) și mediale (segmentele V și VIII) ale lobului drept, diviziunile mediale (segmentul IV) și laterale (segmentele II și III) ale

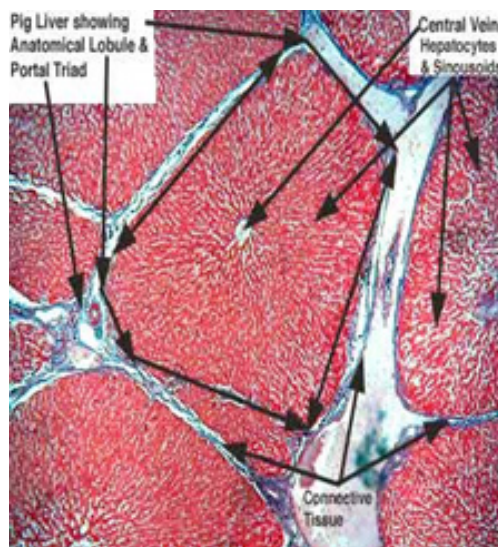
lobului stâng și lobul caudat *Spigel* (segmentul I), ultimul lob fiind o zonă de deversare vasculară pentru lobi drept și stâng. Segmentele hepatice sunt nu numai unități anatomice, ci și unități funcționale și clinice, cu importanță mare chirurgicală

în practicarea hepatectomiilor parțiale. Această segmentație se bazează pe distribuția pediculilor portali și topografia venelor hepatice, referința teritoriului vascular făcându-se după 2 criterii: criteriul căii eferente (suprahepatice) și criteriul căii aferente (portale sau glissoniene). Segmentarea ficatului are loc în perioada intrauterină și este bine structurată la nou-născut. Couinaud C. (1957) divizează ficatul în 8 segmente independente funcțional (figura 38). Fiecare segment are aflus vascular propriu, ieșire și drenaj biliar. În centrul fiecărui segment există o ramură a venei porte, arteră hepatică și duct biliar. În periferia fiecărui segment există circulație vasculară prin vene hepatice. Vena hepatică dreaptă împarte lobul drept în segmente anterioare și posterioare. Vena portă împarte ficatul în segmentele superioare și inferioare. Vena subhepatică. Lobul drept al ficatului cuprinde segmentele V, VI, VII, VIII, iar segmentele I, II, III, IV fac parte din lobul stâng. Diviziunea ficatului în unități de sine stătătoare are importanță în chirurgia ficatului, deoarece fiecare segment poate fi rezecat fără deteriorarea celor rămase. Segmentul I corespunde lobului caudat și porțiunii ficatului cu vena cavă; segmentele II și III corespund sectorului lateral și stâng al ficatului; segmentul IV corespunde sectorului median stâng;



segmentul V corespunde părții inferioare și segmentul VIII – părții superioare a segmentului anterior drept; segmentul VI corespunde părții inferioare și segmentul VII – părții superioare a segmentului posterior drept.

Unitatea structurală anatomică a ficatului este lobulul hepatic (figura 39), care are forma unei piramide cu bază hexagonală, așezat cu baza spre suprafața ficatului și vârful spre interior. În secțiunea transversală are aspectul unui poligon cu 5-6 laturi, cu dimensiuni 2 mm x 0,7 mm, centrat de vena centrală (venula hepatică). Formarea lobulului hepatic are loc în perioada embrională, dar diferențierea lobulilor hepatici se produce postnatal, la finele primei luni de viață. Se presupune că în ficat sunt în jur de 500 000 de lobuli hepatici. Structura lobulului hepatic include (figura 39): capilare sangvine, celule hepatice, canalicule biliare și filete nervoase vegetative. În centru are o venă centrolobulară, iar la periferie, prin alăturarea a minim trei lobuli hepatici, se formează spațiile portale (Kiernan). Aceste spații conțin: țesut conjunctiv, o ramură a venei porte, o ramură a arterei hepatice, unul sau două canale biliare, limfatice și filete nervoase. Sângele circulă de la spațiul port spre vena centrolobulară, iar bila din centrul lobului spre spațiul port.

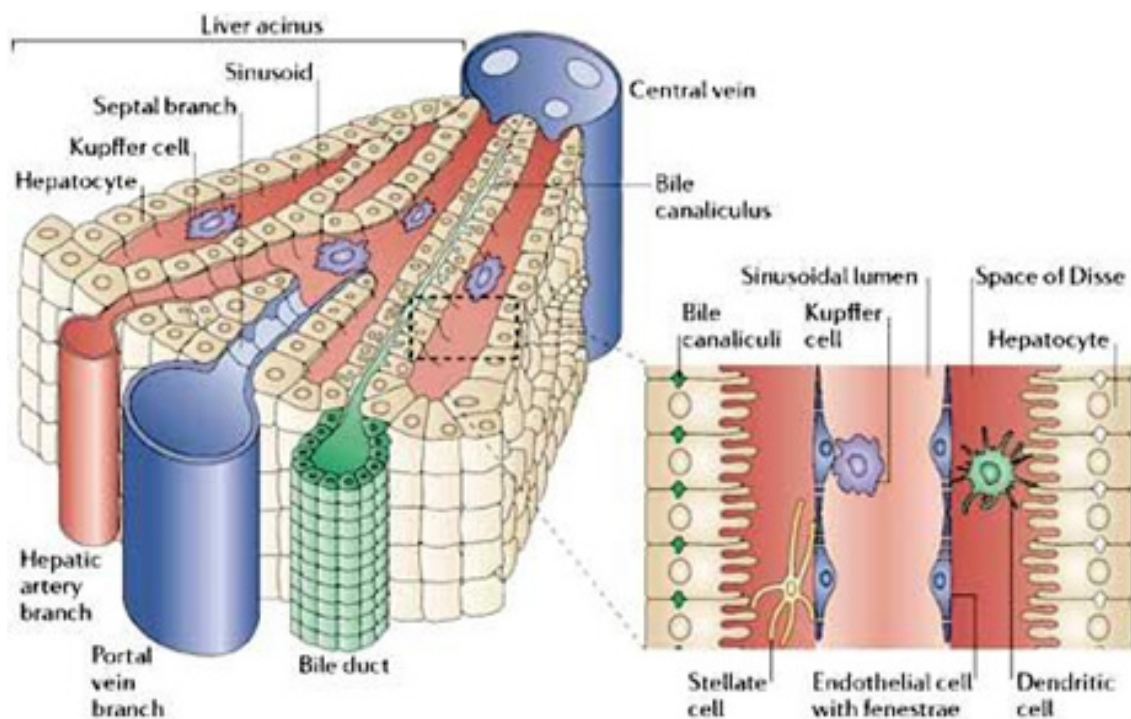


**Fig. 39.** Lobulul hepatic în formă hexagonală. În centru – v. centrolobulară, radiar spre periferia hexagonului – hepatocitele amplasate radiar, în vârfurile hexagonului - triada spațiului portal cu artera, vena, canalul biliar

(Meschet AL, Junqueira's, Basic Histology, 2013).

Celulele hepatice sunt așezate în cordoane (trabecule Remark) (figurile 40, 41), dispuse radiar în ochiurile rețelei capilare intralobulare. Între celulele hepatice și peretele capilarelor se află spațiul de trecere Disse. Între celulele endoteliului vascular se situează celulele Kupffer, fagocite ce participă la degradarea hemoglobinei (figura 40). Între cordoane se

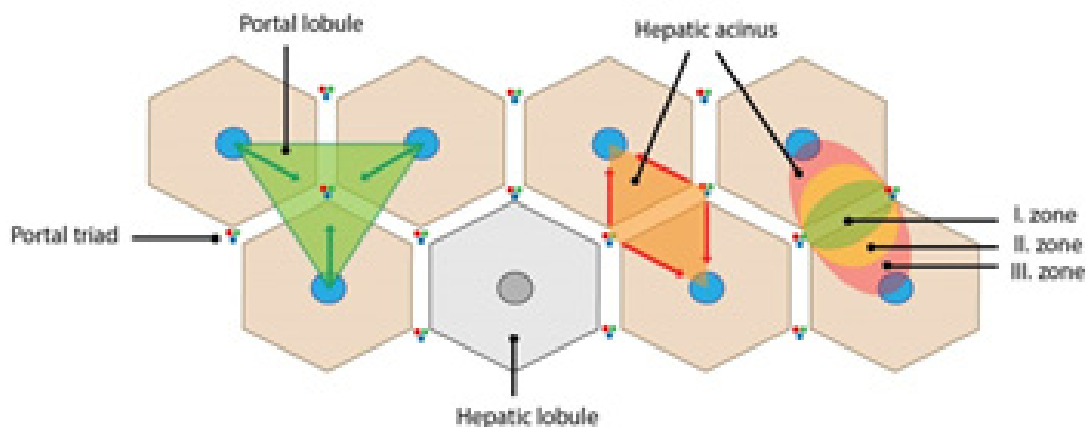
formează, prin simpla lor alăturare, spații înguste numite canalicule biliare, care nu au pereți proprii. Spre periferia lobului, canaliculele biliare își constituie un perete propriu, numit colangiolă. Colangiiolele din lobulii vecini se unesc între ele și formează, la nivelul spațiilor Kiernan, canalele biliare perilobulare (figura 40).



**Fig. 40.** Histoarhitectura lobulului hepatic, plăcile radiare de hepatocite și vena centrală, separate prin sinusoid, canaliculele biliare ce se unesc în ductul biliar, artera și vena hepatică terminale din spațiul port (sursa: Basic Structure of Liver Lobule <https://en.wikipedia.org/wiki/>).

Canalele biliare perilobulare se unesc între ele și dau naștere la două canale hepatice – drept și stâng – corespunzătoare celor doi lobi ai ficatului, care, părăsind ficatul, la nivelul hilului, se unesc și formează canalul hepatic comun. După un traiect de 3-4 cm, canalul hepatic comun se unește cu canalul

cistic și alcătuiesc împreună canalul coledoc, care se deschide în duoden, împreună cu canalul Wirsung, la nivelul carunculei mari. Canaliculele biliare și canalele biliare perilobulare formează căile biliare intrahepatice, iar canalul hepatic comun și canalul coledoc alcătuiesc căile biliare extrahepatice.



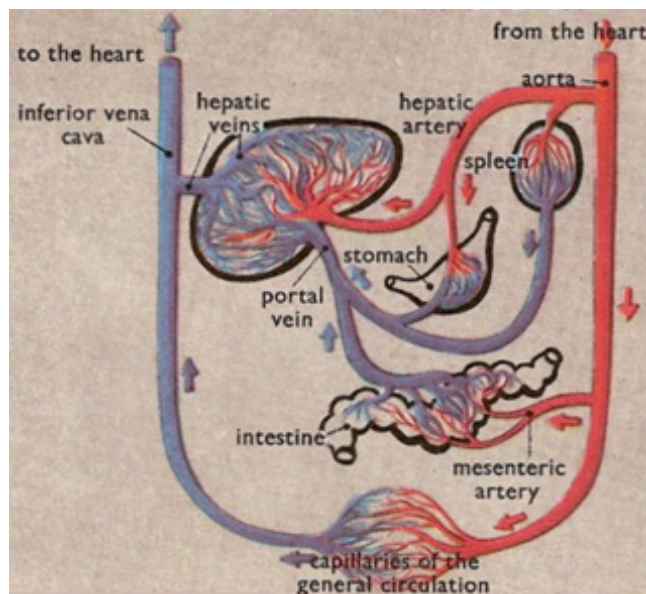
**Fig. 41.** Structura și cele trei zone funcționale ale acinului hepatic (sursa: Mescher AL, Junqueira's Basic Histology, 2013. Basic Structure of Liver Lobule <https://en.wikipedia.org/wiki/>).

Acinul hepatic (vascular) reprezintă unitatea morfo-funcțională a lobulului hepatic (figura 41) și este constituit

din celulele hepatice irigate de același vas, care își varsă bila secretată în același canalicul biliar. Acinul hepatic are formă

romboidal-elipsoidală, se delimitează de 2 vene centrolobulare dintre 2 lobuli hepatici și un spațiu portal, explică gradele diferite de activitate metabolică, procesul de regenerare și dezvoltare a cirozei hepatice – axa scurtă: latura lobului clasic hepatic (pe care au traiect ramuri terminale vasculare provenite din elementele vasculare localizate în spațiul porto-biliar, din care vor rezulta sinusoidale hepatice) – axă lungă/vârfurile: 2 vene centrale/2 lobuli clasici vecini. Hepatocitele din interiorul acinusului sunt divizate în 3 zone funcționale de importanță metabolică majoră (figura 41): zona I (periportală) – hepatocite din vecinătatea ramurilor terminale axiale – primește sânge cu concentrație crescută de oxigen, protejând hepatocitele de hipoxie. Funcțional, conține un număr mare de mitocondrii, criste, lizozomi, sisteme enzimatice și asigură sinteza și depozitarea glicogenului, procesele de oxidare și glicogenoliză, pinocitoza, sinteza colesterolului și beta oxidarea acizilor grași, absorbția nutrienților, sinteza și metabolismul proteinelor. Zona a II-a – intermediară, primește sânge prin sinusoidale, hepatocitele au caracteristica celor din zona I și III și sunt responsabile de depunerea de hemosiderină în hemocromatoză și de necroză în febra galbenă. Zona a III-a (centrolobulară) – aria periferică a acinusului, situată perivenular, este mai săracă în mitocondrii, depozitează glicogenul; aici se sintetizează lipidele și pigmentii biliari, se metabolizează hormonii steroizi, medicamentele ingerate. Hepatocitele din zona a III-a sunt mult mai importante pentru procesele de glicoliză, lipogeneză și metabolismul citocromului P-450, fiind responsabile de procesele de dezintoxicare a drogurilor. Celulele din această zonă au cea mai mare concentrație de CYP2E1, sunt cele mai sărace în oxigen și astfel sunt mai sensibile la stările de ischemie și intoxicație cu acetaminofen. Activitatea acinusului hepatic este direct dependentă de fluxul sangvin.

**Vascularizația și inervația ficatului.** Ficatul are o dublă circulație sangvină (figura 42): nutritivă și funcțională. Circulația nutritivă asigură aportul de sânge hrănitor, bogat în oxigen. Sângele este adus de artera hepatică, ramură a trunchiului celiac. După ce a servit nutriția oxigenului, sângele este condus prin venele hepatice în vena cavă inferioară. Hilul ficatului conține elementele pediculului hepatic, reprezentate de *vena portă*, *artera hepatică proprie* și *plexul nervos hepatic* (pătrund în ficat), *canalele biliare* și *vasele limfatice* (ies din ficat). Pediculul hepatic ajunge la ficat pe calea ligamentului hepatoduodenal (*pars vasculosa* din alcătuirea omentului mic), unde, dinspre posterior spre anterior, se găsesc vena portă, artera hepatică și canalul coledoc. Circulația funcțională este asigurată de vena portă, care se formează din joncțiunea venei mezenterice superioare și venei splenice, având traiectoriu spre lobul drept.



**Fig. 42.** Vascularizația și sistemul circulator al ficatului (sursa: <http://commons.wikimedia.org/wiki/medicine>).

Vena portă transportă 70-80% din volumul sangvin hepatic, acesta fiind egal cu 30% din debitul cardiac de repaus. Sângele transportat este încărcat cu substanțe nutritive absorbite la nivelul organelor digestive abdominale și de la splină, substanțe pe care celulele hepatice le depozitează sau le prelucreează. De la ficat, sângele portal este condus mai departe tot prin venele hepatice. Sistemul vascular al ficatului este format din doi pediculi. Pediculul aferent al circulației de aport este format de artera hepatică și de vena portă; acestora li se adaugă ductul hepatic, vasele limfatice și nervii ficatului, alcătuind toate împreună pediculul hepatic. Pediculul eferent (superior) al circulației de întoarcere este format de venele hepatice. Sistemul circulator al ficatului este compus din venele hepatice tributare, artera hepatică și ramurile sale, vena portă, căile biliare, colecist, calea biliară principală, coledoc, tractul portal, sinusoidale.

**Venele hepatice** tributare asigură drenajul între ramurile venei porte. Se disting trei tipuri de vene hepatice: dreapta, care drenează lobul drept, medie, care drenează aria venelor porte stânga și drepte, vena hepatică stângă, care drenează lobul stâng. Venele hepatice urmează traiectul către vena cavă inferioară.

**Artera hepatică și ramurile sale** pleacă din trunchiul celiac sau direct din aortă și după un traiect orizontal de-a lungul marginii superioare a corpului pancreasului se bifurcă în artera hepatică proprie și în artera gastroduodenală. Artera hepatică proprie urcă în pediculul hepatic, între foițele omentului mic, și la 1-2 cm dedesubtul șanțului transvers se divide în cele două ramuri terminale ale sale – dreaptă și stângă. Artera

hepatică în interiorul ficatului se ramifică, urmărește traiectul venei porte, asigură irigarea sectoarelor terminale, acoperind 25% din vascularizarea ficatului. Fluxul sangvin este orientat spre stomac, canale biliare și vezicula biliară, și mai puțin în sinusoidale. Prin intermediul ramificărilor în jurul canaliculelor biliare, sângele arterial pătrunde în plexurile capilare peribiliare. Artera hepatică se ramifică până la nivelul lobulului hepatic. Presiunea în artera hepatică este de 8-12 mmHg. Ramificându-se până la ramuri lobare, segmentare, interlobulare, se capilarizează, irigând formațiunile dintre spațiul interlobular (portal) și formând o rețea în jurul hepatocitelor. Aceste capilare se varsă în capilarele (sinusoidale) venei porte, astfel asigurând vascularizarea nutritivă.

*Vena portă* asigură vascularizarea funcțională în proporție de 75%, colectează și transportă spre ficat sângele venos de la organele digestive abdominale (stomac, intestin subțire și gros, pancreas) și de la splină. Ea are particularitatea de a posedea la ambele extremități câte o rețea capilară: una la extremitatea periferică de origine, cealaltă la extremitatea periferică centrală, terminată în ficat. Ramul drept al venei porte se ramifică intrahepatic în ramuri laterale spre lobul drept superior, câte una inferioară și centrală. Ramul stâng se ramifică la rândul său în trei ramuri: superioară, mijlocie, inferioară pentru partea laterală a lobului stâng și două ramuri către lobul pătrat și caudat. Între ramurile cele mai mici ale venei porte nu se produc anastomoze, acestea având aspectul „arterelor terminale”. Paralel cu ramurile venei porte sunt situate și ramurile arterei hepatice și tributarele canalului hepatic. Vena portă se ramifică până la un sistem capilar - așa-numitul sistem sinusoidal. Trunchiul venei portale are o lungime de 45 mm și un diametru de  $11 \pm 2$  mm. Presiunea în vena portă este de 5-10 mmHg sau 7-12 cm apă. Presiunea în spațiul sinusoidal este cu 4-5 mmHg mai mare decât presiunea din vena cava inferioară. Aria secțiunii venei porte este de aproximativ 100 mm. Întreaga rețea de vase sangvine la copilul mare și adult este responsabilă de circulația fluxului sangvin prin ficat cu un debit de 850 ml - 1,4 litri pe minut, cu viteza medie de circulație a sângelui prin sistemul portal de 16 cm/sec. Debitului sangvin al venei porte îi corespund 60-70% din debitul sangvin total. Presiunea portală normală la adult constituie 1,3-2 kPa (sau 10-15 mmHg).

Venele suprahepatice formează pediculul eferent. Ele culeg sângele adus la ficat de vena portă și artera hepatică; nu însoțesc ramurile pediculului portal, ci trec între acestea, având o direcție perpendiculară pe ele. Sângele drenat din lobuli prin venele centrale trece în venele sublobulare, apoi în vene din ce în ce mai mari, care în cele din urmă dau naștere la trei vene hepatice. Sistemul port este un sistem vascular, precedat și urmat de același tip de vase (capilare-veno-capilare).

Capilarele sinusoidale converg spre vena centro-lobulară, origine a sistemului venos hepatic care drenează sânge spre cele trei vene suprahepatice în vena cavă inferioară. Vasele limfatice se varsă în ganglionii din hilul ficatului, numiți ganglioni hilari. De aici limfa este transportată în ganglioni celiaci.

*Din structurile vasculare ale ficatului fac parte: căile biliare hepatice, ductul biliar comun, calea biliară principală, coledocul, vezicula biliară, tractul portal, sinusoidale.*

Bila este secretată de hepatocite și, pentru a fi excretată, trece prin sistemul de căi biliare intrahepatice. *Căile biliare intrahepatice* includ următoarele structuri: *canaliculele biliare intercelulare, ducturile biliare perilobulare și interlobulare*, care încep de la nivelul lobilor hepatici, având un traseu ramificat și, unindu-se, formează ductul hepatic drept și stâng, care la rândul lor, unindu-se, formează ductul biliar hepatic comun. Arborele biliar este reprezentat de vezicula biliară și căile biliare extrahepatice. *Calea biliară principală (hepatocoledocul)* începe din canalul coledoc și *canalul biliar comun*. *Vezicula biliară* normală are formă piriformă, o lungime de 40-80 mm, este rezervor pentru bila secretată cu un volum de 40-50 ml, structural include regiunea colului, corpului, care sunt fixate, și a fundului veziculei, care este mobil. *Coledocul* începe după contopirea canalului hepatic comun și ductus cisticus; are diametrul de 5-7 mm și se deschide în duoden în ampula Vater, însoțind pe tot traseul vena portă.

În vârful lobulului hepatic se află *tracturile portale* care includ așa-numita triadă: artera hepatică, vena portă de ramură și ductul biliar interlobular. În tractul portal se află și ducturile limfatice acoperite cu endoteliu, nervii care au traseul vaselor sangvine. Ramurile bogate în fibre nervoase pătrund în lobulul hepatic până la fiecare hepatocit și celulă endotelială. La nivelul spațiului portal vena perilobulară pătrunde în lobul hepatic și formează sinusoidul hepatic. În capilarele sinusoidale există celule stelate Kupffer, care aparțin sistemului reticuloendotelial. Aceste celule sunt de fapt celule macrofagale specializate și au rolul de a capta antigenii care ajung de la nivelul intestinului.

*Sinusoidalele* ficatului reprezintă o rețea de vase între spațiile dintre cordoanele de hepatocite și au funcții specializate. Sinusoidalele asigură circulația sângelui la acest nivel, se îndreaptă către vena centrolobulară situată în centrul lobulului. Înainte de a se deschide în vena centrolobulară, sinusoidul prezintă un sfîcter de ieșire. Ramura perilobulară a arterei hepatice dă ramuri care vascularizează spațiul portal, la nivelul căruia se termină. La locul de pătrundere în sinusuri există un sfîcter muscular arteriolar. La nivelul sinusoidului lobului hepatic are loc joncțiunea sângelui arterial adus de artera hepatică cu sângele portal adus de vena portă. Sfîcterele reglează fluxul sangvin la nivelul ficatului și egalează presiunea

sângelui, care este mai mare în sângele arterial și mai mică în sângele portal.

Sinusoidul include în componența sa celulele endoteliale fenestrate, celulele Kupffer, celulele Pit, limfocite NK, celulele Ito. Anume celulele spațiului perisinusoidal, morfologic sunt asemănătoare cu fibroblaștii și aminofibroblaștii. Procesul de fibrogeneză hepatică este determinat de sinteza de către celulele perisinusoidale a componentelor matricei extracelulare: colagenul I, III, IV, fibronectina, laminina, glicozaminoglicanii, dermatan sulfat, condritin și heparansulfat. Celulele perisinusoidale au proprietatea de a se alungi, astfel modificând (micșorând sau măbind) lumenul sinusoidal, iar în cazurile procesului inflamator acut al peretelui endotelial, induc secreția substanțelor necesare pentru reconstrucția sinusoidului. Spațiul perisinusoidal este ocupat de o rețea fină de fibre de colagen și plasmă transvazată, care formează un spațiu larg interstițial, de unde își ia origine limfa. Astfel, acest spațiu are rolul de barieră a ficatului.

Spațiul cuprins între hepatocite și sinusoidă poartă denumirea de *spațiul Disse* și conține fibre de colagen și celule rare, a căror citoplasmă conține vacuole lipidice, bogate în vitamina A. Spațiul Disse are grosimi variabile de 0,3-1,5 nm, care depind de dimensiunile microvilozităților. În spațiul Disse au loc schimbările celulare de nutriție și formarea limfei. Intensitatea de producere a limfei este în relație direct proporțională cu presiunea venoasă hepatică.

*Sistemul circular limfatic al ficatului* actualmente este puțin studiat, fiind cunoscut că se formează la nivelul spațiilor Disse, unde pătrunde plasma transvazată. O parte din această plasmă reintră în circuitul sinusoidal, iar alta rămâne în spațiul Disse și circulă în sens opus circuitului sinusoidal, care constituie propriu-zis limfa. Ficatul conține două tipuri de rețele limfatice: hilară (profundă, drenează 80% din toată limfa hepatică) și suprahepatică (superficială, drenează limfa subcapsulară, pedicapsulară, veziculară înspre vasele limfatice mediastinale), care comunică între ele. Primele canale limfatice sub denumirea de *Maal* apar în spațiile portale la periferia lobulului hepatic. Vasele limfatice circulă paralel cu cele ale arterei și venei hepatice, limfa hepatică fiind vărsată în ganglionii hilului hepatic, iar de aici este condusă în canalul toracic.

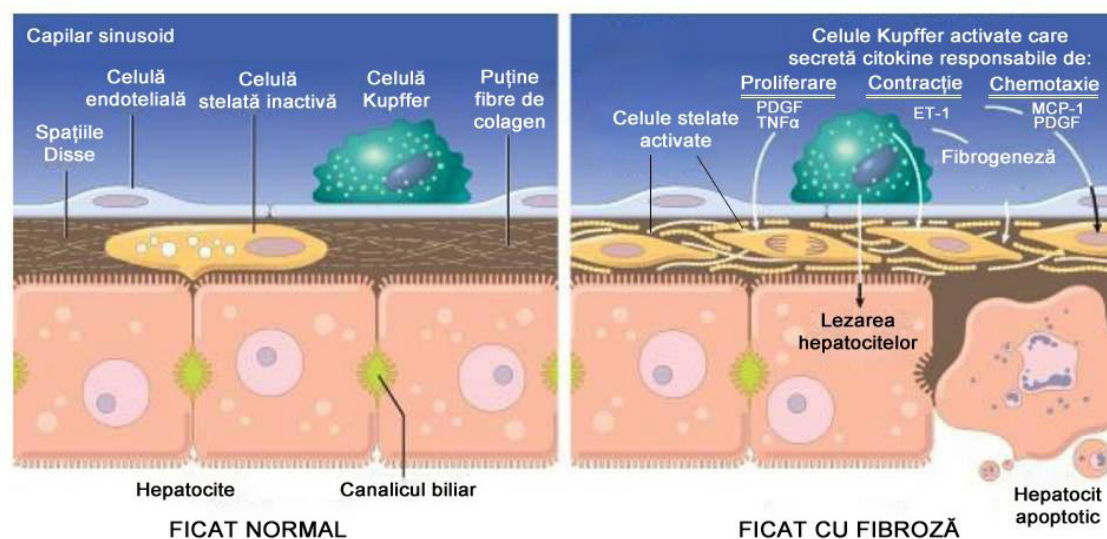
*Celulele endoteliale sinusoidale* formează peretele sinusoidului și delimitează lumenul sinusoidal de spațiul Disse, au în structura lor actină, miozină, fibronectină, nu au membrană bazală, au capacitatea de a asigura endocitoza. Citoplasma celulelor endoteliale sinusoidale poate să se alungească în așa mod ca să cuprindă 2-3 hepatocite, fiind perforată de numeroși pori cu diametrul de 100 nm. Această proprietate are o semnificație importantă în schimbul de substanțe între hepatocit și sinusoid. Acest complex este sensibil la procesele

inflamatorii din ficat, favorizează migrarea monocitelor și induce secreția de interferon în caz de infecții virale.

*Celulele Kupffer* constituie 30% din totalul celular sinusoidal, sunt celule macrofagale speciale, care induc fagocitoza și endocitoza, au nucleu și citoplasmă, își pot modifica dimensiunile, asigurând fluxul sangvin, sunt amplasate în zona I, periportal. Celulele Kupffer pot deriva din celule locale stem sau din măduva osoasă. Au rol de apărare prin fagocitarea microorganismelor și distrugerea lor prin intermediul enzimelor lizozomale sau radicalilor liberi, asigură degradarea endotoxinelor. Celulele Kupffer participă la reînnoirea sistemului eritrocitar, intervin în metabolismul fierului, induc stocarea feritinei și hemosiderinei, asigură recunoașterea antigenică și induc secreția de citochine – interleucine proinflamatorii IL1, IL2, TNF- $\alpha$ , interferon, participă la procesele de regenerare, de metabolism al leucotrienelor, acidului arahidonic.

*Celulele Ito* sunt celule miofibroblastice, poziționate lângă membrana sinusoidală a hepatocitului. Celulele Ito (celule grase) reprezintă 15% din volumul celular sinusoidal, au rol important în stocarea vitaminei A și în declanșarea proceselor de fibrozare prin sinteza sporită a colagenului în fibroza hepatică. Procesul de fibrogeneză hepatică este produs prin declanșarea unei cascade fibrogenetice, care are ca punct de plecare reactivarea celulei hepatice stelate (celula Ito perisinusoidală) și producerea sporită a fibrelor de colagen din zonele portale înspre zona centrolobulară. Mecanismul de activare a celulelor stelate Ito se produce sub acțiunea citochinelor proinflamatorii TNF- $\alpha$  și IL1 și poate fi indus de produsele de degradare intracelulară în urma peroxidării lipidelor, de factorii de creștere (PDGF, TGF- $\beta$ ) și de chemochine (Monocyte-Chemotactic Protein, MCP-1) de către celulele Kupffer, celulele endoteliale vasculare și celulele epiteliale ale canaliculelor biliare, toxinele (care activează direct celulele stelate), de necroza hepatocelulară care este unul dintre stimulatoarele majore pentru formarea de colagen, de hipoxia hepatocitelor, în special a celor din zona 3, precum și majorarea presiunii intracelulare ca rezultat al tumefierii și măririi în volum a hepatocitelor.

În urma sintezei sporite de colagen, apoptozei hepatocitelor, se produce fibrogenza (figura 42), care la rândul ei induce contracția capilarelor sinusoidale și creșterea rezistenței la fluxul sangvin portal. Drept consecință a acestui proces are loc efectul chemotactic pentru celulele proinflamatorii care induc procesul inflamator cronic cu pusee de activare și formare a nodulilor parenchimoși de regenerare, dereglarea întregii arhitectonici hepatice, irigarea deficitară a hepatocitelor sănătoase și inducerea disfuncției hepatocelulare, alterarea vascularizării hepatice și instalarea hipertensiunii portale.



**Fig. 42.** Sinusoidul ficatului normal, activarea celulelor stelate Ito în spațiile Disse și fibrogenza hepatică (după Kumar et al., Robbins Cotran: Pathologic Basis of Disease, Ed.a 9-a).

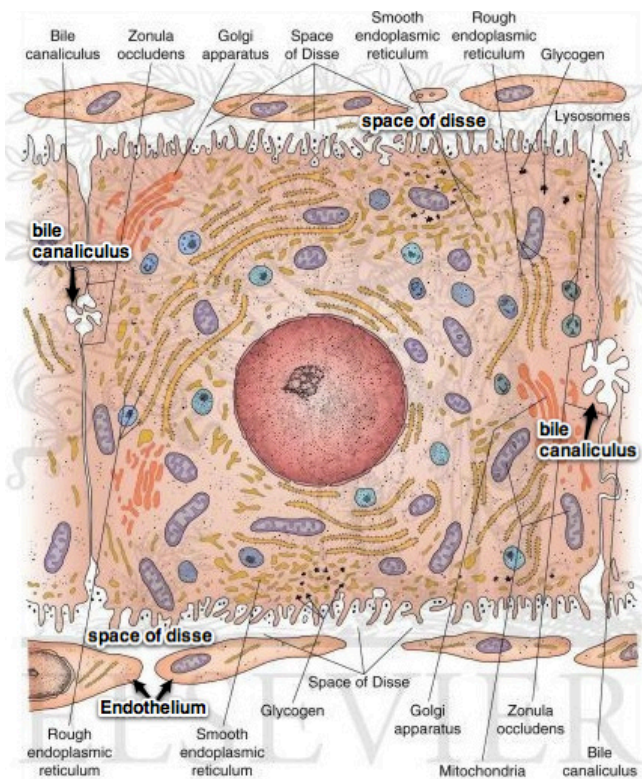
*Celulele Pit* reprezintă celule limfocitare locale granulare mari, cu proprietatea de supraveghere imunologică, de apărare antivirală și antitumorală similară celulelor NK (kileri naturali), pentru prima dată fiind descrise în 1976 de Wisse. *Mastocitele hepatice* au rol similar cu cele din sânge, au rol de coordonare a proceselor vasculare și de fibrogenză. *Canaliculele biliare* se formează în locurile de unire a două joncțiuni ale hepatocitelor vecine, conțin microvili pentru asigurarea proceselor metabolice, formând peretele propriu; la unire se transformă în colangioloze și pătrund în spațiul portal. Între toate structurile vasculare ale ficatului copilului există o relație funcțională reciprocă pentru asigurarea circulației hemodinamice intrahepatice și reglarea fluxului sangvin. Hemodinamica intrahepatice și presiunea sangvină intrahepatice este asigurată de fluxul portal, arterial, de fenomenul „tamponul arterial hepatic” și o multitudinea de factori chimici care scad presiunea portală, cum ar fi vasoconstrictoarele (vasopresina), beta-blocantele (micșorează fluxul splanhnic) și care induc creșterea fluxului sangvin arterial (mesele abundente, acetilcolina, histamina, prostaglandinele, sărurile biliare). Fluxul venos portal are importanță și predominanță majoră în menținerea hemodinamicii ficatului și este asigurat de starea de constricție sau dilatare a vaselor extrahepatice ale pancreasului, splanhnic, intestinale. Fluxul venos portal este influențat minimal de fluxul arterial hepatic. Fluxul arterial hepatic este dependent de unii factorii locali hepatici: hormonal, metabolici, neurologici. Fenomenul „tamponului arterial hepatic” este asigurat de relațiile dintre fluxul portal venos și fluxul arterial hepatic: la micșorarea presiunii în vena portă are loc creșterea fluxului arterial hepatic, iar în caz de

creștere a presiunii în sistemul venos portal are loc constricția arteriolelor hepatice. Microcirculația sangvină în sinusoid de se presupune că este dirijată de receptorii alfa-adrenergici constrictori și beta-adrenergici dilatatori, celulele mastocitare care determină constricția sinusoidelor și venelor hepatice terminale, favorizând micșorarea fluxului sangvin în acinusul hepatic și celulele Kupffer activate de citochine și radicalii liberi.

*Hepatocitele* reprezintă celulele exocrine principale ale populației celulare ale ficatului și constituie 80% din volum; au formă poliedrică și multifacetată cu pol sinusoidal (vascular) și canicular (biliar), cu o durată de viață de 150-500 de zile, dimensiuni de 18-26  $\mu\text{m}$  și volum de 11  $\text{m}^3$ . Ficatul conține în jur de 250-300 mlrd. de hepatocite, care sunt organizate în cordoane hepatocelulare cu dispoziție radiară, de la periferia lobulului spre venula centrolobulară. Un cordon celular (trabeculul Remark) este format din 2 rânduri de hepatocite. Dispoziția radiară a cordoanelor formate în secțiunile histologice rezultă din faptul că în reconstrucțiile tridimensionale ale lobulului hepatic, acesta este format din lamele (plăci) celulare dispuse vertical și convergent în jurul venulei centrolobulare. Astfel se realizează un aspect similar cu cel al „unei portocale desfăcute în felii”, feliile reprezentând lamele celulare. Lamele celulare sunt formate dintr-un singur rând de celule și prezintă un traiect sinuos. Lamele sunt perforate, reprezentând 50% dintr-o lamelă. Spațiile interlamelare adăpostesc capilarele sinusoidale care comunică între ele la nivelul zonelor perforate. Prezența capilarelor sinusoidale dă aspect de cordoane anastomozate ale parenchimului în preparațiile histologice. În cadrul cordonului Remark hepatocitele

reprezintă un pol vascular ce corespunde capilarului sinusoid dintre două cordoane Remark și un pol biliar spre canaliculul biliar (determinat de hepatocitele adiacente ale unui cordon Remark).

Hepatocitul (figura 43) are un aspect poliedric, bi- sau trinucleat (rar), cu nucleu veziculos, nucleol și cu dimensiunea de 6  $\mu\text{m}$ . Hepatocitul are 6-8 fețe și doi poli funcționali – unul vascular și altul biliar. Citoplasma este bazofilă, zonele de bazofilie sunt reprezentate de corpii Berg (reticul endoplasmatic rugos). Nucleul hepatocitului este bine delimitat, are 12  $\mu\text{m}$  în diametru, este acoperit cu o membrană dublă, ale cărei foițe pe alocuri se unesc, formând pori și fenestrații pentru schimbul de substanțe între nucleoplasmă și cromonemă. Totodată există și comunicări directe între nucleu și reticulul endoplasmatic granular. Nucleul conține actină, miozină, cromosomi și granulații, incluziuni ca rezultat al pinocitozei, iar nucleolul – o structură fibrilă (ADN) și una granulară (ARN). Forma sferică a nucleului este menținută de miozină.



**Fig. 43.** Structura microscopică a hepatocitului (sursa: BvetMed1, 2013 <http://bvetmed1.blogspot.com>).

Mitocondriile reprezintă 25% din masa hepatică, au formă alungită de bastonașe, sunt cele mai importante organite ale citoplasmei, au membrană dublă, iar la microscopia optică apar sub formă de granule de 1  $\mu\text{m}$ . O celulă hepatică conține

aproximativ 2500 de mitocondri. În interiorul mitocondriului foița internă formează criste transversale, astfel având un volum mediu de 0,84  $\text{m}^3$ . În mitocondrii se produc activitățile metabolice de bază ale hepatocitului datorită prezenței a 16 enzime importante: majoritatea enzimelor ciclului Krebs, enzimele de oxidoreducere, enzime care participă la oxidarea acizilor grași, dehidrogenaze, NAD și NADP, adenozin-5-fosfataza și trifosfatasa, fumaraza.

Pe membrana internă se află transaminaza glutamic-oxalică, citocromul "c", enzimele respiratorii, iar pe membrana externă – citocromul  $\text{b}_5$ , monoaminoxidaza, adenilat-ciclaza. La nivelul matricei se află glutamildehidrogenaza. În mitocondrii se realizează procesele de fosforilare și oxidare, sinteza acidului adenozintrifosforic (ATF), se poate realiza mecanismul de transcripție și translație a informației genetice. Tulburările metabolice și ischemice produse în organism induc dereglarea ionică, a cantității de apă, micșorarea nivelului de  $\text{O}_2$  în hepatocit, produc multiple modificări în activitatea mitocondriilor, tulburarea volumului organeli și condensarea mitocondriilor. Acestea, la rândul lor, induc dereglări ce țin de fosforilarea oxidativă și conservarea energiei, pierderea ATF și creșterea de ADP, AMP, a fosfatului organic, tulburări de transport al  $\text{K}^+$  și  $\text{Ca}^{++}$ , tulburări structurale și funcționale ale membranei fosfolipidice și ale echilibrului lipido-proteic. În cazul restabilirii aportului de  $\text{O}_2$  are loc restabilirea funcțională a mitocondriilor, iar în caz contrar acestea se tumefiază, organizându-se într-o formă intermediară, urmată de rupura membranei externe și extinderea conținutului intern. Mitocondria are o capacitate mare de restabilire.

Mitocondria dispune de un sistem activ de transportare a  $\text{Ca}^{++}$  din exterior în interior, cu precipitarea  $\text{Ca}^{++}$  sub formă de granule amorfe de fosfat de calciu. În agresiunile letale ale ficatului se produc calcificări ale mitocondriilor, iar în procesele ischemice calcificările sunt absente din motivul afectării severe a acestor organele. În hepatitele virale, cirozele hepatice, coleastă, amiloidoză, hipotirioidie, diabetul zaharat au fost observate modificări de număr, volum și formă ale mitocondriilor. În hepatoza congenitală Gilbert se micșorează proporția mitocondriilor mari și crește cea a celor mari, iar în hepatică toxică halotanică și unele hepatite virale are loc condensarea matricei.

Reticulul endoplasmatic există în forme granulară și agranulară (netedă), înconjoară parțial mitocondria, fiind reprezentat de forma granulară, care predomină, iar forma agranulară (netedă) se prelungește din cea granulară. Reticulul endoplasmatic reprezintă sistemul circulator al celulei, este format dintr-o rețea canaliculară, se concentrează în jurul nucleului, de-a lungul suprafeței sinusoidale în vecinătatea picăturilor de trigliceride din citoplasmă, participând la oxidarea



grăsimilor; favorizează secreția de albumină, fibrinogen, protrombină, lipoproteine de densitate joasă. Forma agranulară (netedă) de reticul endoplasmatic este implicată în sinteza glicogenului și a acizilor biliari. Elementele reticulului endoplasmatic granular sunt "agregate" care apar la microscopia optică sub formă de corpi Berg, zone bazofile de ergastoplasmă; forma granulară se situează predominant în zonele 1 și 2 ale lobulului hepatic, iar cea netedă – în zona 3. Sistemul enzimatic al citocromului P-450 transformă substanțele toxice cum ar fi acetaminofenul în radicali liberi toxici anume în reticulul endoplasmatic din zona 3.

În componența reticulului endoplasmatic 2/3 din suprafață sunt ocupate de ribozomi, astfel un hepatocit conține aproximativ 9-10 mln. de ribozomi. Ribozomii sunt alcătuiți din subunități de diferite dimensiuni, unite una cu alta la intervale diferite și fixate pe membrana reticulului endoplasmatic. În interiorul subunităților există un canal care este implicat în transportarea materialului sintetizat în cisternele ergastoplasmice. Ribozomii apar în citoplasma hepatocitului câte 5-20. Ribozomii fixați participă la sinteza proteinelor secretorii și membranare, furnizând apoproteină enzimelor microsomale. Ribozomii liberi și cei fixați participă la sinteza enzimelor microsomale implicate în transportarea electronilor. Ribozomii apar fie liberi, fie atașați de reticulul endoplasmatic granular și participă la sinteza proteinelor și lipidelor. Pentru asigurarea sintezei proteinelor sunt utilizați 20 de aminoacizi esențiali, aminoacilsintetaze specifice și surse de energie. Ficatul sintetizează integral toată albumina, 75-90% din alfa-globuline și 50% din beta-globuline umane. Zilnic ficatul sintetizează în jur de 18 gr. de albumină, iar durata sintezei și transportării unei molecule de albumină este de aproximativ 20 de minute. Sinteza unor proteine cum ar fi fibrinogenul, protrombina, parțial proconvertina, factorul Stuart-Prower, creatinina, acizii nucleici, precum și a colesterolului și lipidelor, fosfolipidelor, glicoproteinelor sunt funcțiile principale ale reticulului endoplasmatic. Reticulul agranular (neted) are structură vezicular-sferică și ocupă un spațiu mai mic decât cel granular, având rol important în metabolismul glucidelor, lipidelor, nucleotidelor, în conjugarea bilirubinei, în detoxifierea medicamentelor și în producerea hormonilor steroizi.

Aparatul Golgi este situat în regiunea polului biliar al hepatocitului, în vecinătate cu canaliculele biliare și este format din aglomerări de membrane netede aranjate paralel. Membranele aparatului Golgi se modifică în unele locuri în cisterne, din care se conturează vezicule („saci”) și vacuole aranjate în grămezi, din care derivă unii lizozomi. Lizozomii sunt prezenți în hepatocit sub formă ovală cu dimensiuni de 0,2-0,9 μm, foarte bogați în diverse hidrolaze acide; au funcția de reciclare a organitelor celulare epuizate și de degradare a

unor macromolecule prin sechestrare, depozitare și hidroliză. Deficiențele enzimatică produc bolile de stocaj lizozomal. Aparatul Golgi are funcții de sinteză a polizaharidelor, glicoproteinelor și glicolipoproteinelor și de transport intern al proteinelor către spațiul Disse. Aparatul Golgi conține numeroase enzime bogate în hidrolaze acide cum ar fi fosfataza acidă, nucleotid-difosfataza și deține un rol important în glicozilarea proteinelor implicate în export și în sinteza receptorilor.

Celulele epiteliale biliare alcătuiesc 3-5% din volumul celular hepatic, delimitează ductele biliare, asigură compoziția normală a bilei prin secreția și reabsorbția apei, a electrolitelor din lumenul biliar și reglează fluxul biliar. Aceste celule epiteliale elaborează pe suprafața lor molecule HLA de clasa I, astfel fiind implicate în reacțiile imune de rejeț în unele cazuri de transplant al ficatului.

În hepatocite sunt și incluziuni hepatice – așa-numiții peroxizomi, care sunt reprezentați de glicogen, lipide și proteine. Peroxizomii sau „microbody” sunt în număr de aproximativ 1000, fiind repartizați mai numeros în zona centrolobulară, conțin oxidaze și catalaze, asigură catabolizarea acizilor grași cu lanț scurt și lung, intervin în sinteza acizilor biliari. Au rol determinant în gliconeogeneză, formarea cetoacizilor, oxidarea NAD redus și în metabolismul colesterolului, în respirație pe calea H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Au funcție de apărare. Glicogenul apare în cantități variabile, celula hepatică și rabdocitul fiind principalii depozitari ai glucozei sub formă de glicogen, evidențiați ca granule dispersate (20-40 nm), blocuri și depozit perinuclear. Glicogenul se acumulează în zona centrală și mai puțin în cele intermediare și periferică ale lobulului hepatic și variază în dependență de starea metabolică a hepatocitelor. Diminuarea glicogenului hepatic este întâlnită în hepatitele toxice, virale și în ficatul de stază. Lipidele apar în cantități mici sub formă de picături. Ele se acumulează în hepatocitele din zona centrală (pericentrolobulară). În ficat rareori se găsesc și pigmenți endogeni sau exogeni cum ar fi lipofuscina, hemofuscina, ceroidul, în special în formele de icter.

La periferie hepatocitul este acoperit cu o membrană lipido-proteică dublă, cu microvilozități ce măresc suprafața membranei. Această suprafață este de 20 de ori mai mare în regiunea spațiului Disse pentru asigurarea proceselor de schimb metabolic. La nivelul canaliculelor biliare vilozitățile sunt subțiri și neramificate. La polul biliar membrana hepatocitului se îngroașă, iar membranele celor două celule hepatice se contopesc prin punți, formând desmosomi. Pe toată suprafața sa membrana hepatocitului dispune de polaritate funcțională datorită prezenței ATP-azei magneziu-dependente și fosfatazei alcaline la polul biliar și a citidin-monofosfatazei cobalto-dependente la polul sinusoidal. Marcherii importanți ai membranei hepatocitare sunt adenilciclaza și

leucin-aminopeptidaza, care asigură transportul molecular transmembranar.

Membrana hepatocitului asigură un mediu constant intern prin transportrea substanțelor necesare în interiorul și exteriorul celulei, a ionilor anorganici și organici, hexozelor, aminoacizilor, glicoproteinelor, lipoproteinelor, transportul  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  pentru menținerea osmolarității celulare și asigurarea pompei de sodiu cu ATP-aza  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$  dependentă, captarea glucozei. În afară de enzime, membrana hepatocitului conține receptori pentru hormoni (insulină, glucagon, somatostatina), precum și pentru albumină, sialoglicoproteine, Fe, complement.

În diverse intoxicații acute membrana hepatocitului reacționează la nivelul polului sinusoidal prin formarea vacuolelor fagocitare, iar la cel biliar prin balonizare și distorsiuni ale microvilozităților. În stări de intoxicație cu hepatită acută, în hepatozile congenitale Gilbert și Dubin-Jonson, în staza ficatului numărul vilozităților hepatocitului diminuează. În necroza hepatică pot fi produse rupturi ale membranei celulare la polul vascular. În nodulii hipertrofici din ciroza hepatică și procesele de degenerescență are loc îngroșarea membranei intercelulare.

**Inervația ficatului** este asigurată de sistemul simpatic, prin intermediul *truncus sympaticus*, și parasimpatic, prin intermediul *n. vagus*, care ajung la ficat pe calea plexului celiac din care pleacă plexul hepatic. Capsula Glisson (tunica fibroasă) asigură protecția generală a ficatului și are inervație care în procesele inflamatorii ale ficatului asigură senzația durerii. Ficatul uman are o relație strânsă cu întregul sistem nervos al organismului, transmitând impulsuri chimice neîntrerupte și continue între neuroni și celulele sistemului nervos. Diversele stări patologice suportate de organism pot induce tulburări ale funcțiilor ficatului. *Fibrele preganglionare parasimpatice* au originea în nucleul dorsal al vagului din bulb, cele mai multe ajungând la plexul celiac prin trunchiul vagal posterior. *Fibrele preganglionare simpatice* sunt axoni ai neuronilor din coarnele laterale ale maduvei  $\text{T}_5$ - $\text{T}_9$ , și ajung pe calea nervilor mari la plexul celiac, de unde fibrele postganglionare ajung la ficat pe calea plexului hepatic din jurul arterei. Tot în plexul celiac vin și fibre nervoase din *n. frenic drept*, care sunt *fibre senzitive* și explică iradierea durerii din afecțiunile hepatobiliare în umărul drept, precum și sughițul dat de iritația peritoneului hepatic. Prin intermediul *lig. falciform* se îndreaptă spre ficat și fibre senzitive din *nn. intercostali*, fapt care explică iradierea durerilor în spate. În general, se consideră că vasele sangvine prezintă numai inervație simpatică, în timp ce canalele biliare au inervație simpatică și parasimpatică. Ficatul nu doare și de aceea începutul unei afecțiuni nu poate fi sesizat de om.

**Fiziologia și funcțiile principale ale ficatului.** Ficatul este o glandă principală anexă a tubului digestiv, care asigură homeostaza chimică a organismului, asigurând peste 500 de funcții de importanță vitală, inclusiv metabolismul și polul energetic pentru proteine, grăsimi și lipide. Copilul se naște cu funcție hepatică imatură, cu un sistem subdezvoltat și dificil de conjugare, cu capacitate diminuată de metabolizare a medicamentelor. La copilul mai mare, aceasta din urmă se restructurează prin creșterea debitului sangvin hepatic și a inducției enzimatice. Cele mai principale funcții ale ficatului sunt următoarele: sinteza proteinelor, glucidelor, lipidelor, a fermenților, vitaminelor și mineralelor, metabolismul hidric, secreția și excreția bilei, detoxifiere, coagulare și hematopoieză. Toate procesele metabolice realizate în ficat necesită utilizarea unei cantități enorme de energie, care este produsă în procesele de oxidare aerobă în ciclul Krebs și nucleotide, la eliberarea derivaților fosfatici la transformarea adenozintrifosfat în adenozindifosfat.

**Funcția metabolismului glucidic.** Ficatul este un organ care produce și consumă glucoză, el fiind supus acțiunii insulinei care are în vena portă o concentrație de până la 10 ori mai mare decât în circulația sistemică. Tot în ficat este activat glucagonul. Toate monozaharidele –glucoza, fructoza, manoza și galactoza, absorbite în intestin, ajung pe calea venei porte în ficat înainte de a fi eliberate țesuturilor musculare și celui adipos. Catabolismul glucozei se produce prin: ciclul Emden-Meyerhoff-Parnas (glicoliza anaerobă); ciclul Krebs (ciclul acizilor tricarboxilici); ciclul hexozomonofosfat; calea glucuronică sau calea acidului uronic; catabolismul fructozei; catabolismul galactozei; catabolismul glicogenului. Ficatul micșorează nivelul glucozei în sânge atunci când acesta este crescut. Printr-un proces numit glicogeneză, ficatul combină moleculele de glucoză în lanțuri lungi pentru a crea glicogenul, un carbohidrat care asigură o formă de energie depozitată. Când nivelul glucozei din sânge scade sub nivelul normal de care organismul are nevoie pentru îndeplinirea funcțiilor specifice, ficatul reversează această reacție, transformând glicogenul în glucoză. Glicogenul reprezintă 5% din greutatea ficatului. Acesta este depozitat în zona de maximă activitate periportală, dar poate fi mai ușor observat în spațiul pericentrolobular. Glicogenul reprezintă material energetic rapid metabolizabil, dar contrar prezumțiilor inițiale, nu el este cel mai important rezervor energetic hepatic. La prematur există rezerve reduse de glicogen, fapt ce explică tendința dezvoltării rapide a stărilor de hipoglicemie și acidoză. Totodată ficatul nou-născutului nu suportă încărcătură proteică semnificativă. Copilul nou-născut ușor poate fi intoxicat cu medicamente din cauza nivelului scăzut de albumină serică și a capacității reduse de a lega drogurile și de a le detoxifia.

*Funcția de secreție și excreție a bilei.* Ficatul este organul principal excretor, deoarece 40% din substanțele secretate și metabolizate de organismul copilului sunt excretate prin bilă, o parte din ele fiind reabsorbite în intestin, iar altă parte eliminate prin dijecții. Secreția și eliminarea bilei se produce începând cu perioada intrauterină. Postnatal, odată cu începutul alimentării copilului cu lapte matern, când 50% din kcal sunt acoperite de grăsimi, la copiii nou-născuți se constată steatozeea. Acest fenomen poate fi explicat prin activitatea scăzută a lipazei pancreatice și secreție insuficientă de acizi biliari de către hepatociti. La copiii nou-născuți prematuri procesele de sinteză a bilei sunt diminuate începând de la naștere și până la vârsta de sub un an. Odată cu diversificarea rației alimentare a copilului sugar crește și necesarul de bilă și acizi biliari.

Procesul de formare a bilei (colereza) are loc prin secreție și filtrarea din componentele sângelui. Timp de 24 de ore organismul copilului în vârstă de 1 an poate secreta aproximativ 100-120 ml de bilă. Componentele principale ale bilei cum ar fi acizii biliari, colesterolina, bilirubina pentru a fi secretate de hepatocit necesită o cantitate mare de energie. Acizii biliari, inclusiv acidul holic și xenodeoxiholic sunt sintetizați de hepatociti din colesterină. Hepatociti pot secreta până la 2 g de colesterină în 24 de ore și 300-700 mg de acizi biliari. Pentru a fi excretați cu bila acizii biliari se vor conjuga în hepatocit cu aminoacizii glicocol și taurin. Concentrația acizilor biliari la copii este dependentă de vârstă, astfel concentrația este crescută la copiii primului an de viață și diminuată către vârsta de 10 ani. Aceste particularități explică instalarea frecventă a sindromului de „îngroșare a bilei” la copii în perioada nou-născutului. La copii de vârstă fragedă afecțiunile bacteriale ale căilor biliare sunt rar întâlnite, deoarece bila este bogată în acid tauroholic, care are proprietăți bactericide. Colesterina, fosfolipidele, bilirubina și proteinele sunt secretate în bilă în formă de complexe lipidice, care asigură liposolubilitatea substanțelor nesolubile în apă, pentru ca acestea să fie transportate în intestin, unde se vor uni cu acizii grași și vor forma complexe hidrosolubile cu acizii holeinici. În intestin acestea, la rândul lor, sunt divizate în acizi biliari și acizi grași. O parte din acizii biliari este reabsorbită în ficat, iar altă parte este secretată în intestinul gros, unde sub acțiunea florei microbiene intestinale deconjughează și sunt dehidroxilați până la acizi biliari secundari (acidul deoxicolic și litocolic) prin sistemul venei porte. Acizii biliari secundari reabsorbiți în ficat sunt parțial rehidroxilați în acid holic. Ambii acizi sunt reconjugați și eliminați prin bilă în intestinul subțire alături de acizii biliari conjugați.

Din cauza reacțiilor diminuate de conjugare hepatice la nou-născut se dezvoltă icterul fiziologic. Icterul patologic poate să apară prin mecanisme multiple (hemoliză,

incompatibilitate de rezus Rh sau de grupă sangvină, infecții, atrezii biliare etc.). Modificările cantitative ale funcției de excreție a ficatului se manifestă prin volumul insuficient de bilă excretat în intestin și sunt denumite „insuficiență biliară”. În practica medicală acest fenomen poate fi determinat prin efectuarea probei cu bromsulfaleină, care este administrată intravenos. La copii și adulți, în limite normale, peste 45 de minute după administrare în sânge pot fi determinate nu mai mult de 5% din concentrația introdusă. Proba cu bromsulfaleină reflectă capacitatea de captare a hepatocitelor. La copiii nou-născuți în prima lună de viață capacitatea de captare a bromsulfaleinei este diminuată și depășește 5%.

*Funcția de procesare metabolică.* Capacitățile de rezervă ale ficatului sunt dependente de vârsta copilului. În perioada prenatală se formează sistemele fermentative de bază, care asigură metabolismul organismului copilului, o parte din ele fiind insuficient maturizate. Procesul de maturizare a sistemelor fermentative la copilul primului an de viață este la rândul său dependent de viteza de creștere staturo-ponderală și perioadele fiziologice de creștere a copilului, precum și de caracterul alimentării în primul an de viață. Alimentația artificială accelerează maturizarea acestora, dar și apariția diverselor tulburări ale acestor sisteme. Deoarece funcțiile de sinteză ale ficatului nu sunt bine dezvoltate la nou-născut, acesta este mai vulnerabil față de unele infecții, deoarece în perioada dată nu pot fi sintetizate proteinele necesare asigurării unei protecții optime împotriva bacteriilor. Protecția față de unele infecții nou-născutul o realizează prin anticorpii protectivi materni și leucocitele din laptele matern. După naștere 90% din glicogenul depozitat în ficatul fătului este eliberat pentru a face față necesităților la care este supus organismul nou-născutului, deoarece nu mai primește glucoză de la mamă, cordonul ombilical fiind întrerupt.

*Funcția de sinteză a proteinelor și metabolism al aminoacizilor.* Ficatului îi revine rolul important în formarea materialului plastic în metabolismul aminoacizilor pentru organismul copilului în creștere, precum și în substituirea dinamică a acestora, în detoxifierea de substanțele intermediare ale proceselor de degradare. În ficat sunt sintetizate integral albuminele, fibrinogenul, protrombina, proconvertina și proaccelerina, iar reticulul endoplasmatic sintetizează 70-90% din  $\alpha$ -albumine și 50% din  $\beta$ -globuline. Sunt  $\gamma$ -globuline secretate de celulele plasmatică și parțial de cele stelate reticuloendoteliale hepatice. Cauzele majorării în plasmă a  $\gamma$ -globulinelor sunt reacțiile imune hiperergice în urma infiltrației plasmatică și a țesuturilor endoteliale la stimularea antigenică a sistemului imun. Rolul principal în catabolismul imunoglobulinelor în ficat le revine limfocitelor T supresor.

Proteinele sunt sintetizate în ficat din aminoacizii exogeni prin aportul alimentar și din aminoacizii endogeni, produși în urma proceselor de degradare a celulelor în alte organe, dar și din glucide și acizii grași. Nivelul albuminei serice depinde de procesele de sinteză, distrucție și degradare a acesteia, de starea nutrițională, de nivelul unor aminoacizi și anumitor hormoni cum ar fi corticosteroidii și hormonul somatotrop. Starea de subnutriție și postul alimentar inhibă procesele de secreție a albuminei. Procesul de sinteză a proteinelor și albuminei are loc în reticulul endoplasmatic de către ribosomi cu participarea a trei clase de ARN: ARNm (messenger), ARNr (ribozomal), ARNt (de transfer) al ribozomilor, fiecare având rolul său de interacțiune în procesul de sinteză a proteinelor. Procesul de sinteză a albuminei și eliberarea ei în plasmă durează în medie 15-20 de minute. După naștere la copilul nou-născut are loc diminuarea sintezei albuminelor, care au un rol important în transportarea metabolizilor și în procesele de detoxifiere. În afecțiunile severe hepatice nivelul albuminei descrește, acesta fiind unul dintre indicatorii caracteristici pentru insuficiența hepatică acută și cronică.

Aminoacizii sunt precursorii metabolici ai proteinelor și ai altor compuși chimici cum ar fi hormonii, purinele, pirimidinele și porfirinele. Aceste substanțe servesc drept sursă de energie și prin intermediul gluconeogenezei participă la reglarea proceselor de degradare. Organismul uman zilnic catabolizează în jur de 400 g de proteine, dintre care 75% sunt reciclate, celelalte sunt supuse proceselor de degradare oxidativă sau sunt transformate în glucoză. Hepatocitul este responsabil de sinteza a 90% din toate proteinele circulante în plasmă, albumina constituind 55-60% din ele. Concomitent ficatul sintetizează o gamă diversă de enzime, receptori, proteine de transport și de membrană celulară, care în interiorul hepatocitului sunt supuse unui sistem complex de marcare, sortare, transportare, depozitare. Metabolismul aminoacizilor constituie etape importante în procesul de sinteză și degradare a proteinelor, participă la formarea ureei și unor compuși fiziologici activi precum adrenalina, noradrenalina, DAPA-mina, serotonina, acidul  $\gamma$ -aminobutiric, tiroxina, creatina, purinele. Pentru a putea fi absorbite, proteinele sunt hidrolizate până la structuri moleculare mai mici de aminoacizi sau peptide. Procesul de catabolizare a proteinelor și aminoacizilor prin reacțiile de dezaminare oxidativă se finalizează cu producerea cetoacidului și amoniacului, care este foarte toxic pentru sistemul nervos. Înlăturarea amoniacului este realizată în ficat, din sângele transportat prin vena portă, iar sângele care pleacă din ficat spre organele interne nu conține amoniac. Semnele de letargie, greață, vărsături, convulsii, ataxie, hiperamoniemie sunt caracteristice intoxicației cu amoniac, în special comei hepatice. Mecanismele de toxicitate a

amoniacului asupra sistemului nervos rămân a fi puțin studiate. La nivelul creierului amoniacul este îndepărtat prin formarea glutaminei, iar în ficat – prin formarea ureei, care poate fi produsă în cantitate de 20-30 g în zi. La copii procesele de transaminare a aminoacizilor sunt imature, însă după naștere acestea se dezvoltă foarte intens, deoarece copiii în procesul de creștere au necesitatea de material plastic, inclusiv de 9 aminoacizi esențiali (lecitin, izoleucin, lizină, metionină, fenilalanină, treonină, triptofan, valină, cisteină, histidină), în timp ce adultul – doar de 8. Iată de ce activitatea ALT și AST la nou-născut și copilul sugar până la vârsta de 3 luni este de 2 ori mai mare decât valorile serice ale mamei sau ale adultului.

În urma dezaminării aminoacizilor se produce amoniacul, care este o substanță foarte toxică pentru organismul copilului, și acidul alfa-cetoglutaric. Amoniaca poate fi utilizată la sinteza aminoacizilor, purinelor sau pirimidinelor, se elimină prin rinichi sau poate fi utilizat în ciclul Krebs pentru metabolismul energetic. Creșterea în exces a  $\text{NH}_3$  în ficat induce formarea sporită a corpilor cetonic și a acetyl-CoA. Funcția de metabolizare a amoniacului la copil se formează după naștere. În primele 3-4 luni după naștere, la copil sunt determinate valori crescute de amoniac în urină și un nivel scăzut în sânge. Odată cu maturizarea sistemelor enzimatice din ficat, după vârsta de 6 luni, la copilul alimentat artificial nivelul amoniacului excretat crește. S-a demonstrat că la copilul nou-născut se determină în urină doar urme de amoniac, la vârsta de 1-6 luni – 70-140 mg/24 ore, la 10-12 luni – 100-190 mg/24 de ore, la preșcolari și școlari – 600-1000 mg/24 de ore. Funcția de sinteză a glutaminei și arginin-ornitinei face parte din mecanismele de apărare antitoxică a ficatului în urma acumulărilor de amoniac în procesele de dezaminare a aminoacizilor și este puțin studiată la copii. Este demonstrat că ciclul de sinteză arginin-ornitină cu formarea creatinei și determinarea ei în urină la copii se maturizează doar către vârsta de pubertate. Până la vârsta de pubertate la copii în urină poate fi determinată doar creatinina, ale cărei valori sunt de 10 ori mai mari decât la adulți. Ficatului îi revine rolul de sinteză și catabolism al nucleoproteidelor, iar în urma proceselor de degradare se formează aminoacizii, purinele, pirimidinele, acestea, la rândul lor, în ficat transformându-se în acid uric. Copiii în primele 3 luni de viață elimină prin urină până la 28 mg/kg/corp de acid uric. Etapele finale de catabolizare a substanțelor proteice în ficat tocmai constituie funcția de detoxifiere a ficatului.

*Funcția de metabolism a carbohidraților.* În ficat se realizează diverse reacții ale metabolismului glucidelor: transformarea galactozei și fructozei în glucoză, sinteza și degradarea glicogenului, gluconeogeneza, sinteza acidului glucuronic și a proceselor de glucuronizare a diverselor substanțe. Glucidele

sunt substanțe energetice care, prin procesul de oxidare în urma căruia rezultă dioxidul de carbon și apa, asigură peste 65% din energia consumată de organism. Galactoza pătrunde în organismul uman prin lactoza alimentară. În ficat, prin intermediul uridindifosfogalactozei are loc transformarea galactozei în glucozo-1-fosfat. În afecțiunile severe ale funcțiilor hepatice procesele de utilizare a galactozei sunt diminuate. Ficatul utilizează glucidele în formă de monozaharide (hexoze și pentoze) reabsorbite din intestin prin vena portă pentru completarea rezervelor glicogenice (glicogenogeneza), pentru sinteza de lipide (lipogeneza) sau pentru alte sinteze de compuși cu rol structural sau funcțional. Surplusul de glucoză este descărcat în circulația sangvină sistemică, determinând creșteri ușoare și temporare ale glicemiei (hiperglicemia postprandială). Metabolismul intermediar al glucozei este realizat datorită unor procese consecutive: oxidarea anaerobă celulară sau glicoliza, care în condiții de hipoxie se transformă reversibil în acid lactic; oxidarea aerobă în prezența oxigenului cu oxidarea acetyl-CoA, rezultată în cadrul ciclului Krebs, până la dioxid de carbon, apă și energie. Glucoza oxidată în celule provine în urma degradării glicogenului propriu și din sângele țesuturilor adiacente. Degradarea anaerobă eliberează o cantitate de energie, suficientă doar pentru sinteza a două legături fosfat macroergice de ATP, în timp ce oxidarea completă în cadrul ciclului Krebs eliberează o cantitate de energie din care se sintetizează 38 de legături fosfat-macroergice. Oxidarea completă a 1 g de glucoză eliberează 4,1 calorii.

Ficatul transformă fructoza în fructozo-1-fosfat prin intermediul fermentului fructochinaza și al ATF, fiind descompusă de aldolaza hepatică tip B în glucozo-fructozo-1,6-difosfat și aldehyd dioxiacetonfosfat și 3-fosfat-glicerină. O parte din fructoză sub acțiunea hexochinazei se transformă în fructozo-6-fosfat. Sub acțiunea glucozofosfatizomazei aceasta din urmă este activată și transformată în glucozo-6-fosfat. Procesul de sinteză a glicogenului are loc din glucoza activată (glucozo-6-fosfat) și parțial din acidul lactic. Glicogenogeneza este procesul de sinteză a glicogenului și servește pentru completarea rezervelor glicogenice celulare în cursul hiperglicemiei postprandiale. Glicogenoliza este un proces de degradare a glicogenului celular, prin desprinderea gradată a moleculelor de glucoză sub acțiunea unor enzime specifice. Prin liza glicogenului, ficatul furnizează organismului glucoză, în timp ce în alte celule glicogenoliza este urmată de consumul intracelular al glucozei eliberate pentru diferite necesități metabolice.

În ficat au loc procesele de gluconeogeneza sau sinteză a glucozei din produși neglucidici ai metabolismului intermediar atunci când organismul are un aport insuficient de glucoză. În acest caz sinteza de glucoză se produce din cetoacizii

rezultați prin dezaminarea aminoacizilor, acidul lactic sau piruvic, glicerol și alte substanțe. La un aport exagerat de glucide are loc lipogeneza, care stă la baza dezvoltării obezității, deoarece reacțiile de degradare a glucozei sunt legate de procesele de sinteză a glicerolului și a acizilor grași. Metabolismul hidraților este legat cu procesul de sinteză a acidului glucuronic, care participă la conjugarea substanțelor toxice puțin solubile (fenolii, bilirubina) și transformarea lor în polizaharide mixte. În cazul tulburărilor metabolismului glucidelor sunt afectate mitocondriile și procesele de fosforilare oxidativă. Ca rezultat, apar tulburări de sinteză a energiei, proteinelor, de esterificare a hormonilor steroizi. Tulburările metabolismului glucidelor cu deficiența acestora induc procesele de glicoliză anaerobă, acumularea în celule a metaboliților acizi și diminuarea pH. Drept consecință, membranele lizozomale se distrug, eliberând în citoplasmă hidrolazele acide, care induc necroza hepatocitului.

*Funcția lipidică.* Ficatul participă activ în metabolismul lipidelor și în sinteza acizilor grași, grăsimilor neutre, în metabolismul colesterolului, fosfolipidelor, lipoproteinelor și al altor steroli. Calea acetyl-CoA unește metabolismul lipidic cu cel glucidic. În ficat sunt sintetizate 10% din toți acizii grași. Ficatul extrage 33-40% din acizii grași din trigliceride și lipoproteine, primind acizi grași gata din sânge și își sintetizează acizii grași proprii din glucide și aminoacizi. Trigliceridele sunt descompuse prin intermediul fermenților litolitici cu formarea acizilor grași și a glicerinei. Acizii grași liberi sunt metabolizați și reesterificați în celulele hepatice prin ciclul Krebs pentru formarea de noi trigliceride și fosfolipide, având ca produs final acetyl-CoA, care la rândul său se include în ciclul Krebs, având rolul de sursă energetică. Glicerina este supusă fosforilării prin intermediul glicerinchinazei și glicerinfosfat-dehidrogenazei, fiind inclusă în lanțul glicolitic. Organismul uman utilizează acizii grași în calitate de sursa cea mai importantă de energie pentru necesitățile metabolice. Drept produs intermediar al catabolismului acizilor grași servesc corpuri cetonice, care în limitele normale se produc în cantități mici și se elimină prin urină. Aceasta se datorează faptului că la un aport suficient de glucide prin alimentare are loc formarea unui raport optimal între acetyl-CoA și aceto-oxalat, care duc spre finisare prin ardere a proceselor catabolice. Dereglarea acestui raport duce la formarea în surplus a acizilor cetonici. Copiii cu vârsta de 2-12 ani sunt predispuși stărilor de cetoacidoză, în timp ce cei cu vârsta de până la doi ani sunt mai rezistenți. Trigliceridele și fosfolipidele care sunt componentele principale ale membranei celulare sunt sintetizate în organism în urma proceselor de glicoliză sau din glicerină sub acțiunea transferazelor hepatice. Sinteza fosfolipidelor decurge oarecum asemănător cu cea a trigliceridelor până la etapa

de acid fosfatidic, după care are loc încorporarea grupărilor fosforilcolina sau fosfatidiletanolamina (cefalină).

Grăsimile sunt transportate în formă de lipoproteine. Sinteza lipoproteinelor și eliberarea lor în sânge reprezintă procese hepatocitare importante. Formarea lipoproteinelor implică: sinteza componentelor lipidice – trigliceride, fosfolipide, colesterol; sinteza apoproteinelor; asamblarea lipidelor cu apoproteinele; exportul veziculelor lipoproteice în circulație. Aceste procese au loc la nivelul hepatocitelor: în reticulul endoplasmatic pentru apoproteine și componentele lipidice; în zona de trecere dintre acestea pentru complexele lipoproteice.

Ficatul sintetizează majoritatea lipoproteinelor serice, utilizând fosfolipidele pentru asamblarea moleculelor. Pentru formarea lipoproteinelor ficatul esterifică acizii grași cu alfa-glicerofosfat, transformându-i în trigliceride, pe care le unește cu proteinele, fosfolipidele, colesterolul și cu glucidele. Se deosebesc  $\alpha$ -lipoproteine, care conțin 57% de lipide și 43% de proteine,  $\beta$ -lipoproteine, care conțin 77% de lipide și 23% de proteine, și  $\gamma$ -lipoproteine, care sunt compuse din hili și lipomicroni. În afecțiunile hepatice valorile  $\beta$ -lipoproteinelor sunt crescute.

Colesterina este o moleculă cu densitate înaltă, care stă la baza formării acizilor biliari și este sintetizată în reticulul endoplasmatic al hepatocitului. Zilnic organismul omului secretă 1-1,5 g de colesterină, iar în jur de 2 g se excretă din ficat în intestin, unde o parte este reabsorbită, iar alta este eliminată prin defecții. O mare parte din colesterină organismul o primește prin alimente, însă poate fi și secretată din acetyl-CoA. Concentrația plasmatică a colesterinei în sângele nou-născutului este mai mică decât la mama lui. După alipirea la sân și alimentarea naturală nivelul colesterinei serice la nou-născut crește tranzitoriu și dispare către vârsta de 3-4 luni. La copiii de până la un an nivelul seric al colesterinei este mai mic decât la adulți.

Acizii biliari reprezintă o clasă de steroli acizi sintetizați de hepatocit din colesterol. Ei constituie componenta de bază organică a bilei și creează condițiile motrice ale fluxului biliar. Acizii biliari primari sunt reprezentați de acidul colic și chenodeoxicolic sintetizați de celula hepatică. Acizii biliari secundari sunt sintetizați în cec și colon sub influența florei microbiene, având un rol principal în procesele de digestie: activează lipaza pancreatică, asigură asimilarea și reabsorbția grăsimilor în intestin, fiind transportați în plasmă de albumină și lipoproteine. Sinteza acizilor grași neutri și a fosfolipidelor este realizată de mitocondrii și reticulul endoplasmatic neted.

În ficat, la nivelul sinusoidului, acizii biliari până la 90% sunt extrași din circulația portală la nivelul membranei

bazolaterale a hepatocitului prin intermediul dehidrogenazelor de transport și prin fixarea pe organitele hepatocitului, fiind transportați spre joncțiunea canaliculului biliar. Acizii biliari au solubilitate hidrică redusă într-un mediu cu pH normal. După ce sunt sintetizați de hepatocit, acizii biliari sunt supuși procesului de conjugare, care îi protejează de hidroliza produsă de enzimele pancreatice la nivelul intestinului. Sărurile biliare care ajung în colon sunt hidrolizate de către bacteriile microflorei locale, astfel fiind eliberată o parte din acizii biliari neconjugați din cei conjugați. Acizii biliari neconjugați sunt supuși proceselor de amidare și de detoxificare (sulfatare, hidroxilare, glicuronizare, glicolizare). În procesele colestactice activitatea sulfotransferazei este saturată și acizii biliari în exces suferă un proces de hidroxilare, glicuronizare și glicolizare înainte de a fi eliminați. Drept rezultat are loc formarea bilei, care are un rol important în procesele de absorbție intestinală.

*Metabolismul și secreția bilei și bilirubinei* (figura 43). Bila este o soluție apoasă complexă formată din electroliți ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) și soluții organice (acizi biliari 67%, fosfolipide 22%, colesterol 4%, pigmenți biliari 0,3%, proteine 4,5%). Zilnic la adult în duoden sunt eliberate 500-800 ml/24 de ore de bilă. Acizii biliari, fosfolipidele, colesterolul sunt insolubili în apă și solubili în bilă, constituind partea cea mai mare a bilei. Bila este formată prin 2 mecanisme: primul – prin secreția activă a acizilor biliari în canaliculele biliare și crearea unui gradient osmotic de filtrare a apei și electroliților; al doilea – prin secreția activă a altor componente organice așa ca glutatationul și unele minerale. În proporție de 90%, în vezicula biliară bila suportă procese de reabsorbție cum ar fi apa și electroliții neorganici.

Concentrația acizilor biliari în bilă la copii este dependentă de vârstă, fiind înaltă la copiii primului an de viață. Către vârsta de 10 ani concentrația acizilor biliari în bilă diminuează, majorându-se la vârsta adultului. Este diversă și componența bilei privind raportul glicin/taurin, iar acidul dezoxiholic este rar determinat. La copiii de vârstă fragedă în bilă este înaltă concentrația acidului tauroholic, care are proprietăți bactericide, fapt ce explică prezența foarte rară a proceselor bacteriene ale căilor biliare la această vârstă. Acizii biliari fac parte din stabilizatorul principal al stării coloidale a bilei, fiind sintetizați din colesterină. În ficat se formează acidul colic și xenodezoxicoli. Dereglarea componenței bilei duce la litiază în căile biliare.

Sursa principală de formare a bilirubinei o constituie metabolizii hemoglobinei, formați în celulele reticuloendoteliale din eritrocitele îmbătrânite și parțial alte substanțe. Bilirubina (lat. *bilis* = bilă; *rubor* = roșu) este pigmentul biliar format în timpul catabolismului hemului din hemoglobină.

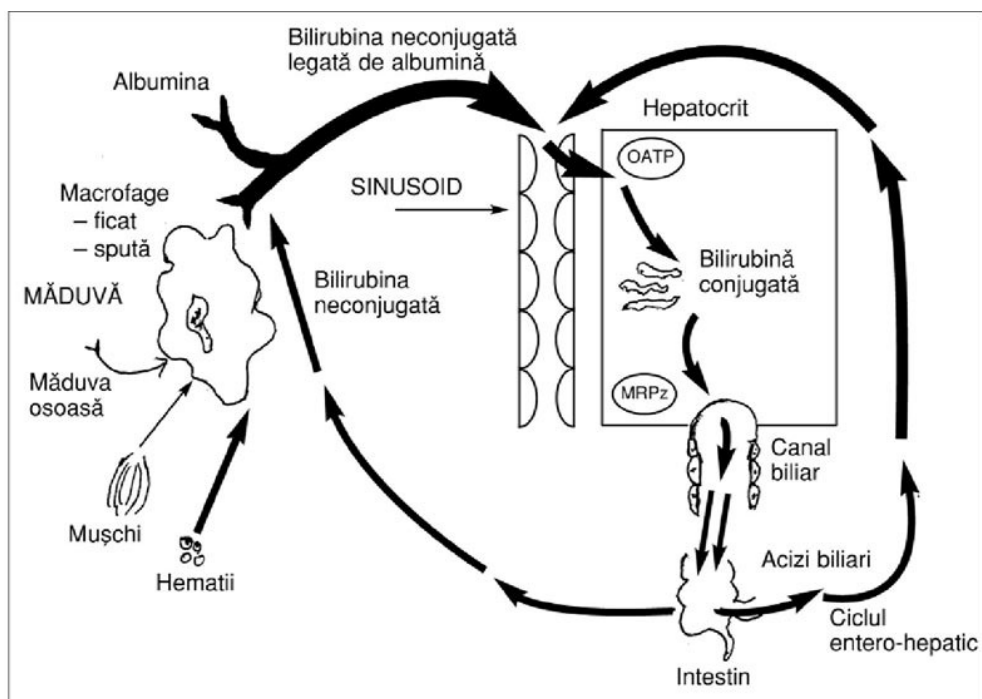


Fig. 43. Etapele de formare a bilirubinei (adaptat după prof. Păunescu V., 2014).

Prin acumularea sa excesivă sau eliminarea insuficientă, apare icterul. În fiecare zi organismul uman formează aproximativ 250-400 mg sau 4 mg/kg corp de bilirubină. 70-80% din bilirubină este formată din hemoglobina eritrocitelor îmbătrânite, iar o parte mai mică – din eritropoieza inefficientă, prin distrucția prematură a eritrocitelor noi în măduva osoasă sau în circulație; restul provine din alte proteine cu grupări hem, localizate mai ales în măduva osoasă și în ficat.

Formarea bilirubinei din hem este realizată în două etape: la prima etapă, hemul este transformat în biliverdină de hemoxigenază (o enzimă NADPH-dependentă), iar la etapa a doua are loc transformarea rapidă a biliverdinei în bilirubină sub acțiunea biliverdin-reductazei. Transformarea primară în bilirubină are loc în celulele endoteliale din splină, celulele Kupffer din ficat, macrofage și epitelul intestinal. Fiind insolubilă, bilirubina circulă în plasmă legată de albumină. Bilirubina trece în hepatocite prin difuziune pasivă și prin mecanism de transport (figura 43). Bilirubina neconjugată, indirectă traversează membrana bazolaterală a celulei sinusoidale, proces în care intervine anionul polipeptid organic transportator (OATP).

Bilirubina neconjugată ajunsă în hepatocite este cuplată cu o proteină, ligandina sau glutatión-S-transferaza B. În reticulul endoplasmatic al hepatocitului se produce conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic sub acțiunea uridin-5'-difosfo-glucuronil-transferazei. Aproximativ 80% din bilirubina umană este conjugată sub formă diglucuronică. Bilirubina

conjugată este hidrofilă și transportată către membrana canaliculară a hepatocitului, ajungând în bila canaliculară prin transport membranar dependent de enzima MRP2 (multi-drug resistance-protein 2). Canaliculele biliare au un aspect de arbore, ale căror ramuri se unesc între ele, pentru a forma canalele hepatice drepte și stâng, care se unesc în canalul hepatic comun. Canaliculele biliare de ordinele I și II au diametrul de 1  $\mu\text{m}$  și sunt identificate microscopic, iar marile canale biliare sunt vizibile la colangiografie. Bila canaliculară are o secreție dependentă de acizii biliari, care cuprinde, pe lângă aceștia, bilirubină, acizi organici și fosfolipide, una independentă de ei, care conține glutatión, produșii conjugatți ai glutatiónului, apă și electroliți. Acizii biliari sunt supuși ciclului enterohepatic datorită existenței unui sistem de transport activ. Bilirubina conjugată (directă) este hidrosolubilă și netoxică, iar o dată ajunsă în bilă este transportată de aceasta în ileonul terminal și colon, unde sub acțiunea beta-glucuronidazei bacteriene este hidrolizată în bilirubină neconjugată. Flora bacteriană normală transformă această bilirubină neconjugată în urobilinogen, care este excretat prin fecale și urină, cărora le conferă culoarea brună cunoscută. Nivelul urobilinogenului în urina umană este mic și poate fi majorat în stările de hemoliză și în cazurile de creștere a nivelului seric al bilirubinei conjugate (directe). În icterele mecanice urobilinogena în urină lipsește. În urină bilirubina poate fi determinată doar în cazurile de majorare a bilirubinei directe în sânge.

Creșterea excesivă a bilirubinei neconjugate (indirectă, liposolubilă, toxică) la valori mai mari de 340-420  $\mu\text{mol/l}$  duce la dezvoltarea encefalopatiei hepatice bilirubinemică sau sindromul *Kernicterus* (ger. *Kernel* = nucleu, *Iktenis* = icter). Cei mai afectați la copil sunt nucleii bazali, incluzând nucleul lenticular, subthalmusul, cornul Ammon și alți nuclei, precum cei de origine ai funcțiilor oculomotorie și auditivă. La copiii nou-născuți în primele zile după naștere se dezvoltă icterul fiziologic, deoarece enzimele glucuroniltransferazelor sunt imature, ceea ce duce la dificultăți de excreție a bilirubinei. La copii născuți prematur aceste tulburări sunt mai exprimate și icterul fiziologic poate să fie prelungit până la 3-4 săptămâni. Sindromul *Kernicterus* se poate asocia cu tulburări hemolitice de diverse cauze, deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, cu sepsisul neonatal sau sindromul Crigler-Najjar.

Etapă finală a metabolismului bilirubinei se realizează în membrana citoplasmatică a polului biliar al hepatocitului, unde are loc excreția bilirubinei în capilarele biliare, formând complexe lipoproteice de comun cu colesterolul, acizii biliari, fosfolipidele și proteinele. Bilirubina excretată cu bila în intestin suportă multiple transformări, iar o parte din metaboliții ei sunt reabsorbiți prin vena portă în ficat, unde sunt supuși proceselor de oxidare.

*Funcția de detoxifiere.* Ficatul este laboratorul principal al organismului unde se petrec procesele de inactivare a substanțelor ce se formează atât în urma metabolismului intern, cât și în urma pătrunderii substanțelor toxice din exterior. Concomitent, fiind reabsorbite din intestin prin sistemul portal, produsele hidrolizate incomplet în procesul de digestie și substanțele intermediare în urma descompunerii bacteriene, care sunt toxice pentru organism, pătrund în ficat. În urma proceselor de putrefacție se produc substanțe toxice ca indolul, scatolul, fenolul, creazolul, care, de asemenea, se detoxică în ficat. Medicamentele pătrunse în organismul copilului sunt și ele detoxificate în ficat. Mecanismul de detoxifiere se presupune că este realizat prin transformarea substanțelor toxice în substanțe netoxice în urma conjugării cu acizii glucuronic și sulfuric, cu glicinul, taurina, cistina sau prin eliminarea activă a acestora din organism. Particulele străine sau toxice sunt captate în intestin, prin vena portă, iar cu ajutorul celulelor Kupffer în hepatocite se produce conjugarea lor, oxidarea și reducerea unor substanțe cu efect nociv: formarea ureei din amoniac, reducerea, conjugarea și inactivarea unor hormoni.

La copiii de vârstă fragedă funcția de detoxifiere este imatură. Reacțiile de detoxifiere se produc prin intermediul fermenților reticulului endoplasmatic neted și al mitocondriilor. Reacțiile de oxidare în ficat neutralizează hidrocarburele aromatice, hormonii steroizi, iar reacțiile de reducere

inactivează compușii nitrici. Dezintoxicarea unor medicamente (glicozide, alcaloizi) se produce prin hidroliză, iar a altora prin includerea derivaților în sinteza substanțelor neutre (includerea amoniacului în sinteza ureei). Procesele de detoxiere în ficat au la bază conjugarea, care duce la inactivarea substanțelor toxice din organism, creșterea solubilității substanțelor și a proceselor de eliminare a acestora din organism. Pentru realizarea proceselor de conjugare sunt utilizate substanțe precum glicerina, taurina, cistina. Substanțele insolubile, agenții infecțioși, eritrocitele distruse sunt eliminate din sânge prin fagocitoză activă de către celulele stelate reticuloendoteliale.

*Funcția de metabolism al hormonilor, vitaminelor și mineralelor.* Hormonii steroizi cum ar fi glucocorticoizii, androgenii, estrogenii, aldosteronul sunt sintetizați extrahepatic, însă catabolismul lor se produce în ficat prin inactivare și conjugare cu acizii glucuronic și sulfuric. Reglarea homeostatică a hormonilor glucocorticoizi este realizată de ficat prin sinteza în sânge a proteinelor specifice de transport cum ar fi transcortina pentru legarea și inactivarea temporară a hidrocortizonului. Realizarea proceselor de dezaminare aerobă are la bază inactivarea serotoninei și histidinei, care în concentrații sporite pot induce pruritul și ulcerele tractului gastrointestinal.

Ficatul participă activ în metabolismul și depozitarea multor substanțe complexe (macromoleculele) și simple (oligoelemente, metale grele). Macromoleculele depozitate sunt glicogenul, lipidele complexe și unele proteine de rezervă. Fierul este depozitat în formă de feritină. Originea fierului depozitat este dublă: *endogenă* (din hemoglobină și citocromi) și *exogenă* (din aportul portal). Celulele hepatice și celulele reticuloendoteliale din parenchimul hepatic conțin o proteină numită apoferritină, care poate fixa până la 4500 de atomi de fier și astfel se transformă în feritină, cu un conținut de 20-25% fier.

Cuprul este depozitat sub formă de hepatocuprină tot în celulele sistemului reticuloendotelial. Ficatul pare a fi singurul depozit al cuprului în organism. În boala Wilson, depozitele de cupru cresc, atingând un nivel toxic.

Ficatul este un important organ de asimilare, metabolizare și depozitare a vitaminelor A, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, D, K, însă aceste procese sunt insuficient studiate. Se cunoaște că vitamina A este liposolubilă și poate fi asimilată în intestin subțire doar în prezența acizilor biliari, pentru ca ulterior să fie depozitată în celulele Kupffer ale ficatului. Ficatul intervine în convertirea carotenilor (provitamina A) în vitamina A. Vitamina D se asimilează în intestin în prezența acizilor biliari. Sub acțiunea hidrolazelor din hepatocite din ergocalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) se sintetizează 25-OH-colecalciferol, substanță mult mai activă decât substanța de bază. Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), ca și



vitaminele A și D, se asimilează în intestin numai în prezența acizilor biliari, are proprietate antioxidantă, protejează acizii biliari, vitamina A și carotina de peroxidare. Deficitul de vitamină E induce afectarea ficatului.

Vitamina K, similar vitaminelor A, E, D este liposolubilă și poate fi asimilată doar în prezența acizilor biliari. Vitamina K participă activ la procesele de fosforilare oxidativă și secreție a protrombinei. 70% din vitamina K din organism sunt depozitate în ficat, restul în splină. Reabsorbția insuficientă a vitaminei K în intestin induce dezvoltarea hipoprotrombinemiilor și a diatezelor hemoragice în patologia hepatică. Vitamina B<sub>1</sub> (tiamin) este activată și depozitată în ficat. Alipind molecula de acid fosforic, se transformă în cocarboxilază. Ficatul este, alături de rinichi, mușchi, suprarenale, depozitul vitaminelor B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>12</sub>, PP, biotină. Riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>) participă la procesele de dezaminare aerobă a aminoacizilor, iar vitamina B<sub>5</sub> (acidul pantotenic) este parte componentă a acetyl-CoA și este implicată în ciclul Krebs. Vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) este un coferment ce participă în transaminarea și decarboxilarea aminoacizilor, în catabolismul acizilor biliari. Cantitatea de vitamină B<sub>12</sub> depozitată în ficat ar putea acoperi necesitățile organismului (formarea de globule roșii) pentru o perioadă de 1-2 ani în condiții de carență.

Ficatul mai intervine în menținerea echilibrului acido-bazic, ca depozit al apei, și asigură posibilitatea de a echilibra perturbările circulatorii. Sinteza fermenților este una dintre funcțiile de bază ale ficatului. Procesele metabolice nu pot fi realizate fără prezența fermenților în hepatocite, asigurând buna funcționare a ficatului. Toți fermenții sunt sintetizați de ribozomi și au origine proteică. Totuși, toate organele celulare au o componentă anumită de fermenți. În mitocondrii sunt concentrați fermenții metabolismului energetic – pentru fosforilarea oxidativă, ciclul Krebs, ATF etc. În rețeaua reticuloendoplasmatică forma granulară se află fermenții proteosintetici, iar în forma netedă – fermenții pentru metabolizarea carbohidraților, a lipidelor, pentru reacțiile de detoxifiere. În procesul de degradare fermenții se supun proteolizei și parțial inactivării termice. Unii fermenți sunt eliminați prin bilă (fosfataza alcalină, gamaglutamitranspeptidaza) sau prin urină (amilaza).

Toate procesele acute și cronice hepatice induc diverse tulburări fermentative, care au expresie în sângele pacientului, exprimând gradul de severitate a maladiei. În practica medicală fermenții au fost repartizați pornind de la funcțiile ficatului și activitatea lor în sânge, deosebindu-se: fermenți secretorii (coliesteraza, pseudocoliesteraza, ceruloplasmīna, procoagulanții și parțial coagulanții); fermenți indicatori (LDH, ALT, AST, aldolaza), ALT și LDH sunt considerați fermenți citoplasmatici, gama-GT – fermenți mitocondriali,

iar AST și malatdehidrogenaza – fermenți excretori (leicaminopeptidaza, β-glucuronidaza, 5-nucleotidaza, fosfataza alcalină). Fermenții produși în ficat pot fi divizați în funcție de specificitatea localizării și semnificației clinice: fermenți hepatici organo-specifici (urochinaza, arginaza, fructozo-1-fosfaldolaza, colinesteraza, ornitincarbamailtransferaza, sorbitdehidrogenaza); fermenți nespecifici care pot fi determinați în ficat și alte organe (aminotransferazele, fructozo-1-6-difosfaldolaza); fermenți celulari hepatici specifici (5-nucleotidaza, fosfataza alcalină, gama-glutamitranspeptidaza, adenzinotrifosfataza), fermenți specifici (citoplasmatici, mitocondriali, lizosomalii și alții).

*Funcția de coagulare și hematopoieză.* În perioada intrauterină a fătului ficatul sintetizează hematii, fiind în același timp și loc de distrugere a hematiilor îmbătrânite. Ficatul are rol important în reglarea echilibrului acido-bazic, intervenind în transformarea acidului lactic în glucoză, formarea amoniacului din acizii aminați. Datele mai noi arată că, la nivel hepatic, ar fi prezent un senzor pentru oxigen – o proteină hem cu rol în reglarea secreției de eritropoietină. Ficatul are capacitatea de a interveni în două moduri asupra circulației sangvine: unul – prin modificarea intrahepatică a diametrelor arterei venoase și a spațiilor Disse; altul – prin modularea sintezei (degradării) unor factori de reglare a circulației sangvine; sintetizează angiotensinogenul, catabolizează catecolaminele, metabolizează aldosteronul și cortizonul. Reînnoirea sistemului eritrocitar se produce de către celulele Kupffer, care intervin în metabolismul fierului, induc stocarea feritinei și a hemosiderinei. O parte dintre factorii care intervin în procesul de coagulare sunt sintetizați în ficat, astfel fibrinogenul, protrombina sunt sintetizați în ficat. Tot aici este sintetizată și substanța anticoagulantă heparina. La naștere nou-născutul prezintă tulburări de coagulare din cauza imaturității sistemului și necesită administrarea suplimentară a vitaminei K.

*Funcția de regenerare.* Structura și complexul funcțional metabolic hepatic sunt structuri ce generează factorii de care depinde regenerarea organismului. Procesele de regenerare încep în acinusul hepatic.

*Funcția termogenetică.* Ficatul produce cantități mari de căldură internă necesară menținerii temperaturii corpului datorită metabolismului său foarte intens. În repaus, 70% din căldura organismului este produsă la nivelul nucleului central reprezentat de organele toraco-abdominale și cele din cutia craniană. Ficatul produce 20% din căldura organismului, dovada fiind temperatura sângelui la ieșire din vasele hepatice care părăsesc ficatul; la nivelul acestora sângele depășește cu 1-2°C temperatura rectal. În timpul activităților foarte intense ale organismului, temperatura sângelui din vasele hepatice poate atinge 40-41°C.

## HEPATITELE CRONICE LA COPII

**Date generale.** Hepatitele cronice (HC) sunt maladii inflamatorii ale ficatului, care au o durată mai mare de 6 luni, ce evoluează cu semne clinice și biologice polimorfe, modificări inflamator-distrofice necrotice, fără elemente de dezorganizare a arhitectonicii lobulului hepatic (L. Buligescu). HC la copii este o maladie multifactorială și multisindromală, cauzată de inflamația progresivă a structurilor hepatice. Criteriile utilizate în definirea și stabilirea diagnosticului de HC sunt numeroase și dependente de clasificările și aprecierile etio-patogenetice. Episodul de hepatită acută este rar depistat în hepatita cronică primar formată, iar unii factori etiologici apar adițional, modificând tabloul clinic și biologic. HC are o frecvență de 50-120 de cazuri la 100 000 populație și este considerată drept un stadiu intermediar între hepatita acută și evoluția cronică, iar în caz de progresare – o leziune ireversibilă cum este ciroza hepatică (CH). Între aceste limite în istoria naturală a hepatitei cronice există diverse etape evolutive induse de terapiile etio-patogenetice aprobate. Ponderea HC în structura etiologică o au hepatitele virale B cronice la copii, care constituie în jur de 40% din cazuri, hepatita virală C cronică – sub 50%, iar hepatita virală D cronică – 0,5%.

Criteriile de definire cronologică, etiologică, biologică, histologică, a stadiului evolutiv necesită coroborare în ansamblu și sunt necesare pentru individualizarea fiecărui caz de hepatită cronică. Evoluția cronologică a procesului inflamator hepatic la bolnavii cu anamneză recentă privind boala virală hepatică acută confirmată prin teste serologice, trebuie luată în considerare inițial, pentru aprecierea necesității volumului de examinări pentru un diagnostic definitiv. Cercetarea morfo-histologică a țesutului hepatic prelevat prin biopsie hepatică a fost și rămâne investigația „de principiu” sau „standardul de aur” în definirea bolii hepatice cronice, cu condiția ca rezultatele acesteia să fie completate cu date anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale pentru o interpretare corectă.

*Nomenclatura (terminologia) și scurt istoric al hepatitelor cronice.* Prima clasificare a HC a fost elaborată în 1968 și se baza pe criterii histologice: absența necrozei de interfață (*piecemeal necrosis*) confirma forma persistentă de HC (HCP); prezența leziunilor de interfață permitea confirmarea formei de hepatită cronică activă (HCA). În 1981 a apărut un sistem de scorificare histologică denumit Index de Activitate Histologică (HAI – *Histological Activity Index*), care a permis redefinirea diagnosticului și actualizarea terminologiei de hepatită cronică. Rezultatele progreselor medicale și tehnologice au permis ca în 75% din cazuri etiologia hepatitelor cronice să

fie identificabilă, iar descoperirea VHC a făcut incertă aprecierea prognosticului hepatitei cronice după criterii histologice. Hepatologia pediatrică modernă este preocupată astăzi de folosirea unei terminologii clare și comune privind redefinirea periodică a criteriilor de diagnostic și a terminologiei hepatitei cronice, impuse de progresele tehnice diagnostice și de tratament etiopatogenetic la copii. Începute în 1992 și finalizate în 1994, sesiuni succesive ale unor grupuri de experți au încercat redefinirea hepatitelor cronice prin adoptarea acestor redefiniri la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Los-Angeles (1994). Astfel, a fost pusă baza unui consens privind noua nomenclatură a hepatitelor cronice bazată pe criterii etiopatogenetice, pe scoruri morfo-histologice de cuantificare și apreciere a severității procesului inflamator hepatic.

Etiologia HC la copii cel mai frecvent este legată de virusurile hepatice B (HVB), C (HVC), D (HVD), acestea fiind o problemă importantă medico-socială, care se caracterizează prin diverse forme clinice, risc major de progresare în ciroză hepatică (CH) sau cancer hepatocelular (CHC). Datorită implementării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C, D în Republica Moldova și Programului Național de Imunoprofilaxie la Copii, cu aplicarea în practică a vaccinării anti-HVB și a măsurilor de profilaxie nespecifică cu utilizarea instrumentarului de unică folosință, dar și a metodelor eficiente de sterilizare chimică a aparaturii medicale, actualmente rata hepatitelor virale B acute și cronice a fost considerabil diminuată.

Hepatitele virale cronice (HVC) la adolescenți reprezintă o problemă dificilă pentru sistemul de sănătate, deoarece în ultimii ani este atestată creșterea riscului datorat diverselor manipulări invazive medicale și nemedicale și riscului infecției parenterale cu virusurile hepatice (parsing, tatuaj, operații plastice etc.). De asemenea, a crescut îngrijorător de mult numărul tinerilor care practică narcomania, dar și a celor care încep relații sexuale de la vârsta de 14-15 ani. Conform OMS, problema eradicării infecției cu VHB și VHC la copii este una prioritară, deoarece HCV la adulți în proporție de 48% are originea în copilărie, iar terapia etiopatogenetică antivirală este costisitoare, dependentă de vârstă și cu o capacitate redusă la anumite categorii de pacienți.

**Patogeneza HC la copii** este dependentă de agentul etiologic în special cel viral B, C sau D, de vârsta copilului, factorii ereditari, endogeni și de mediu, imunitate, maladiile comorbide. În cazul HC, în special în cele de etiologie virală, elementele principale etiopatogenetice care induc procesul inflamator în ficat sunt: infectarea cu unul dintre virusurile VHB, VHC sau VHD, replicarea persistentă a virusurilor hepatotrope pe fundalul unei secreții diminuate a interferonului propriu și sinteza sporită a anticorpilor specifici, insuficiența

ereditară a celulelor T-limfocitare și dezechilibrul subpopulațiilor imunoreglatorii cu diminuarea celulelor T-limfocitare supresor, deficit de celule macrofage, acțiunea celulelor T-limfocitare efectoare asupra membranei hepatocitelor infectate și asupra lipoproteinei specifice, activarea peroxidării lipidelor și a proteinazelor lizozomale, includerea proceselor autoimune în ficat, dereglarea hemodinamicii, dereglarea microcirculației în ficat și dezvoltarea hipoxiei hepatice.

Ca urmare a interacțiunii factorilor enumerați în ficat are loc distrucția progresivă a parenchimului ficatului, cu necroza hepatocitelor afectate, reacții inflamatorii și mecanisme imunopatologice. Sub influența infecției virale are loc diminuarea fluxului sangvin hepatic și diverse dereglări ale microcirculației, dereglarea funcțiilor hepatocitelor neafectate, formarea colestazei, formarea fibrozei plexurilor nervoase ale arterelor hepatice.

La o mare parte din pacienți cu HC de diversă etiologie au fost constatate și reacții imunopatologice, autoimune cu o sinteză sporită a imunoglobulinei IgG, a anticorpilor autohepatoci către musculatura netedă, către membrana bazală a hepatocitelor, a anticorpilor antinucleari, antimitocondriali în cazul hepatitei de genă autoimună. Hepatita autoimună (HA) este o maladie inflamatorie progresivă a ficatului, de etiologie nedeterminată și care se caracterizează printr-o multitudine de autoanticorpi antihepatoci organospecifici și hipergamaglobulinemie.

*Clasificarea hepatitelor cronice* (aprobată la Los Angeles, 1994):

- I. Hepatita cronică virală
  - Hepatita cronică cu virus hepatic B fără agent Delta
  - Hepatita cronică cu virus hepatic B cu agent Delta
  - Hepatita cronică cu virus hepatic C
  - Hepatita cronică neclasificată ca virală sau
- II. Hepatita autoimună
- III. Hepatita cronică toxică sau indusă medicamentos
- IV. Colangita sclerozantă primitivă
- V. Afecțiuni hepatice cronice cu etiologie genetică metabolică
  - Boala Wilson
  - Hemocromatoza
  - Deficitul congenital de alfa 1 antitripsină.

Clasificarea HC după gradul de *activitate biochimică* include: grad minim (I), moderat (II), sever (III). Criteriile clinico-biochimice de activitate a procesului hepatic se determină în funcție de severitatea și gradul de exprimare a proceselor necro-inflamatorii în ficat, iar clinic – după gradul de majorare a ALT în sângele pacientului (Хайкин П. și Сапа Ю., 2012):

- activitate minimală – majorarea ALT cu 1,5 valori normale
- activitate ușoară – majorarea ALT cu 2-3 valori normale
- activitate moderată – majorarea ALT cu 3-10 valori normale
- activitate severă – majorarea ALT cu peste 10 valori normale.

*În funcție de faza procesului viral se deosebesc:* faza de replicare virală (VHB, VHC, VHD), integrare (doar în infecția cronică cu VHB); faza nereplicativă (VHC, VHD).

Gradul de *activitate morfo-histologică* în HC se determină în baza indicelui activității histologice (IAH) în urma examinării histologice a țesutului hepatic, prelevat prin biopsie hepatică. În cazul obținerii unui fragment de țesut hepatic care conține mai puțin de 4 spații portale cuantificate nu se va efectua examinarea histologică, iar caracterul leziunilor hepatice se va determina pe cale descriptivă. Conform clasificării internaționale contemporane, gradul de activitate morfo-histologică a HC este determinat în baza indicelui semicantitativ de activitate histologică (IAH) după Knodell (în HVBC, HVDC); Metavir sau Isaak (în HVCC).

*Componentele de bază ale IAH (în puncte) sunt următoarele:*

- necroză periportală cu necroză în punte – 0-10 puncte
- necroză focală intralobulară (*piece-meal*) – 0-4 puncte
- infiltrație inflamatorie portală – 0-4 puncte
- fibroză – 0-4 puncte

Suma primelor 3 componente exprimată în puncte, obținută la cuantificarea leziunilor morfo-histologice (între 0-18 puncte) permite determinarea gradului de activitate histologică a procesului necro-inflamator:

- 0 puncte – absența necrozei portale și în punte;
- 1-3 puncte – activitate histologică minimală (hepatită cronică cu activitate histologică minimală);
- 4-8 puncte – activitate histologică moderată (hepatită cronică cu activitate histologică moderată);
- 9-12 puncte – activitate histologică ușor severă (hepatită cronică cu activitate histologică moderat-severă);
- 13-18 puncte – activitate histologică severă (hepatită cronică cu activitate histologică severă).

Activitatea histologică a HC (4 grade după Knodell):

- I. IAH 1-3 puncte, activitate histologică A0 – absentă
- II. IAH 4-8 puncte, activitate histologică A1 – minimală
- III. IAH 9-12 puncte, activitate histologică A2 – moderată
- IV. IAH 13-18 puncte, activitate histologică A3 – severă.

Severitatea HC se va determina prin cuantificarea gradului de fibroză hepatică (4 stadii), care se constată în baza cuantificării fibrozei hepatice în țesutul hepatic, prin

FibroScan sau prin teste de sânge FibroTest. Stadiile HC după severitatea fibrozei hepatice (5 stadii de fibroză hepatică după scorul Metavir, 1996):

Stadiul 0 – absența fibrozei F0

Stadiul 1 – F1, fibroză portală cu lărgirea spațiului portal, fără septuri

Stadiul 2 – F2, fibroză portală cu lărgirea spațiului portal, cu septuri

Stadiul 3 – F3, numeroase septuri fără regenerare nodulară

Stadiul 4 – F4, ciroză (prezența pseudolobulului hepatic).

Clasificarea HC conform reviziei CIM-XI și codurile bolii sunt dependente de etiologie: hepatită virală B cronică – IES1.0; hepatită virală C cronică – IES1.1; hepatită virală D cronică – IES1.2; hepatită virală E cronică – IES1.3; alte hepatite virale cronice – IES1.Z și nespecificate – IES1.Y; hepatită cronică neprecizată – DB97.2; hepatită cronică în cadrul infecției cu CMV – 1D82.0 sau Herpes – 1F00.Y; hepatita autoimună – DB96.0; hepatita steatozică – DB92.1; boala toxică a ficatului indusă medicamentos cu hepatită – DB95.10; boala toxică a ficatului indusă medicamentos cu hepatită și coleastăz – DB95.20.

Conform Clasificării Internaționale a Maladiilor versiunea X (CIM-X), se deosebesc următoarele tipuri de codificare a hepatitelor virale cronice: hepatita virală B cronică fără agent D (B 18.1); hepatita virală B cronică cu agent Delta (B 18.0); hepatita virală C cronică (B 18.2); hepatita virală cronică de altă etiologie (B 18.8); hepatita virală cronică neprecizată (B 18.9).

**Manifestările clinice ale HC.** Simptomatologia HC este una polimorfă, nespecifică unei sau altei forme clinice etiologice și prezintă dificultăți diagnostice pentru medicul practician. Cele mai frecvente semne clinice sunt unite în următoarele sindroame: *asteno-vegetativ* (astenie, insomnie, fatigabilitate, iritabilitate); *dispeptic* (inapetență, intoleranță alimentară, nosee, diaree); *algic* (durere în hipocondrul drept pre-, postprandial, la efort fizic); *de coleastăz* (icter, prurit, xantome, xantelasme, urine brune); *hepato- sau și splenomegalie*; *artralgii reactive*; *hemoragic*; *semne extrahepatice* (subfebrilitate, poliserozită, limfadenopatie, glomerulonefrită difuză, anemie, steluțe vasculare, eritem palmar, ginecomastie, retard fizic secundar); *citolic*: ALT, AST, LDH4, LDH<sub>5</sub>, Fe seric, sorbitoldehidrogenază sporite.

În HC se deosebesc câteva sindroame principale de laborator:

- *colestatic*: majorarea Bi, FA, 5-nucleotidaza, gama-GT, colesterol, acizi biliari, beta-lipoproteide, trigliceride, fosfolipide;

- *imuno-inflamator*: leucocitoză, sporirea nesegmentatelor, limfocitoză, sporirea VSH, acizi sialici pozitivi, majorarea gama-globulinelor și a probei cu timol, haptoglobinei, lizozimului, complementului C3, IgA, IgM, IgG, prezența auto-anticorpilor antihepatici;

- *sindromul insuficienței hepatocelulare (hepatopriv)*: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, diminuarea factorilor de coagulare – a indicelui de protrombină (IP), a fibrinogenului, creșterea timpului trombinic, diminuarea ceruloplasminei serice;

- *sindromul dishormonal*: toleranță la glucoză, sporirea peptidului C, a ACTH, TSH, cortizolului, T3,T4;

- *sindromul de șuntare porto-cavă*: hiperamoniemie, sporire a valorilor serice ale aminoacizilor – triptofan, tirozină, metionină, fenilalanină.

Semnificația clinico-diagnostică a unor parametri de laborator este următoarea: hiperbilirubinemia directă indică asupra prezenței colestazei, necrozei hepatocitelor; ALT și AST sporite – asupra necrozei hepatocitelor; ALT și AST normale – asupra lipsei necrozei sau prezenței activității minime a procesului hepatic; valorile crescute ale fosfatazei alcaline (FA), gama-GT, colesterinei indică asupra colestazei intrahepatice și extrahepatice la nivel de colangiote, cu sau fără afectare a parenchimului hepatic; valorile sporite și izolate ale nivelului seric al gama-GT indică asupra afectării toxice a ficatului, inclusiv de genă alcoolică. Valorile sporite ale ALT și AST sunt caracteristice pentru perioadele de acutizare a hepatitei cronice, dar acestea nu corelează cu activitatea morfo-histologică și severitatea procesului cronic hepatic. Cuantificarea gradului de activitate a procesului inflamator în ficat și determinarea stadiului HC ce va efectua în funcție de:

- *dereglarea funcției hepatice*: fără dereglare, minimală, moderată, înaltă;

- *stadiul hepatitei*: fără fibroză, cu fibroză ușoară, moderată, severă, ciroză hepatică.

Criteriile clinico-biochimice ale activității procesului hepatic se determină în baza severității și gradului de exprimare a proceselor necro-inflamatorii în ficat, iar clinic – în baza gradului de majorare a ALT. Cuantificarea procesului necro-inflamator în ficat la examinarea țesutului hepatic obținut prin biopsie hepatică trebuie efectuată corect pe un biopat ce conține 4 spații portale, iar indicele de activitate histologică IAH va fi exprimat în puncte între 0 și 18, obținute în urma sumării primelor trei componente. Gradul de activitate histologică în hepatitele cronice virale B, C, D la copii poate fi determinat conform clasificării modificate (după Knodell), cu identificarea gradului de activitate histologică și a stadiului de severitate a fibrozei hepatice.

**Metodele instrumentale** aplicate în practica medicală pentru confirmarea diagnosticului de HC sunt: sonografia ficatului și a tractului hepato-biliar și portal, dopplerografia vaselor portale, ezofagogastroscoopia, scanografia ficatului, scintigrafia hepatobiliară, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară (RMN) abdominală în regim de colangiografie, arteriografia vaselor portale permit constatarea hipertensiunii portale, a varicelor esofagiene, rectale și gastrice. Elastografia (FibroScan la copiii mai mari de 6 ani) și testul de sânge FibroTest (începând cu vârsta de 2 ani) permit aprecierea gradului de fibroză hepatică la copii, drept metode puțin invazive de determinare a severității procesului inflamator hepatic. Standardul de aur în confirmarea diagnosticului de HC este *puncția-biopsie hepatică* cu cercetarea histologică și imuno-histologică a țesutului hepatic prelevat, care permite confirmarea gradului de activitate și severitate a procesului cronic hepatic. Toate aceste semne nu permit confirmarea certă a etiologiei hepatitei virale cronice sau nevrale, fiind necesară efectuarea probelor biochimice, imunologice și virologice specifice.

Prin urmare, diagnosticul de hepatită cronică trebuie să includă: factorul etiologic cu indicarea fazei de replicare în cazul etiologiei virale B, C, D, E; gradul de activitate, fibroză hepatică și stadiul maladiei, indicele de activitate histologică (în cazul cercetării morfo-histologice).

Noțiunea de „hepatită virală B, C, D” cronică provine de la termenul „hepatită cronică”, fiind considerată un proces inflamator infecțios al ficatului, care se prelungește 6 luni sau mai mult, iar agentul etio-patologic este unul dintre virusurile hepatice B, C sau D. Infectarea copiilor cu VHB, VHC sau VHD duce la un răspuns imun slab și diferit decât cel al adultului, deoarece sistemul imun la copil este unul imatur. Drept rezultat al imaturității imune are loc prelucrarea inadecvată a antigenului VHB, sinteza insuficientă a mediatorilor inflamatori ( $\gamma$ -INF, interleucine) și o activitate diminuată a limfocitelor T supresoare, toate acestea ducând la instalarea toleranței imune față de AgHBe. Prezența imunodeficienței congenitale la o parte din copii sau achiziționarea infecției HIV determină instalarea portajului cronic al VHB. Particularitățile evolutive ale HVCB la copii sunt în funcție de vârsta la care a fost contractat VHB. O particularitate importantă a ficatului copilului este rata mare de diviziune și regenerare a hepatocitelor contrar răspunsului imun insuficient la infectarea cu VHB, ceea ce creează condiții pentru diseminarea infecției la vârsta copilăriei.

La momentul actual, în baza recomandărilor ghidurilor internaționale dedicate studiilor la copii, hepatitele virale cronice pot fi considerate procese inflamatorii ale ficatului induse de virusurile hepatice B, C, D care se prelungesc mai mult de

6 luni, cu risc de evoluție spre ciroză hepatică. Cei mai frecvenți agenți patogeni declanșatori ai hepatitelor virale cronice la copii sunt virusurile hepatotrope VHB, VHC, VHD, iar în ultimii ani sunt aparente și formele cronice de hepatită induse de așa virusuri hepatotrope ca VHG, TTV, SEN, însă rolul lor în dezvoltarea cronicizării este puțin studiat. Tropismul hepatic al VHB, VHC și VHD este explicat de prezența unor semne clinice și paraclinice comune, a principiilor similare de diagnostic și tratament etiopatogenetic, precum și a măsurilor de reabilitare și profilaxie, cu excepția unor particularități specifice în fiecare caz în parte. Pentru toate formele etiologice virale sunt caracteristice mecanisme imuno-patogenetice comune și manifestări citolitice, colestatice, sindroame imuno-inflamatorii și de intoxicație endogenă. Progresarea în timp a acestor manifestări poate induce dezvoltarea insuficienței acute hepatice cu afectarea specifică a sistemului nervos central, exprimată prin semne caracteristice de encefalopatie toxico-infecțioasă sau așa-numita „encefalopatie hepatică”. Datorită implementării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C, D și a Programelor Naționale de Imunoprofilaxie, dinamica morbidității prin hepatite virale cronice la adulți și copii în Republica Moldova în anii 1989-2011 este în descreștere semnificativă.

*Semiologia hepatitelor virale B, C, D cronice la copii.* Schema de examinare a pacienților cu hepatite virale B, C, D cronice la copii include obligatoriu evaluarea epidemiologică, clinică, paraclinică și instrumentală într-un mod individual, în dependență de forma etiologică, clinica, vârsta pacientului, precum și de alți factori. Evaluarea epidemiologică și clinică include chestionarea pacientului și a părinților lui cu precizarea acuzelor, circumstanțelor îmbolnăvirii, prezența infecției cronice virale B, C sau D la membrii familiei, vaccinarea anti-HVB la naștere, prezența perfuziilor de sânge și a derivatelor lui în antecedentele maladiei, examinarea clinică pe sisteme și organe. Este important de a atrage atenție la așa acuze ca slăbiciunea generală, supraoboseala, vertijuri, cefalee, grețuri, vome, tulburări de apetit.

Sindromul de durere în HC poate fi explicat prin majorarea dimensiunilor ficatului și lărgirea capsulei Glison, durerile fiind surde, difuze, cu senzație de greutate în hipochondrul drept. În hepatitele cronice la copii printre acuzele frecvente pot fi întâlnite setea, senzația de amar în cavitatea bucală, inapetența sau refuzul copilului sugar de a fi alăptat la sân, regurgitațiile, perioadele de neliniște noaptea și de somnolență ziua, prezența meteorismului abdominal, a scaunelor constipate sau diareice, urinelor brune. Acuze ca apariția icterului muco-cutanat, a urinelor brune, a tranzitului acolic sunt cele mai caracteristice pentru hepatitele cronice la copii. Icterul poate fi asociat cu pruritul sau cu apariția micro- sau

macrohemoragiilor. Semne cum ar fi edemele membrelor inferioare, mărirea în volum a abdomenului denotă posibila ascită și avansarea spre un stadiu mai avansat al procesului hepatic.

**Anamneza vieții.** În perioada antenatală și a nou-născutului este important să cunoaștem care a fost evoluția sarcinilor precedente, maladiile suportate în antecedente de către mama copilului, evoluția sarcinii și nașterii actuale, prezența icterului patologic, durata și intensitatea lui, când a fost copilul alipit la sân, maladiile suportate în antecedente.

**Anamneza maladii.** Importanță decisivă în stabilirea diagnosticului de hepatită cronică are vârsta la care a debutat maladia, circumstanțele care au precedat apariția simptomelor clinice, caracterul și intensitatea durerilor în hipocondrul drept, timpul apariției icterului și a semnelor caracteristice de afectare hepatică.

**Anamneza epidemiologică** pozitivă pentru expunerea la infecția cu VHB, VHC sau VHD are o importanță majoră în confirmarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, C, D și va include precizarea următoarelor aspecte: prezența transfuziilor de sânge sau a derivatelor sangvine în antecedente, a intervențiilor chirurgicale, a tratamentelor stomatologice și parenterale prelungite, a intervențiilor ORL, a riscului de transmitere verticală mamă-făt a VHB, VHC sau VHD, alte circumstanțe cu risc de expunere la derivați de sânge (plăgi, transplant de țesuturi și organe), metode cosmetice sângere-rânde în antecedentele maladii, administrare de droguri, contacte sexuale cu parteneri multipli (la copii de vârstă mai mare de 15 ani), suportarea în antecedente a hepatitelor virale acute cu 3-6 luni până la apariția semnelor caracteristice maladii actuale, prezența focarului familial și a contactului cu bolnavi de hepatită acută.

**Examenul obiectiv.** Se va aprecia severitatea stării generale și poziționarea pacientului, gradul de intoxicație, prezența stării de agitație sau somnolență, prezența tulburărilor de cunoștință, comportamentale, a stărilor de euforie, delir, precomă sau comă. Se va aprecia dezvoltarea fizică a pacientului și starea lui nutrițională, cu calcularea indicelui de masă corporală (IMC), culoarea tegumentelor și prezența manifestărilor patologice muco-cutanate, osteo-articulare, prezența subicterului sau a icterului, intensitatea lui, a hiperpigmentărilor cutanate difuze sau în focar, a xantelasmelor, priritului, excoriațiilor etc., hipervascularizarea peretelui abdominal la exterior, prezența steluțelor vasculare, majorarea abdomenului în volum, prezența ascitei, a edemelor periferice, halenă cunoscută ca „foetor hepatic” (miros de ficat crud), culoarea dejecțiilor și a urinelor.

**Percutarea ficatului.** Determinarea dimensiunilor ficatului la copil are o importanță primordială pentru diagnosticul

hepatitei cronice. La copilul sănătos limita de sus a ficatului este apreciată percutor pe linia medioclaviculară la nivelul coastei V-VI pe dreapta, iar limita inferioară variază în dependență de gradul hepatomegaliei. La copiii în vârstă sub 5 ani ficatul poate proemina cu 1-2 cm, iar la cei mai mari de 2 ani cu semne restante de rahitism, anemii, maladii somatice ficatul poate fi majorat până la 2 cm. La copiii primului an de viață lobul stâng al ficatului poate depăși linia mediană spre stânga, iar la copiii mai mari de 1 an – până la proiecția aortei. Ficatul copilului are o elasticitate mare, cu deplasarea marginii inferioare în timpul actului respirației, uneori până la polul de sus al rinichiului drept. Dimensiunile ficatului după Kurlov la copii pot fi determinate percutor: superioară – pe linia medioclaviculară pe dreapta, inferioară – prin palpate, pe linia medio-claviculară pe dreapta și mediană anterior, de jos în sus, cu aprecierea marginii inferioare a ficatului în timpul actului de respirație; oblică – pe linia rebordului costal stâng de jos în sus oblic. Limitele ficatului după Kurlov la copii sunt următoarele:

- *superioară:* pe linia medio-claviculară la nivelul coastei VI;
- *inferioară pe linia medio-claviculară:* cu + 2 cm mai jos de rebordul costal drept; în limitele normale – 9 cm (+/- 1-2 cm);
- *inferioară pe linia mediană anterior:* cu +1 cm mai jos de treimea superioară a dimensiunii de la cartilajul xifoid până la ombilic; în limitele normale – 8 cm (+/- 1-2 cm);
- *inferioară pe linia rebordului costal stâng:* cu +1,5 cm spre stânga de la linia parasternală; în limitele normale – 7 cm (+/- 1-2 cm).

Dimensiunile ficatului la sonografia abdominală nu corespund cu cele determinate prin palpate și prin percutare, iar accentul caracteristicii imagistice a ficatului este pus pe omogenitatea structurii parenchimului ficatului (în limitele normale ficatul este omogen), dimensiunile lobului drept și stâng, care variază cu vârsta copilului, diametrul venei porte și al venei lienale, ramificațiilor lor, dimensiunile și poziționarea veziculei biliare, a vaselor biliare intra- și extrahepatice. Diametrul venei porte la copiii cu vârsta sub 7-10 ani este de 8 mm, iar la cei mai mari de 10 ani – de 10 mm (tabelul 44).

**Exloarările de laborator.** Testele hepatice explorează modificările funcțiilor ficatului, reprezentând marcheri ai leziunilor morfo-funcționale. Există modificări ale testelor funcționale hepatice caracteristice anumitor sindroame. De aceea în mod obișnuit nu este necesară utilizarea tuturor testelor, ci doar a câtorva cu valoare stabilită: determinarea enzimelor serice ALT și AST, a bilirubinei totale și fracțiilor ei, a markerilor specifici care oferă explicații despre funcția de sinteză a ficatului. Extinderea explorărilor funcționale pe

sindroame paraclinice poate fi efectuată ulterior, în funcție de modificările constatate ale testelor de bază.

**Tabelul 44. Diametrul venei porte la copii în dependență de vârstă**

Vârsta, ani	1	3	5	7	9	11	13	15 și >
Mediana, mm	3,3	4,5	5,8	7,7	8,0	8,2	8,7	8,9
Limitele, mm	2,9-5,7	3,5-6,9	4,3-7,6	4,5-8,5	4,9-9,4	5,1-10	5,6-10,1	5,7-10,6

*Teste enzimaticice serice.* Analiza enzimelor serice specifice tulburărilor hepatice poate da relații despre natura hepatocelulară sau colestatică a afecțiunii, fără a diferenția însă tipurile de hepatite sau colestaza intrahepatică de cea extrahepatică. Testele enzimaticice sunt importante pentru orientarea investigațiilor spre teste imunologice specifice, examinări imagistice și biopsie hepatică în vederea completării diagnosticului. Modificările enzimelor serice reprezintă, de asemenea, criterii decisive pentru instituirea unui tratament specific (de exemplu – majorarea ALT și a încărcăturii virale a VHB, VHC sau VHD (determinată prin PCR) pentru inițierea tratamentului antiviral). Transaminazele sunt enzime care în metabolismul proteic intervin în transferul reversibil al grupării amino (-NH<sub>2</sub>) de pe un aminoacid pe alfa-cetoglutarat. Cele mai frecvent utilizate enzime serice sunt: aspartataminotransferaza (AST sau GOT = transaminaza glutamic-oxalacetică) și alaninaminotransferaza (ALT sau GPT = transaminaza glutamico-piruvică). *Aspartataminotransferaza (AST, GOT)* este o enzimă mitocondrială prezentă în miocard, ficat, mușchii striati, creier și rinichi. Nivelul seric al AST crește în distrucțiile tisulare acute ale acestor organe prin eliberarea lor din celulele afectate. Astfel, AST majorat apare în infarctul miocardic, necroza hepatică, afecțiunile musculare și insuficiența cardiacă congestivă. *Alaninaminotransferaza (ALT, GPT)* este o enzimă citozolică prezentă preponderent în ficat. Deși creșterile absolute sunt mai reduse decât ale AST, proporția prezentă în ficat este mai mare în comparație cu miocardul și musculatura scheletică. Creșterea serică a ALT este mai specifică pentru afecțiunile hepatice decât creșterea AST. Raportul AST/ALT este cunoscut ca coeficientul de Ritis și în limitele normale are valoarea 1,33. Valoarea serică a ALT și AST se utilizează frecvent în practica clinică, reprezentând indicatori ai *activității procesului inflamator și ai leziunilor hepatice acute*, respectiv ai cauzelor acestora. Nivelul lor seric poate crește de 10 sau 100 de ori față de cel normal.

În hepatitele acute creșterile ALT și AST apar precoce, fiind corespunzătoare intensității necrozei hepatocitare, fără a avea însă o valoare prognostică. În *hepatitele acute virale* studiile au demonstrat diferențe în ce privește debutul creșterii valorii

lor, tipul și durata anomaliilor în funcție de tipul de virus implicat. Dintre cele două enzime, ALT este un indicator mai sensibil al activității inflamatorii hepatice la bolnavii cu hepatite virale. Deseori există creșteri izolate ale ALT, cu AST normal, frecvent în HVCC. Coeficientul de Ritis poate fi unul diminuat datorită creșterii preponderente a ALT. În hepatitele cronice transaminazele pot fi normale sau intermitent crescute. În puseele de activitate ale hepatitelor cronice și în perioadele de acutizare transaminazele cresc, dar nu la valori caracteristice hepatitelor acute.

În *hepatitele virale acute și cronice*, valorile serice crescute ale ALT reprezintă, alături de replicarea virală, criteriul pentru instituirea tratamentului antiviral. Normalizarea ALT sub tratamentul antiviral și persistența lor la un nivel normal sunt proporționale cu clearance-ul viremiei. Nivel persistent crescut al ALT se constată la bolnavii care nu răspund la tratamentul antiviral, enzima fiind un indicator indirect al eficienței terapiei antivirale.

Pe de altă parte, mulți dintre bolnavii cu fibroză hepatică avansată sau ciroză hepatică pot avea valori normale ale transaminazelor datorită reducerii progresive a capacității hepatocitelor de a resintetiza enzimele pierdute. Majorarea coeficientului de Ritis de 2 ori este un indicator sugestiv pentru diagnosticul hepatitelor alcoolice, care pot fi întâlnite și la adolescenți. Această creștere pe seama AST se explică nu numai prin distrucția hepatocitară, dar și prin deficitul de piridoxal-5-fosfat (vitamina B6). În stadiile timpurii ale colestazei acute, îndeosebi în litiiza coledochiană și în insuficiența circulatorie, pot fi constatate valori crescute ale ALT și AST. În procesele maligne hepatice cu metastazare transaminazele cresc concomitent cu evoluția progresivă a acestora. Explorările de rutină pot evidenția uneori creșteri neașteptate și izolate ale ALT și AST. Acestea sunt datorate adesea obezității, diabetului zaharat, abuzului de alcool, reacțiilor hepatice medicamentoase sau insuficienței cardiocirculatorii. Cauze mai rare ale hipertransaminazemiei sunt maladii hepatice precum deficitul de alfa-1-antitripsină, maladia Wilson și hemocromatoza. În ultimele două cazuri pentru precizarea diagnosticului este necesară biopsia hepatică și aplicarea

tehnicilor de colorație specifică pentru identificarea acumulărilor în exces de Cu, Fe în ficat sau pentru colorarea țesutului fibrotic.

*Fosfataza alcalină* (ortofosforic-monoester-fosfohidrolaza, FA) este o enzimă ce caracterizează prezența colestazei. Are trei izoenzime: hepatică, osoasă și intestinală. FA hepatică este implicată în transportările unor substanțe intracelulare de la un pol la altul, spre sinusoidale hepatocitelor. În colestaza intra- și extrahepatică nivelul FA serice crește prin intensificarea sintezei în celulele limitante ale căilor biliare mici din ficat (canalicule biliare) prin fisurarea joncțiunilor, cu scurgerea din canalicule în sinusoidale și/sau prin creșterea eliberării sale din membrana hepatocitară. Deoarece diferențierea izoenzimelor nu se face de rutină, confirmarea originii hepato-biliare a FA crescute o face creșterea paralelă a gama-GT. În tumorile hepatice primare și secundare FA serică crește mult chiar în absența icterului. Cele mai mari valori (peste 1000 UI) se întâlnesc în metastazele hepatice și în ciroza biliară primitivă. Aceeași creștere izolată a FA, fără hiperbilirubinemie apare și în alte procese infiltrative sau înlocuitoare de spațiu: amiloidoză, abcese, granuloame sau leucemie. Creșteri mici, nespecifice apar și în insuficiența cardiacă, explicată posibil prin fenomenul de stază, cu obstrucție a canalelor biliare intrahepatice.

*Gama-glutamyl-transpeptidaza* (gama-GT) este o enzimă microzomală, larg distribuită în mai multe organe, dar creșterile activității sale plasmatică se datorează leziunilor hepatice sau inducției prin medicamente (barbiturice, anticonvulsivante, antiinflamatoare nesteroidiene), alcool, boli pancreatice și cardiace, diabet zaharat. În colestază gama-GT crește paralel cu FA, având o cale de excreție similară. Creșterea izolată a gama-GT serice apare în abuzul de alcool, chiar în absența afectării hepatice. În fibroza hepatică, ciroză și hepatita alcoolică, în afară de gama-GT, cresc și alte enzime serice. Nivelul gama-GT este influențat și de alți factori cum ar fi bolile hepato-biliare, afecțiunile medicamentoase, însă creșterile sale nu sunt specifice. Nivelul seric majorat al gama-GT poate fi identificat la persoanele alcoolice, deși la 1/3 dintre acestea valorile pot fi normale. Nivelul crescut al gama-GT necesită extinderea investigațiilor.

*Alte enzime ce caracterizează colestaza.* 5-nucleotidaza prezintă în toate țesuturile, dar, mai ales, în membranele capilarelor biliare și sinusoidale hepatice, crește paralel cu FA și nu este influențată de afecțiunile osoase. Leucin-aminopeptidaza (LAP), prezintă în membrana celulară care delimitează capilarele biliare, crește în obstrucțiile biliare. Dozarea acestor enzime nu a intrat în uzul de rutină.

*Colinesteraza* (pseudocolinesteraza) este o esterază nespecifică, sintetizată în ribozomii hepatocitelor și care are

mai multe izoenzime. Se deosebește de acetilcolinesterazele specifice, care se găsesc în sistemul nervos și în eritrocite. Colinesteraza serică este de obicei normală în steatoză și variază înconstanț în tumorile metastatice hepatice. În hepatita acută are loc scăderea tardivă a colinesterazei, după creșterea ALT și AST, dar determinarea ei este utilă pentru evaluarea severității și a tendinței evolutive. Persistența valorilor scăzute ale colinesterazei indică cronicizarea procesului hepatic acut. În hepatitele cronice, îndeosebi în cirozele hepatice, scăderea colinesterazei denotă reducerea intensității proceselor de sinteză și prezența unei nutriții deficitare. Valorile foarte mici ale colinesterazei constatate la pacienții cu comă hepatică pot contrasta cu ALT și AST normale, datorită reducerii echipamentului enzimatic din hepatocite și insuficienței capacității de resinteză a transaminazelor pierdute. În malnutriție nivelul seric al colinesterazei este corespunzător celui din ficat și poate fi inhibat prin medicamente sau insecticide, determinarea enzimei fiind utilă pentru decelarea hepatotoxicității.

*Glutamatdehidrogenaza* (GLDH) este o enzimă mitocondrială, ale cărei valori cresc în hepatitele acute severe, în distrofia acută și în puseele de necroză hepatocitară în hepatitele cronice și cirozele hepatice, în obstrucții biliare.

*Lactatdehidrogenaza* (LDH cu cele cinci izoenzime LDH<sub>1</sub>, LDH<sub>2</sub>, LDH<sub>3</sub>, LDH<sub>4</sub>, LDH<sub>5</sub>) prezintă creșteri asemănătoare ALT și AST în hepatitele acute, cronice și în cirozele hepatice (LDH<sub>5</sub>), în neoplaziile hepatice, în bolile cardiovasculare (izoenzimele LDH<sub>1</sub> și LDH<sub>2</sub>), renale, cerebrale și în anemii.

*Tulburări ale metabolismului proteinelor.* Metabolismul aminoacizilor. În bolile hepatice tulburările metabolismului aminoacizilor sunt determinate de modificările concentrației serice și ale eliminărilor urinare. În condiții normale există anumiți aminoacizi reținuți în ficat în proporție mai mare pentru metabolismul celular (aspartat, glutamat etc.). În hepatitele acute crește concentrația serică de aspartat, tirozină, fenilalanină. În hepatitele cronice severe are loc excesul de metionină și al aminoacizilor aromați (tirozina, fenilalanina), scade nivelul prismatic al aminoacizilor cu lanț ramificat (valina, leucina, izoleucina). Modificările se explică prin afectarea funcțiilor de sinteză și metabolism hepatic, prin șunturile sangvine porto-sistemice, hiperinsulinemie și hiperglucagonemie. În insuficiența hepatică metabolizarea metioninei în exces până la metil-mercaptopan determină apariția foetorului hepatic (miros specific – halenă de ficat crud), iar la nivelul celulei nervoase excesul de aminoacizi aromatici față de cei ramificați determină producerea de neurotransmițători falși și instalarea comei hepatice. La bolnavii cu leziuni hepatice minime se determină o scădere a valorii prolinei plasmatică, care reflectă creșterea producției de collagen. În hepatitele



fulminante apare o aminoacidurie marcată, îndeosebi de cistină și tirozină, cu semnificație de prognostic nefavorabil.

*Ureogeneza.* Sinteza ureei din amoniacul rezultat prin metabolismul aminoacizilor în ciclul Krebs-Henseleit reprezintă modalitatea principală a detoxifierii amoniacale. În hepatopatiile cronice, rata sintezei de uree scade semnificativ în cazul afectării extinse a parenchimului hepatic (peste 85%) și înaintea creșterii concentrației serice și urinare a aminoacizilor. Creșterea amoniacului seric reflectă afectarea ciclului ureogenetic și apare în cirozele hepatice decompensate și semnifică prezența encefalopatiei hepatice. Hiperamoniemia apare și în cazul complicațiilor cirozei hepatice prin hemoragiile digestive.

*Sinteza proteică.* Proteinele plasmatică produse de hepatocite sunt sintetizate în ribozomii reticulului endoplasmatic rugos. Scăderea concentrației serice a acestora reflectă, de regulă, diminuarea funcției hepatice. În ficat se produc: albumina, pseudocolinesteraza, ceruloplasmina, transferina, fibrinogenul și unii factori ai coagulării (protrombina, proaccelerina, proconvertina, factorul IX Christmas, factorul X Stuart-Prower, factorul XI și factorul XII Hageman), alfa-1-antitripsina, haptoglobina, componente ale complementului (C3, C6 și C1). Unele dintre acestea (fibrinogenul, haptoglobina, alfa-1-antitripsina, C3, ceruloplasmina) reprezintă proteine de fază acută și cresc în procesele inflamatorii tisulare, chiar în prezența bolilor hepatocelulare.

*Albumina.* Zilnic ficatul normal sintetizează aproximativ 10 g de albumină în ribozomii atașați reticulului endoplasmatic din hepatocit. Concentrația serică normală este de 4-5 g/dl. În hepatopatiile cronice rata sintezei poate scădea la jumătate din cea normală, ajungând în ciroze la numai 4 g/zi. Scăderea concentrației plasmatică se face însă mai lent, timpul de înjumătățire al albuminei fiind de aproximativ 22 de zile. Astfel, în suferințele hepatice acute, albumina este puțin modificată și bolnavii cu insuficiență hepatică fulminantă pot să prezinte valori normale ale albuminei serice. În hepatitele acute albuminemia scade inconstant și moderat. În hepatita cronică și mai ales în ciroza hepatică hipoalbuminemia este pronunțată și corespunde severității alterărilor hepatice, fiind un indicator de prognostic. Valorile normale care contrastează cu manifestările clinice severe pot fi consecința regenerării hepatocelulare eficiente. În obstrucțiile biliare albumina scade tardiv.

*Ceruloplasmina* este o metalo-enzimă ce conține cupru și are activitate de oxidare a  $Fe^{2+}$  în  $Fe^{3+}$ . Concentrații plasmatică scăzute apar la 95% din homozigoții și 10% dintre heterozigoții cu boala Wilson, valorile normalizându-se după transplantul hepatic. Valori reduse se înregistrează în cirozele severe. Nivelul seric crește în sarcină, după tratament cu

estrogeni și în obstrucțiile biliare importante. Transferina este proteina care transportă fierul. La bolnavii cu hemocromatoză idiopatică netratată, transferina plasmatică este saturată cu fier în proporție de peste 90% (față de 30% în mod normal). Valorile scad în ciroza hepatică.

*Factorii de coagulare.* *Fibrinogenul* (factorul I) are valori scăzute în bolile hepatice severe cum sunt cirozele hepatice, fiind un indicator de prognosticare.

*Timpul de protrombină* (Quick) este testul de coagulare cel mai frecvent utilizat, deoarece evaluează global complexul protrombolic (protrombina = factorul II, proaccelerina = factorul V; proconvertina = factorul VII; factorul X Stuart-Prower). Datorită timpului de înjumătățire scurt, reprezintă un marker sensibil al funcției hepatice de sinteză și are valoare de prognostic în afecțiunile acute și cronice ale ficatului. Protrombina se sintetizează în ficat în prezența vitaminei K. Absorbția intestinală a vitaminei K – o vitamină liposolubilă – este condiționată de prezența sărurilor biliare. În obstrucțiile biliare deficitul de vitamina K determină prelungirea timpului de protrombină. Pentru diferențierea sintezei hepatocitare de carență vitaminică se utilizează testul Koller (administrarea a 10 mg i.v. a vitaminei K și repetarea TQ după 2 zile). În prezența icterului, dacă timpul de protrombină se ameliorează este vorba de un icter obstructiv, iar dacă rămâne nemodificat, este o suferință hepatică cu reducerea sintezei. TQ prelungit este un indicator de severitate în hepatitele acute și cronice, dar mai ales în cirozele hepatice la care scăderi sub 30% comparativ cu valoarea martor (normal 85-100%) are semnificație de prognosticare gravă.

*Haptoglobina* are valori diminuate în hepatopatiile cronice severe și în crizele hemolitice. Există și un deficit ereditar. Deficitul de alfa-1-antitripsină este determinat genetic.

*Componenta C3* a complementului scade în cirozele hepatice, este în limite normale în hepatitele cronice active și crește în ciroza biliară primitivă compensată. În insuficiența hepatică fulminantă și ciroza alcoolică valorile scăzute reflectă reducerea sintezei hepatice, acestea corelându-se cu prelungirea timpului de protrombină și scăderea albuminei. În stadiile timpurii ale hepatitei acute B scăderile tranzitorii ale C3 apar prin fixarea în complexe imune.

O parte dintre proteinele sintetizate în hepatocit intervin în răspunsul inflamator de fază acută printr-un mecanism complex în care un rol important îl joacă citochinele (interleukina-1, interleukina-6, factorul de necroză tumorală alfa-TNF). IL-6 legată de un receptor de pe suprafața membranei hepatocitare induce stimularea factorilor nucleari specifici cu inițierea unor răspunsuri din partea genelor de fază acută. Citokinele inhibă sinteza albuminei, transferinei și a altor proteine.

*Alfa-1-globulinele* separate electroforetic sau imunelectroforetic conțin glicoproteine și globuline care leagă hormoni. Acestea scad în bolile hepatocelulare în paralel cu albumina și cresc în stările acute febrile și în bolile maligne. Deoarece alfa-1-antitripsina reprezintă majoritatea alfa-1-globulinelor, acestea sunt absente în deficitul de alfa-1-AT. Alfa-1-fetoproteina este prezentă la făt și dispare la câteva săptămâni după naștere. La adult are o concentrație serică sub 20 mcg/ml și re apare în sânge în titruri foarte crescute la bolnavii cu hepatocarcinom primitiv. Valori crescute se întâlnesc și în tumorile embrionare ovariene, testiculare, hepatoblastoame, carcinome gastrointestinale, dar și în hepatitele cronice active sau în faza de regenerare hepatocelulară din hepatitele acute virale. La bolnavii cu hepatite cronice B, creșterea valorilor alfa-1-FP reprezintă un indicator pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. La bolnavii cu afecțiuni hepatice cronice, care pot evolua spre ciroză, este necesară determinarea alfa-FP serice la intervale de 3-12 luni, ca test screening pentru dezvoltarea hepatocarcinomului. Deoarece numai 60-70% dintre hepatocarcinoame se asociază cu creșterea alfa-FP, este necesară și supravegherea ecografică. Nivelul crescut al alfa-FP sau creșterea progresivă poate indica asupra unei transformări maligne și, respectiv, asupra necesității unor investigații suplimentare, inițial ecografice, apoi, dacă leziunile focale sunt prezente, examinări CT și puncție ecoghidată.

*Alfa-2 și beta-globulinele* conțin lipoproteine care cresc în sindroamele colestatice.

*Gama-globulinele* cresc în ciroza hepatică prin stimularea sintezei de către infiltratul limfo-plasmocitar hepatic și medular. Creșterea gama-globulinelor în afecțiunile hepatice este de tip policlonal. Aspectul electroforetic evidențiază imunoglobulinele localizate în regiunile beta și gama. În ciroze se produce o fuziune beta-gama (bloc beta-gama). Hipergamaglobulinemia importantă este caracteristică hepatitelor cronice autoimune.

Modificarea *raportului albumine/globuline* determină destabilizarea echilibrului coloidal al proteinelor plasmatică și pozitivarea testelor de disproteinemie (timol, Kunkel etc.). Aceste teste sunt modificate în procese inflamatorii de orice natură, în infecții, neoplazii, sindrom nefrotic și sunt de utilitate redusă în hepatopatii.

Funcția de sinteză a ficatului poate fi apreciată prin efectuarea probei de sedimentare – proba timol, care se exprimă în unități și este majorată în stadiile precoce ale proceselor hepatice difuze. În afecțiunile căilor biliare, icterele mecanice și în procese voluminoase hepatice proba cu timol nu are semnificație clinică.

*Imunoglobulinele IgG, IgM și IgA* sunt sintetizate de către celulele B din sistemul limfoid. IgG cresc în hepatitele cronice

active. În hepatitele autoimune creșterea IgG este semnificativă, la fel ca și scăderea sub tratamentul cu glucocorticoizi. În hepatitele virale IgG cresc lent și persistent. IgM prezintă o creștere marcantă și caracteristică în ciroza biliară primitivă și o creștere moderată în hepatitele și cirozele virale. Creșterea IgA se produce mai ales în cirozele alcoolice. IgA secretorie este imunoglobulina predominantă în bilă. Creșterea ei în ser poate apărea în comunicările canalelor biliare cu spațiile Disse și deci cu spațiile portale.

*Tulburări ale metabolismului lipoproteinelor. Colesterolul.* Este sintetizat preponderent în sistemul microzomal și în citozolii din ficat, pornind de la acetyl-CoA. Treapta limitantă o reprezintă conversia 3-hidroxi-3 metilglutaril - CoA (HMG-CoA) la acidul mevalonic de către enzima HMG-CoA reductaza, care constituie ținta mecanismelor reglatoare. Colesterolul se găsește în membranele celulare aproape exclusiv sub formă de colesterol liber. Eliminarea se face după transformarea sa în acizi biliari și numai într-o mică proporție sub formă liberă prin bilă. În plasmă și în unele țesuturi (ficat, suprarenale, piele) colesterolul se găsește și sub formă esterificată cu acizii grași. Din totalul colesterolului sangvin 60-80% este esterificat. Enzima care catalizează esterificarea colesterolului în plasmă, lecitin-colesterol-acil-transferaza (LCAT), este sintetizată în ficat. Esterii colesterolului sunt mai puțin solubili în apă decât colesterolul liber.

Hipercolesterolemia în cadrul colestazei se produce printr-un mecanism mai complex: regurgitarea colesterolului biliar în circulație, creșterea sintezei hepatice, scăderea activității plasmatică a LCAT și regurgitarea lecitinei biliare care produce trecerea colesterolului tisular în plasmă. Colesterolemia crește moderat în colestaza acută și foarte mult în icterele obstructive și ciroza biliară primitivă. Valorile de peste 5 ori față de cele normale sunt însoțite de apariția xantoamelor cutanate. În bolile hepatocelulare proporția colesterolului esterificat scade datorită sintezei reduse a LCAT, iar în icterele obstructive datorită creșterii marcante a colesterolului liber. Malnutriția reduce nivelul colesterolului seric, astfel că în obstrucțiile biliare carcinomatoase valorile pot fi normale. În faza de convalescență a hepatitelor acute, în steatozele hepatice și la unii bolnavi cu litiază biliară se produc creșteri ale colesterolemiei. Valori scăzute ale colesterolului apar în cirozele decompensate și în comele hepatice.

*Fosfolipidele.* Sunt sintetizate preponderent în mitocondriile hepatocitelor, fiind constituenți importanți ai membranelor celulare și luând parte la numeroase reacții chimice. Cel mai important fosfolipid plasmatic și membranar este lecitina. În hepatopatiile cronice fosfolipidele cresc mai mult decât colesterolul.

*Trigliceridele.* Rezultă din esterificarea grupărilor hidroxil ale glicerolului cu acizi grași și sunt vehiculate preponderent în chilomicroni. Ele reprezintă surse de energie utilizate în metabolismele hepatice, dar și un mijloc de transport al energiei de la intestin și ficat spre țesuturile periferice. Trigliceridele serice cresc în hepatitele acute și în icterele obstructive, valori scăzute întâlnindu-se în ciroze și în coma hepatică.

*Lipoproteinele.* În afecțiunile hepatocelulare cronice și în icterele obstructive scad valorile alfa- și prebeta-lipoproteinelor și cresc fracțiunile beta. Lipoproteina X, o lipoproteină patologică bogată în colesterol liber și lecitină, cu aspect de discuri bilamelare la microscopul electronic, apare în colesta-ză. În insuficiența hepatică și în hepatita toxică la tetraciclină, încărcarea grasă a ficatului se produce prin reducerea sintezei hepatice a apoproteinelor care determină scăderea eliberării trigliceridelor și stocarea lor în ficat.

*Acizii biliari.* Sunt sintetizați numai în ficat. *Acizii biliari primari* – colic și chenodezo-xicolice – se formează din colesterol. Sinteza este controlată prin feedback negativ de nivelul acizilor biliari reînțorși în ficat prin circuitul enterohepatic. Acizii biliari primari sunt conjugați în ficat cu glicina și taurina (aminoacizi). Prin conjugare se formează *sărurile biliare* care sunt excretate din ficat pe o glicoproteină transportoare prin difuziune facilitată dependentă de potențialul de membrană. Sărurile biliare alcătuiesc *micelii* împreună cu colesterolul și fosfolipidele, asigurând digestia și absorbția lipidelor (monogliceride, acizi grași, colesterol). Acizii biliari activează lipaza pancreatică, inhibă secreția gastrică și sinteza colesterolului în intestin. Sărurile biliare micelare, polare (hidrofile) sunt absorbite din ileonul terminal prin transport activ. Formele neconjugate de acizi biliari se absorb și prin difuziune pasivă în întreg intestinul subțire, ajungând prin sângele venos portal din nou în ficat, unde sunt reconjugati și reexcretați în bilă (circuitul enterohepatic). Zilnic, acest circuit enterohepatic este reluat de 2-15 ori. O mică parte din acizii biliari conjugați neresorbiți ajunge în colon, unde prin dehidroxilare, sub acțiunea florei bacteriene, se formează *acizii biliari secundari*: acidul dezoxicolic și litocolic. Acidul litocolic, insolubil, este eliminat prin fecale aproape integral. Prin epimerizarea acizilor biliari secundari în ficat se formează *acizii biliari terțiari*, îndeosebi acidul ursodezoxicolic (AUDC). Administrarea orală de AUDC interferează absorbția intestinală a acizilor biliari primari. Sărurile biliare cresc excreția biliară a apei, lecitinei, colesterolului și bilirubinei conjugate (colereza). AUDC produce o colereză mai importantă decât acizii biliari primari.

În patogeneza litiazei biliare intervine o perturbare a excreției biliare cu reducerea formării de micelii. Scăderea secreției de acizi biliari tulbură digestia și absorbția lipidelor

și se manifestă prin steatoree. Alterarea metabolismului intra-hepatic al sărurilor biliare apare în colesta-ză. Rezecțiile ileonului terminal întrerup circuitul enterohepatic, determinând creșterea cantității de acizi biliari primari în colon, deconjugarea acestora de către bacterii cu reducerea pool-ului acizilor biliari în organism (mai ales al taurocolaiților, deoarece glicocolaiții se absorb în jejun). Sărurile biliare determină în colon o depleție masivă de apă și electroliți, însoțite de diaree. Concentrația serică de acizi biliari totali reflectă disfuncția celulei hepatice, respectiv echilibrul dintre absorbția intestinală și preluarea în ficat.

În afecțiunile hepatice și biliare nivelul acizilor biliari în ser crește datorită limitării clearance-ului. În hepatitele virale acute și în hepatopatiile cronice acizii biliari reprezintă indicatori de prognosticare mai sensibili decât albumina sau timpul de protrombină, deoarece valorile depind nu numai de afectarea hepatică, ci și de funcția excretorie și de existența șunturilor porto-sistemice. Raportul seric dintre acizii trihidroxilați (acidul colic) și cei dihidroxilați (chenodezoxicolic și dezoxicolic) crește în colesta-ză și scade în insuficiența hepatocelulară, în care principalul acid devine acidul chenodezoxicolic, datorită reducerii activității 12-alfa-hidroxilazei hepatocitare.

În afecțiunile hepatice colestatice (ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă, hepatite și ciroze colestatice), acidul urodesoxicolic (AUDC) administrat p.o. are un efect nu numai de combatere a colesta-zei, dar și de hepatocitoprotecție (ameliorarea citolizei) prin înlocuirea acizilor biliari primari toxici în pool-ul acizilor biliari circulanți. AUDC are și un rol imunodepresiv prin reducerea expresării antigenilor sistemului I major de histocompatibilitate, proprietate care extinde utilizarea acestuia în asociere cu interferonul în hepatitele virale. Determinarea concentrației serice a colesterolului esterificat, a lipoproteinelor, LCAT și a lipoproteinei X nu se face de rutină, deoarece aceste teste sunt nespecifice și nu au o valoare diagnostică deosebită. Dozarea radio-imunologică a acidului colic conjugat în sânge ar putea fi un test screening foarte bun pentru diagnosticul bolilor cronice hepatice.

*Tulburări ale metabolismului glucidelor.* Ficatul ocupă o poziție-cheie în sinteza, transformarea și catabolismul hidraților de carbon. Glucidele sunt depozitate în hepatocite în formă de glicogen, care furnizează o parte din energia necesară proceselor metabolice. În bolile de ficat apar tulburări ale glicoreglării: reducerea progresivă a asimilării glucozei și scăderea sintezei de glicogen, hipersecreția compensatorie de insulină cu epuizarea progresivă a sintezei pancreatice și rezistența relativă la insulină la bolnavii cu ciroză hepatică, deficit de glicogenoliză (răspuns tardiv la glucacon și

noradrenalină). Explorarea participării ficatului în metabolismul glucidic se face prin *testul toleranței la galactoză*, care reflectă funcția hepatocelulară, rezultatele fiind independente de secreția de insulină. Se administrează p.o. 40 g de galactoză a jeun și se măsoară cantitatea eliminată prin urină în 24 de ore (proba Bauer), care în mod normal nu depășește 2 g. Acest indice este crescut în afecțiunile cronice ale ficatului. Determinarea galactozei poate fi făcută și în sânge, după administrare i.v., prin calcularea fracției de substracție (timpul de înjumătățire) a galactozei eliminate extrahepatic timp de 2 ore. În necroza hepatică acută fulminantă și în afecțiunile cronice ale ficatului poate apărea hipoglicemia.

La pacienții cu ciroză hepatică a jeun energia furnizată de glucide scade mult (2% față de 38% la martori) și crește cantitatea rezultată din lipide (86% față de 46%), posibil prin reducerea eliberării glucozei hepatice sau prin scăderea rezervei de glicogen din ficat. După, însă, se utilizează imediat glucidele alimentare, datorită capacității reduse de a le stoca în ficat și apoi se mobilizează energia din trigliceride. Testele de *toleranță la glucoză p.o. și i.v.* sunt modificate în ciroza hepatică prin diminuarea capacității ficatului de a regla homeostazia glucidică.

*Tulburări ale metabolismului pigmentilor biliari. Bilirubina.* Icterul reprezintă expresia clinică a tulburărilor metabolismului bilirubinei, metabolism care poate fi afectat la orice nivel: de la catabolismul hemului cu creșterea în ser a bilirubinei neconjugate (icter prehepatic) la conjugarea și stocarea în hepatocit cu creșterea bilirubinei conjugate, dar și neconjugate (icter hepatocelular) sau excreția în căile biliare cu hiperbilirubinemie preponderent conjugată (icter posthepatic, obstructiv, colestatic).

Hiperbilirubinemiile predominant neconjugate apar în sindroamele hemolitice însoțite de splenomegalie, reticulocitoză, pozitivarea testului Coombs și în icterele congenitale constituționale (hepatozele congenitale Gilbert, Crigler-Najjar).

Hiperbilirubinemiile hepatocelulare se întâlnesc în hepatitele acute, cronice și în cirozele hepatice, indiferent de etiologie. În hepatitele acute virale, pigmentul bilirubinic apare și în urină înaintea creșterii urobilinogenului în faza preicterică. În hepatitele acute icterigene vindecarea este precedată de scăderea nivelului bilirubinei, urmată de cea a enzimelor hepatice. Creșterea bilirubinei reprezintă un indicator tardiv în hepatitele cronice și în cirozele hepatice decompensate. O creștere rapidă a bilirubinei în bolile hepatice cronice trebuie privită în contextul unei boli asociate, îndeosebi în septicemie sau în carcinom hepatocelular.

Hiperbilirubinemiile predominant conjugate apar în icterele disenzimatic (hepatozele congenitale Dubin-Johnson,

Rotor) și în sindroamele de colestază din hepatitele acute, cronice sau cirozele hepatice de etiologie virală, alcoolice, medicamentoase, atrezii ale căilor biliare, din ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, obstrucții ale căilor biliare extrahepatice prin litiază, tumori, helmintiaze. În colestază, în care fluxul biliar poate fi afectat la orice nivel de la membrana hepatocitară până la secretarea în duoden, se rețin în ser toate substanțele excretate în mod normal prin bilă (bilirubina conjugată, acizi biliari, colesterol, enzime de colestază), scaunele sunt acolice, colorația închisă a urinei este dată de excesul de bilirubină, clinic apare pruritul și icterul progresiv.

Urobilinogenul (UBG-ul) urinar apare în afecțiunile hepatice în paralel cu hiperbilirubinemia. În obstrucțiile complete ale canalelor biliare, în care bilirubina nu ajunge în intestin, ca și în bolile hepatice severe, în care nu se mai produce conjugarea bilirubinei, urobilinogenul urinar poate lipsi. UBG-ul urinar are o valoare predictivă redusă pentru afecțiunile ficatului, deoarece are o proporție mare de rezultate fals-negative.

Pentru investigarea *capacității de epurare a ficatului* se utilizează diferite tipuri de coloranți: bromsulfontaleina (BSP), roz-bengal, verde de indocianină. Testul cu BSP explorează capacitatea de conjugare, stocare și funcția excretorie a hepatocitelor, având un circuit metabolic analog bilirubinei. Colorantul injectat i.v. este transportat de albumină, preluat la polul sinusoidal al hepatocitului, conjugat reversibil mai ales cu glutanionul și eliminat prin bilă, de unde este parțial resorbit în intestin. Excreția colorantului este influențată și de factori extrahepatice (transport plasmatic, debit circulator) sau medicamente care inhibă preluarea, conjugarea sau secreția BSP. Se injectează i.v. 5 mg BSP/kg corp și se recoltează probe de sânge înaintea injectării la 2 min. și la 45 min. după, exprimându-se procentual densitatea optică la 45 min. față de cea considerată maximă la 2 min. Valoarea normală la 45 min. este de 5-8%. Capacitatea hepatocitului de a elimina BSP este condiționată de eficiența de epurare a celulei hepatice, de permeabilitatea căilor biliare și de debitul sangvin hepatic. În bolile hepatobiliare colorantul este preluat în alte țesuturi cu capacitate mai redusă de fixare și conjugare decât ficatul, îndeosebi în rinichi. Se poate determina și clearance-ul BSP după injectare i.v. cu urmărirea curbei de dispariție a colorantului din plasmă. Testul cu BSP urmărit secvențial la 45-120-160 min. este modificat în icterele constituționale (hepatozele congenitale Dubin-Johnson și Rotor), în care fracțiunile conjugate redifuzează în circulație datorită capacității reduse a ficatului de secreție și stocaj. Eliminarea biliară a BSP, îndeosebi forma conjugată, este redusă în hepatita cronică, ciroza hepatică și hepatita acută virală. În icterele obstructive

eliminarea biliară este diminuată, fracțiunile eliminate ale bilirubinei fiind aproape exclusiv cele conjugate.

Testul cu verde de indocianină investighează specific procesul de traversare hepatică, deoarece colorantul se leagă rapid și durabil de transportorul albuminic, nu se fixează și în alte țesuturi, este eliminat exclusiv prin ficat, nu refluează în sinusoida după preluarea hepatică, se excretă fără a fi metabolizat și nu se resoarbe din intestin. Se injectează i.v. 0,5 mg/kg corp, se recoltează și se calculează clearance-ul la fel ca pentru BSP. Se utilizează pentru studiul fluxului sanguin hepatic.

Testul cu Rose-Bengal măsoară radioactivitatea după injectarea i.v. a colorantului marcat cu  $^{131}\text{I}$  cu ajutorul unei camere de scintilație. Se efectuează concomitent scintigrafia hepatică și biliară. Captarea și eliminarea colorantului sunt modificate în hepatite cronice, ciroze, ictere constituționale și obstrucții biliare.

**Antigenele și anticorpii virali.** Determinarea acestora este indispensabilă pentru diagnosticul etiologic al hepatitelor virale, pentru aprecierea evoluției, vindecării, stării de portaj sau a cronicizării și pentru indicațiile și monitorizarea terapiei antivirale. Dacă pentru infecția cu virus hepatitic B (VHB) persistența AgHBs în ser indică starea de purtător, evidențierea AgHBe și mai ales a ADN-ului VHB se corelează cu replicarea virală activă. Pentru virusul hepatitei D (VHD) detectarea în ser a IgM anti-VHD și a ARN-ului VHD au semnificația infecției active acute sau cronice. În hepatita virală C, replicarea activă a virusului este atestată de prezența anticorpilor anti-VHC și a ARN-ului VHC în ser. Determinarea antigenilor HBs, HBe, a anticorpilor anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, pentru virusul hepatitic B, a anticorpilor anti-VHD, anti-VHC se face prin metode ELISA (imunoabsorbție enzimatică) și RIBA (radioimunodozare). Reacția ADN polimerazei de lanț (PCR) pentru ADN-VHB, ARN-VHD și ARN-VHC este cea mai sensibilă metodă de determinare a replicării virale.

**Autoanticorpi specifici antihepatici.** Deși pentru ficat nu există anticorpi specifici care să se determine de rutină, anumiți autoanticorpi (determinați prin histoimunofluorescență) apar în mod caracteristic în unele hepatopatii cronice cu ar fi AAN – anticorpi antinucleari, SMA – anticorpi antimușchi neted, AMA – anticorpi antimitocondriali, LMA – anticorpi antificat (hepatocitari). Astfel, 95% dintre bolnavii cu ciroză biliară primitivă au anticorpi antimitocondriali. Anticorpii antinucleari apar în peste 80% dintre hepatitele cronice autoimune, titrul lor corelându-se cu creșterea gamaglobulinelor. Anticorpii antimușchi neted apar în 70% dintre hepatitele autoimune, dar și în colangita și ciroza biliară primitivă, și la titruri joase în hepatitele acute virale A, B sau mononucleoza infecțioasă. Anticorpii antimicrozomi hepatici și renali (LKM) sunt caracteristici tipului II de hepatite autoimune,

iar cei anti-antigen hepatic solubil (SLA) – tipului III. Deși rolul lor patogenetic nu este dovedit, acești autoanticorpi reprezintă markeri serologici indispensabili pentru diagnostic. *Crioglobulinele serice* sunt prezente în HVC cronică și hepatita autoimună.

**Alte investigații.** Hepatitele cronice determină și modificări generale *hematologice*. Creșterea rezistenței la fluxul sanguin în cazurile evoluției unei hepatite cronice spre ciroză hepatică poate duce la devierea fluxului sanguin către splină. Se produce astfel splenomegalie și hipersplenism. Cea mai frecventă manifestare a hipersplenismului o reprezintă trombocitopenia. Bolnavii cu ciroză hepatică au frecvent trombocitele scăzute sub  $100\ 000/\text{mm}^3$  și uneori chiar sub  $50\ 000/\text{mm}^3$ . Trombocitopenia trebuie luată în considerare dacă se anticipează un tratament cu remedii antivirale cum ar fi interferonul, deoarece unul dintre efectele secundare ale acestuia poate fi scăderea trombocitelor, mai ales la bolnavii cu hipersplenism.

**Metode alternative de determinare a fibrozei hepatice:** a) instrumentale – sonografia ficatului, RMN, elastometrie FibroScan; b) complexe clinico-biochimice: FibroTest, ActiTest, indexul Fornex, ARPI; c) markerii serologici ai fibrozei: enzimele de sinteză – lizil, prolilhidroxilaza, acidul hiarulonic, collagen tip IV și VI; promotorii collagenului – propeptida III aminoterminală de procologen, propeptida carboxiterminală a collagenului tip I, propeptida collagenului tip IV; enzimele de degradare tisulară – laminina, metalproteinaza de matrice și inhibitorul tisular metalproteinaza.

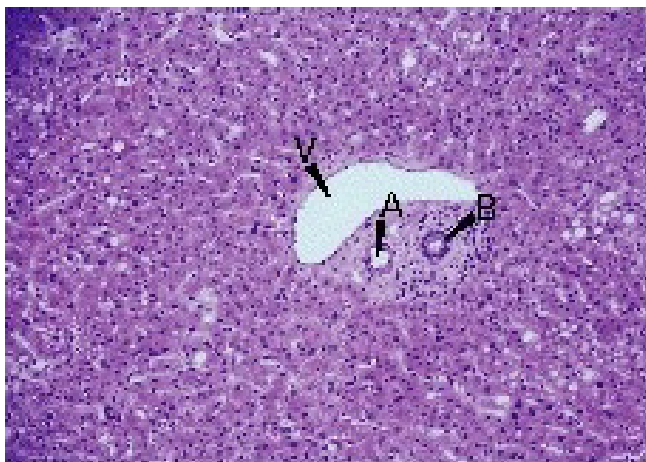
*FibroTest/FibroMax* sunt teste biochimice pentru aprecierea gradului de fibroză. Suplimentar, FibroTest-ul permite evaluarea nu numai a fibrozei, dar și a activității inflamatorii în ficat, iar testul FibroMax (cuprinde FibroTest) – și stabilirea gradului steatozei hepatice. Markerii incluși în calcul sunt: ALT (TGP), AST (TGO), gama-GT, bilirubina totală, alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A1, colesterolul, trigliceridele, glucoza, vârsta, sexul, greutatea, înălțimea. FibroTest are un rezultat fiabil în 95-99% din cazuri, însă este considerat nevalid pentru copiii cu vârsta sub 2 ani.

**Examinările instrumentale.** Examinări de prima linie sunt considerate *ecografia abdominală standard și puncția biopică hepatică*. *Ecografia abdominală standard* este o metodă simplă neinvazivă și puțin costisitoare, permite aprecierea localizării ficatului și a dimensiunilor lui, modificărilor de ecogenitate (caracter difuz sau în focar, omogenitate), prezența formațiunilor hepatice (tumori, adenoame, chisturi), determinarea diametrului venei porte și lienale, structura anatomică și diametrul căii biliare principale (CBP) intrahepatice, vizualizarea căilor biliare extrahepatice și a veziculei biliare.

Permite diagnosticul diferențial al hepatitei cronice cu ciroza hepatică și cu procesele de volum.

*Ecografia Doppler portal* este o metodă neinvazivă și utilă la copii, permite aprecierea vitezei de circulație a fluxului sangvin în vasele portale și caracterul fluxului portal (centrifug sau centripet) în scopul determinării hipertensiunii portale.

*Puncția bioptică hepatică* este o metodă invazivă, care se efectuează prin metoda oarbă sau ecoghidată cu acul Menghini în cazurile necesare de a confirma diagnosticul de hepatită cronică sau în colestază de cauză necunoscută (figura 45). Biopsia hepatică și examinarea morfo-histologică a țesutului prelevat permite determinarea indicelui de activitate histologică (IAH) a procesului necro-inflamator, a stadiului bolii, gradului de fibroză și steatoză hepatică, iar în unele cazuri – monitorizarea dinamicii procesului inflamator cronic sub acțiunea tratamentului. Este metoda de confirmare definitivă a diagnosticului de hemocromatoză, maladia Wilson, fiind utilizate metode speciale de colorație a țesutului hepatic prelevat. La copiii mici biopsia hepatică poate fi efectuată cu anestezie generală, iar la cei de vârstă mai mare – cu anestezie locală. Efectuarea biopsiei hepatice la copii are unele dificultăți, deoarece deseori este refuzată de părinți, aceștia preferând alte metode alternative mai puțin invazive.



**Fig. 45.** Țesut hepatic cu structură și arhitectonică normală. În mijloc – un spațiu portal și triada portală vasculară:

A – arteriola, V – venula, B – canaliculul biliar

(White Night of Hepatology 2010, an endorsed conference [www.elsevier.ru/WNH](http://www.elsevier.ru/WNH))

*Elastografia hepatică* se efectuează cu aparatul FibroScan patentat de Echosens, Franța și determină duritatea ficatului prin elastometrie impulsională, viteza ei fiind monitorizată cu ajutorul unui fascicul de ultrasunete. Rezultatul în kilopascali se corelează foarte bine cu gradul fibrozei, mai ales pentru

gradele avansate de fibroză (pentru F3, F4 o corelație cu PBH de 95%). Metoda are avantajul de a fi complet neinvazivă, obiectivă (variabilitatea interobservator minimă), reproducibilă, rapidă. Este mult mai ușor de a fi acceptată decât PBH la monitorizarea evoluției unei boli hepatice cronice. Nu dă detalii histologice sau citologice. Unele studii arată valoarea predictivă bună a acestei metode (tabelul 34).

*Elastografia în timp real – ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)*. Noua tehnologie ARFI presupune excitarea mecanică a țesuturilor folosind pulsuri acustice de scurtă durată (*push pulses*) la nivelul unei regiuni anatomice examinate, producând unde de deformare ce se propagă prin aceasta perpendicular pe direcția de propagare a pulsului acustic. Simultan sunt generate unde de intensitate mai joasă (1:100) – unde de detecție. Momentul interacțiunii între undele de deformare și undele de detecție marchează durata de timp scursă între generarea undelor de deformare și propagarea lor prin întreaga zonă de interes. Se determină astfel viteza de propagare a unei de deformare prin țesut (m/s). În general, viteza de propagare este direct proporțională cu duritatea mediului prin care se propagă. Astfel, viteza de propagare este o caracteristică intrinsecă și reproducibilă a țesutului respectiv.

**Tabelul 34. Valorile de referință ale fibrozei hepatice și semnificația lor diagnostică**

(White Night of Hepatology 2010, an endorsed conference [www.elsevier.ru/WNH](http://www.elsevier.ru/WNH))

Stadiul fibrozei (după scara Metavir)	Indicele de elasticitate, în kPa	Semnificația diagnostică, %
F0	1,5-5,8	88,6
F1	5,9-7,2	87,2
F2	7,3-9,5	93,2%
F3	9,6-12,5	90,9
F4	>12,5	95,5

Prin această metodă se poate aprecia elasticitatea mai multor tipuri de țesuturi, în cazul nostru, investigația se adresează țesutului hepatic. Tehnica introdusă de Siemens se numește determinarea cantitativă a țesuturilor senzoriale virtuale („Virtual Touch Tissue Quantification”). Transductorul este plasat în spațiul intercostal, în același loc utilizat pentru măsurarea prin Fibroscan, pe linia medio-axilară dreaptă, la intersecția cu linia ce trece prin apendicele xifoid. Măsurătoarea se face la 25-45 mm sub piele, evitând astfel capsula și regiunea subcapsulară ce au de obicei un conținut

sporit de țesut fibros. Metoda are avantajul de a putea fi aplicată și unora dintre pacienții la care metodele deja consacrate nu se pot aplica sau au contraindicații sau interferențe.

*Tomografia computerizată (TC)* este o metodă de mare utilitate, avantajoasă, neinvazivă, cu iradiere radiologică. Rezultatele TC reprezintă imagini stratificate în dimensiuni 3D ale ficatului și permit studierea organului în diferite secțiuni, cu diagnosticarea formațiunilor mici cu diametru de 1 cm și altor maladii ale ficatului în focar. TC evidențiază dilatarea intra- și extrahepatică a tractului biliar, prezența formațiunilor intrahepatice sau a celor biliare, pancreatice, a adenopatiilor în hil.

*Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN)* a ficatului permite determinarea maladiilor în focar (tumori, chisturi, adenome), steatozei hepatice. RMN în regim de colangiografie permite vizualizarea vaselor hepatice și a arborelui biliar.

*Scintigrafia hepatică (SH)* este o metodă de diagnostic cu utilizarea izotopilor radioactivi. SH furnizează date cu valoare morfofuncțională, evidențiază prezența hepatomegaliei, omogenitatea captării izotopului de către țesutul hepatic, prezența captării izotopului de către splenă și permite diferențierea de hemangioamele hepatice, ciroză. Scorul scintigrafic se realizează prin diferența captării între lobul hepatic drept față de lobul stâng și prezența captării splenice. SH este utilizată mai rar decât metodele descrise anterior, deoarece are o valoare diagnostică sub nivelul acestora.

*Colangiopancreatografia retrogradă* pe cale endoscopică este o procedură invazivă, dar de ales în diagnosticul papilo-oddiitelor stenozante, ampuloamelor Vateriene, litiazei coledociene, stenozele coledociene benigne și maligne, al chisturilor hidatice etc. Are valoare majoră în diferențierea hepatitelor colestatice de icterele obstructive, în sindroamele cu icter și prurit persistent, în care probele biologice sunt neconcludente.

*Colangiografia percutană transhepatică* constituie o metodă invazivă eficientă de diagnostic în icterele obstructive intense și persistente, când este imposibilă contrastarea arborelui biliar prin endoscop. Metoda oferă o acuratețe în vizualizarea întregului arbore biliar. Indică sediul și natura obstacolului, gradul de dilatare a căilor biliare. Are valoare orientativă în selectarea procedurilor chirurgicale în obstrucțiile biliare.

*Esofago-gastro-duodenoscopia* obiectivează mucoasa gastro-duodenală, prezența varicelor esofagiene, eroziunilor, ulcerelor gastrice sau bulbare, tumorilor regiunii ampulei Vater. Se completează de obicei și cu biopsia endoscopică.

*Splenoportografia* pe cale clasică, prin punționarea splinei este o metodă invazivă și are valoare în diagnosticarea hipertensiunii portale, a blocurilor hepatice, tumorilor

pancreatice, a cirozei hepatice și a cancerelor ficatului; are însă indicații restrânse la copii și în icterul obstructiv.

*Arteriografia selectivă* rămâne o investigație de excepție în diagnosticul tumorilor hepatice și pancreatice.

*Laparoscopia* este uneori necesară pentru confirmarea diagnosticului clinic și de laborator, pentru diferențierea obstrucției extrahepatice de colestaza intrahepatică.

Simptomatologia hepatitelor virale B, C sau D cronice la copii este polimorfă, nespecifică unei sau altei forme etiologice și prezintă dificultăți de diagnosticare pentru medicii de familie și pediatri. Semnele clinico-paraclinice generale în hepatitele virale B, C, D sunt asemănătoare celor din hepatitele cronice de diferită etiologie, cu unele particularități evolutive și pot fi divizate în clinice și paraclinice.

**Manifestări clinice și paraclinice.** Manifestările clinice generale în hepatitele virale B, C, D cronice cel mai frecvent întâlnite la copii sunt: **sindromul asteno-vegetativ** (astenie, insomnie, fatigabilitate, iritabilitate), unul important și cel mai frecvent întâlnit la copii, **sindromul dispeptic** (inapetență, intoleranță alimentară, grețuri, diaree), **sindromul algic în hipocondrul drept** (pre-, postprandial, la efort fizic), **sindromul de colestază** (icter, prurit, xantoame, xantelasme, urine brune), **sindromul hepato- sau și splenomegalie**, **sindromul hemoragic** (epistaxis, echimoze cutanate și în mucoase, tulburări ale ciclului menstrual la adolescente), **manifestările extrahepatice** (subfebrilitate, tiroidite, poliserozită, limfadenopatie, glomerulonefrită difuză, anemie, steluțe vasculare, vasculite, crioglobulinemie, eritem palmar, ginecomastie, retard fizic secundar, artralgi reactive, manifestări cutanate).

**Sindroamele paraclinice și semnele generale** caracteristice hepatitelor virale B, C, D cronice: **sindromul citolitic** (majorarea ALT, AST, LDH<sub>4</sub> și LDH<sub>5</sub>, Fe seric, sorbitoldehidrogenazei); **sindromul colestatic** (majorarea Bi totale pe seama fracției directe, FA, S-nucleotidazei, gama-GT, colestero-lului, acizilor biliari, beta-lipoproteidelor, trigliceridelor, fosfolipidelor); **sindromul imuno-inflamator**: prezența leucocitozei, sporirea nesegmentatelor, limfocitozei, sporirea VSH, a acizilor sialici pozitivi, majorarea gama-globulinelor și a probei cu timol, haptoglobinei, lizocimului, complementului C3, majorarea imunoglobulinelor serice IgA, IgM, IgG, prezența auto-anticorpilor antihepatici anti-LKM, anti-ANA, anti-SLM, anti-LC; **sindromul insuficienței hepatocelulare (hepatopriv)**: prezența hipoproteinemiei, hipoalbuminemiei, diminuarea factorilor de coagulare – a indicelui de protrombină (IP), a fibrinogenului, creșterea timpului trombinic, diminuarea ceruloplasminei serice; **sindromul dishormonal**: toleranță la glucoză, creșterii peptidului C, a hormonului corticotrop ACTH, a hormonilor tiroidieni TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, a cortizolului; **sindromul de șuntare porto-cavă**: hiperamoniemie,

sporire serică a aminoacizilor – triptofan, tirozină, metionină, fenilalanină.

Diagnosticul de laborator imuno-serologic al hepatitelor virale B, C, D în ultimii 30 de ani este influențat de tehnicile avansate ale biologiei moleculare bazate pe amplificarea genică prin metode PCR și determinarea directă a ADN VHB și progreselor celor instrumentale obiective. Confirmarea etiologiei hepatitei virale prevede efectuarea unei serii de marcheri serologici pentru VHB, VHC și VHD, precum și a celor de alternativă cum ar fi VHA, TTV, VHE, CMV, HIV, VEB, enterovirusuri, hepatitele medicamentoase sau alte comorbidități.

Pentru confirmarea HVBC este importantă efectuarea marcherilor specifici VHB cum ar fi AgHBs, anti-HBs, AgHBe și anti-HBe, anti-HBcor IgM și IgG, genotipul VHB și cuantificarea ADN VHB semicantitativ și cantitativ. Marcherii specifici pentru HVCC sunt: anti-HCV IgM negativi și IgG pozitivi, ARN VHC semicantitativ și cantitativ, genotipul VHC (1, 1a, 1b, 2, 3a, 4, 5, 6). Testele serologice utilizate la ora actuală au sensibilitate de 99%. ARN VHC este necesar de a fi examinat nu numai pentru susținerea diagnosticului de hepatită acută sau cronică, dar și pentru determinarea unei evoluții benigne (cu vindecarea fostei infecții cu VHC) sau a diagnosticului timpuriu al infecției acute cu VHC. ARN VHC poate fi detectabil peste câteva zile după contractarea infecției cu VHC. Determinarea nivelului viremiei VHC și a genotipului VHC este necesară pentru evaluarea prognosticului terapiei și a bolii. Nivelul ARN VHC cantitativ se determină la intervale regulate pe toată perioada tratamentului antiviral și la 24 de săptămâni de la finisarea acestuia, în scopul aprecierii răspunsului așteptat la tratamentul antiviral. Testele calitative ale ARN VHC au o sensibilitate înaltă și sunt indicate pentru confirmarea primară a diagnosticului de hepatită virală C, aprecierea răspunsului așteptat și screeningul infecției în cazul transfuziilor de sânge sau al transplantului de organe și țesuturi. Testele cantitative ale ARN VHC în plasmă cuantifică (copii/ml sau u.i./ml) nivelul viremiei și capacității de reproducere a VHC, cele mai sensibile fiind tehnicile PCR Real Time, ce pot detecta niveluri de viremie cuprinsă între 10-50 u.i./ml.

Hepatita virală Delta cronică (HVDC) la copii poate fi determinată prin prezența anticorpilor anti-VHD IgM și IgG, a ARN VHD semicantitativ și cantitativ, a genotipului VHD la pacienții infectați cronic cu VHB și AgHBs+ (sau negativ). Un rezultat pozitiv pentru anti-VHD IgG nu indică neapărat prezența unei hepatite virale D cronice active, deoarece aceștia pot persista ani de zile după ce infecția cu VHD s-a rezolvat, cu toate că AgHBs și ARN VHD pot fi negativi. Confirmarea HVCD în fază de replicare virală activă

a VHD se realizează prin determinarea prezenței în sânge a ARN VHD, urmată de evaluarea leziunilor necro-inflamatorii și fibrotice în ficat și stabilirea indicațiilor pentru tratamentul antiviral. Este important de menționat că până în prezent nu a fost demonstrată importanța directă a încărcăturii virale VHD în evoluția hepatitei cronice, aceasta fiind necesară doar în cazul stabilirii tratamentului antiviral. Din cauza variabilității genomului VHD și lipsei standardizării metodelor de detecție a ARN VHD, există posibilitatea apariției de rezultate fals-negative sau sub limita lor de detecție. În cazurile pacienților cu valori fluctuante de ARN VHD este necesară repetarea testului molecular și a anticorpilor anti-VHD IgM. Determinarea genotipului VHD este o procedură costisitoare și poate fi efectuată doar în laboratoare specializate dotate cu tehnici contemporane, pentru a exclude riscul evoluției maladiei spre forme grave. Conform criteriilor virusologice, HVCC și HVDC pot evolua în faze de replicare virală VHC (ARN VHC+) sau VHD (ARN VHD +) sau fază nereplicativă cu ARN VHC sau ARN VHD negativ.

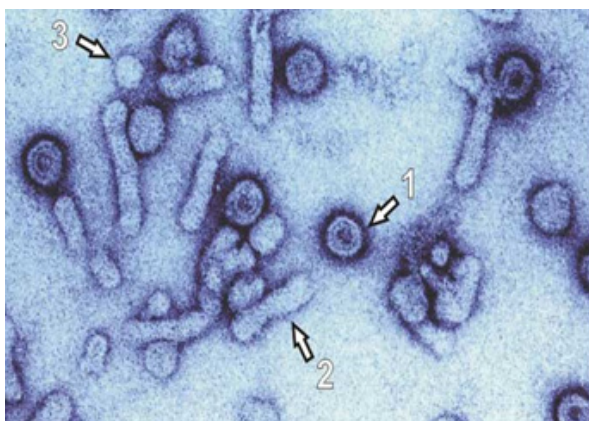
Deseori în practica cotidiană de ambulator medicul trebuie să stabilească un diagnostic preventiv, să determine necesitatea spitalizării pacientului, algoritmul de diagnostic și de tratament adecvat. Pentru definirea corectă a diagnosticului de hepatită cronică la copii este necesar de a utiliza o clasificare completă și terminologie utilă, cu definirea etiologiei, formei clinice, a gradului de activitate biochimică și histologică, a stadiului maladiei și a criteriilor evolutive, care permit luarea deciziilor de diagnostic, terapeutice și de prognostic. Din punct de vedere conceptual, terminologia și clasificarea hepatitelor virale cronice la copii au pornit de la cele la adulți, aceasta fiind actualizată pe parcursul anilor, concomitent cu progresele tehnologiilor de diagnostic și curative, recomandările Consensurilor de specialitate a ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) și EASL (European Association the Study of the Liver). Caracteristicile comune pato-fiziologice în infecțiile virale cronice cu VHB, VHC, și VHD permit clasificarea hepatitelor virale în dependență de forma lor clinică. Rolul principal în cronicizarea hepatitelor acute virale B, C, D aparține formelor anicterice, subclinice și inaparente, care frecvent au o evoluție trenantă și progresivă. Drept factori predispozanți în formarea hepatitelor virale cronice la adolescenți sunt alcoolismul timpuriu, narcomania, abuzul medicamentos, carențele alimentare, deficiențele imune preexistente infectării cu VHB, VHC sau VHD, precum și maladiile cronice asociate. La copiii de vârstă fragedă un rol important în instalarea hepatitei cronice are existența infecției virale B, C, D acute sau cronice active maternale, cu risc major de infectare perinatală.



## HEPATITA VIRALĂ CRONICĂ B LA COPII

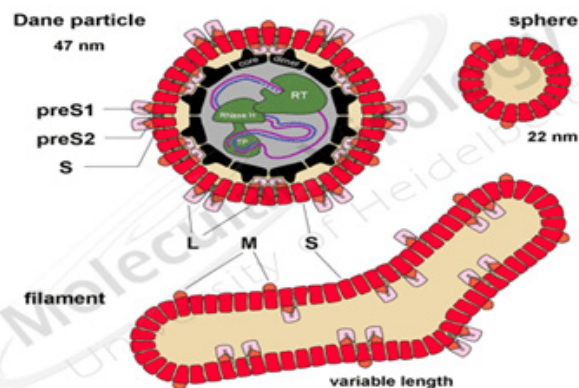
### Hepatita virală cronică B (HVCB) fără agent Delta.

Virusul hepatitei B (VHB) este unul hepatotrop, aparține familiei Hepadnaviridae (figura 46). Genomul lui constă din ADN dublu catenar, cu diametru de 42 nm, este format

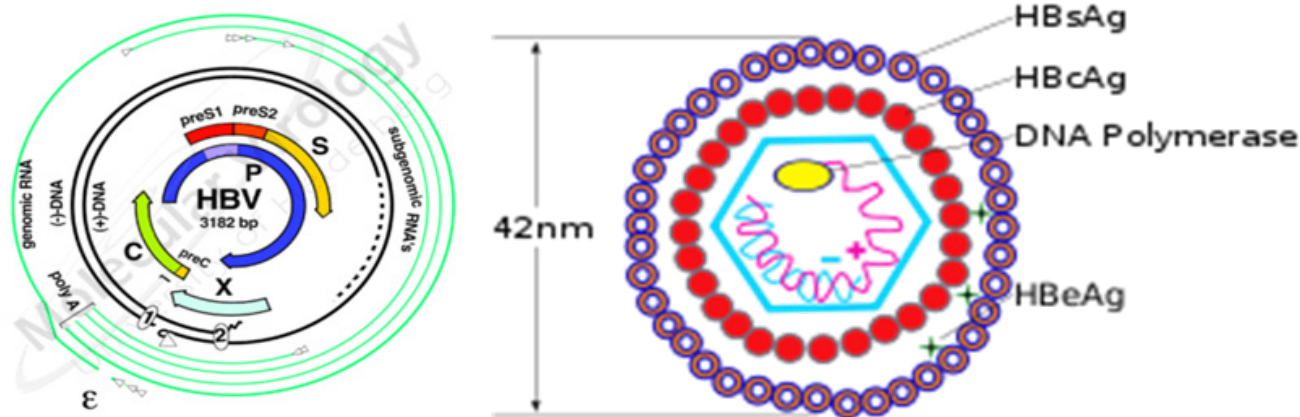


dintr-un înveliș extern (anvelopă) și o componentă centrală (nucleocapsidă sau core). Genomul VHB prezintă o moleculă inelară de ADN, compusă din 3200 de nucleotide (figura 47).

VHB conține o ADN-polimerază și 4 antigene: AgHBs (de suprafață), AgHBe (de infecțiozitate), AgHBcor (cor), AgHBx (rolul acestui antigen încă nu este studiat).



**Fig. 46.** Structura VHB la microscopia electronică (A) și cea schematică (B): A (pe stânga) – particula sferică Dane infecțioasă (1), filamente (2) și particule sferice mici (3) neinfecțioase; B (pe dreapta): cele trei tipuri de particule și 3 proteine structurale (largă L – „large”, mijlocie M – „middle”, mică S – „small”), proteina core, polimeraza și ADN-polimeraza dublu catenară (sursă: H.W. Zentgraf, Heidelberg, [www.molecular-virology.uni-hd.de](http://www.molecular-virology.uni-hd.de)).



**Fig. 47.** Structura genomică și cele 4 gene: S, C, P, X (A) și antigenică (B) a VHB (marcherii virali): antigenul de suprafață AgHBs, AgHBc din nucleocapsid, AgHBe component al nucleocapsidului, ADN polimeraza (imagine: [www.molecular-virology.uni-hd.de](http://www.molecular-virology.uni-hd.de), 2015; [www.microbio.ucoz.com](http://www.microbio.ucoz.com), 2010).

AgHBs este un complex proteic imunogen și foarte eterogen, inductor al sintezei anti-HBs, cu 5 determinante:

- „a” – specifică de grup și comună pentru toate tipurile de AgHBs;
- „d/y” specifice aminoacidului în poziția 122;
- „r/w” specifice poziției 160 de arginină sau lizină – două perechi de determinante care au rol de alele;

– subtipul „w” include subvariantele w1, w2, w3, w4; „q”, „x”, „g”.

Combi-nația determinantelor poate fi în 4 subtipuri cunoscu-te: „adw”, „ayw”, „adr”, „ayr”, acestea având un rol im-portant epidemiologic prin apariția mutațiilor de înveliș. Modificările nucleotidice sunt capabile să producă variații ale determinantelor antigenice, iar neutralizarea prin anti-corpi specifi-ci să nu fie realizată. Anticorpii care recunosc

determinanta „a” fac parte din componentul de bază al sintezei anti-HBs după rezolvarea infecției cu VHB prin însănătoșire sau după imunizarea anti-HVB. Astfel, în unele cazuri, la copiii vaccinați anti-HVB cu vaccin de generația I (derivat plasmatic) în Italia au fost decelați AgHBs, anti-HBs și ADN VHB pozitivi, fapt ce demonstrează prezența unor variante mutante în lipsa neutralizării prin anticorpi anti-HBs la cei vaccinați. Aceasta explică eșecul vaccinării anti-HVB la un grup mic de vaccinați și apariția hepatitelor cu AgHBs negativ.

Fiecare antigen al VHB are rolul său determinant. Antigenul AgHBc nu poate fi detectat în plasmă în stare liberă, ci numai în nucleul și citoplasma hepatocitelor după 10 zile de la infectare. În sângele pacienților pot fi decelați anticorpii anti-HBc de clasă IgM sau IgG, care au valoare de diagnostic. AgHBe este un antigen solubil asociat nucleocapsidei; poate fi determinat în sânge, este un indicator important al replicării virale începând cu perioada de incubație, după apariția AgHBs, și dispare peste 2-4 săptămâni, înaintea suprimării AgHBs. Persistența îndelungată a AgHBs este un indicator nefavorabil al replicării continue și al cronicizării procesului infecțios. AgHBe asociat nucleocapsidei este prezent în ser în perioada de incubație și este prezentat de două tipuri de epitropi: AgHBe1, expus la suprafața capsidei, și AgHB2, situat în centrul nucleocapsidei. Anticorpii față de AgHBe1 reacționează numai cu proteina asamblată, iar anticorpii față de AgHBe2 recunosc proteina numai după distrugerea centrului viral. Prezența AgHBe în ser semnifică replicarea activă a VHB. ADN viral este decelat în sângele pacienților odată cu antigenele VHB, iar prezența lui indică persistența replicării VHB.

Sunt cunoscute 8 genotipuri ale VHB (A, B, C, D, E, F, G, H) care pot fi diferențiate pe baza secvenței de ADN, cu distribuție geografică distinctă, expresie clinică și proprietăți de replicare diferită. *Genotipul A* (subtipurile adw 2, ayw 1) este frecvent întâlnit în America de Nord, Europa de Nord-Vest; *genotipul B* (subtipul adw2, adw3, ayw1) și *genotipul C* (subtipurile adw2, adw3, ayw3, adr și ayr) predomină în Asia de Est; *genotipul D* (subtipurile adw3, ayw2, 3, 4) – în țările Bazinului Mediteranean și în Orientul Mijlociu; *genotipul E* (subtipul ayw4) – în Africa de Vest; *genotipul F* (subtipurile adw4, ayw4) și *genotipul H* (subtipul adw4) – în America Centrală și de Sud; *genotipul G* (subtipul adw2) predomină în SUA și Europa.

Distribuția geografică a infecției cu VHB este neuniformă, deosebindu-se următoarele zone: a) de endemie redusă (0,1-2%): SUA, Europa de Nord și de Vest, Australia, Noua Zeelandă; b) endemie medie (2-7%): Bazinul Mării Mediterane, Europa de Est, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, Japonia, America de Sud; c) endemie înaltă (8-15%): China,

insulele Oceanului Pacific, Asia de Sud-Est, Africa Sud-Sahariană, Republica Moldova.

VHB AgHBe-negativ (*pre-core mutant*) este comun pentru genotipurile B, C, D și poate determina răspunsul la tratament antiviral. 20% dintre cei cu infecția cronică cu VHB în plan global sunt infectați cu VHD. Realizarea în practică a 4 Programe Naționale de combatere a hepatitelor virale, începând cu a. 1995, prin vaccinare obligatorie anti-HVB (inițial cu 3 doze), a copiilor nou-născuți de mame cu HBsAg pozitiv și reactualizarea Programului Național de Imunizare cu modificarea schemei (actualmente cu 4 doze) și lărgirea listei contingentelor pentru vaccinare anti-HVB a contribuit esențial la diminuarea incidenței și prevalenței hepatitelor acute și cronice virale B la copii. Estimările recente constată că incidența și prevalența prin hepatite cronice la copiii de vârstă 0-17 ani 11 luni 29 de zile (raportat la 100 000 locuitori), inclusiv cele virale B, C, D rămân mult mai înalte decât cele europene. Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Republicii Moldova pentru aa. 2012-2018 printre copiii de vârstă 0-17 ani dinamica numărului de copii aflați în evidență cu HC, inclusiv a celor virale B, C și ponderea (%) lor este următoarea: a. 2012 – 1067 (43%); a. 2013 – 906 (39%); a. 2014 – 693 (41%); a. 2016 – 249 (77%); a. 2017 – 109 (17%). Incidența (la 10 000 copii) prin hepatite cronice virale B, C la copii în 2016 (2015) a constituit: HCVB 2,9 (3,1); HCVC 2,3 (1,5).

Este cert că hepatitele cronice la adulți au începutul în copilărie, inducând probleme de ordin socio-economic la populația tânără și aptă de muncă. Infectarea nou-născuților pe cale materno-fetală sau perinatală cu VHB, VHC sau VHD are riscul instalării hepatitei virale cronice B, C, D în primul an de viață în 90% cazuri. La copiii de 1-5 ani rata cronicizării este estimată la 20-50%. Structura hepatitelor cronice la copii în Rusia în 30-50% este reprezentată de HVCC, în 15-20% de HVBC, mai rar este indusă de VHG și alte virusuri hepatotrope. În pofida evoluției benigne a HVCB la copii și adolescenți, 3-5% dintre copii și 0,01-0,03% dintre adolescenți purtătorii cronici dezvoltă CH sau HCC înainte de atingerea vârstei de maturitate. Căile principale de infectare cu VHB la copii sunt următoarele:

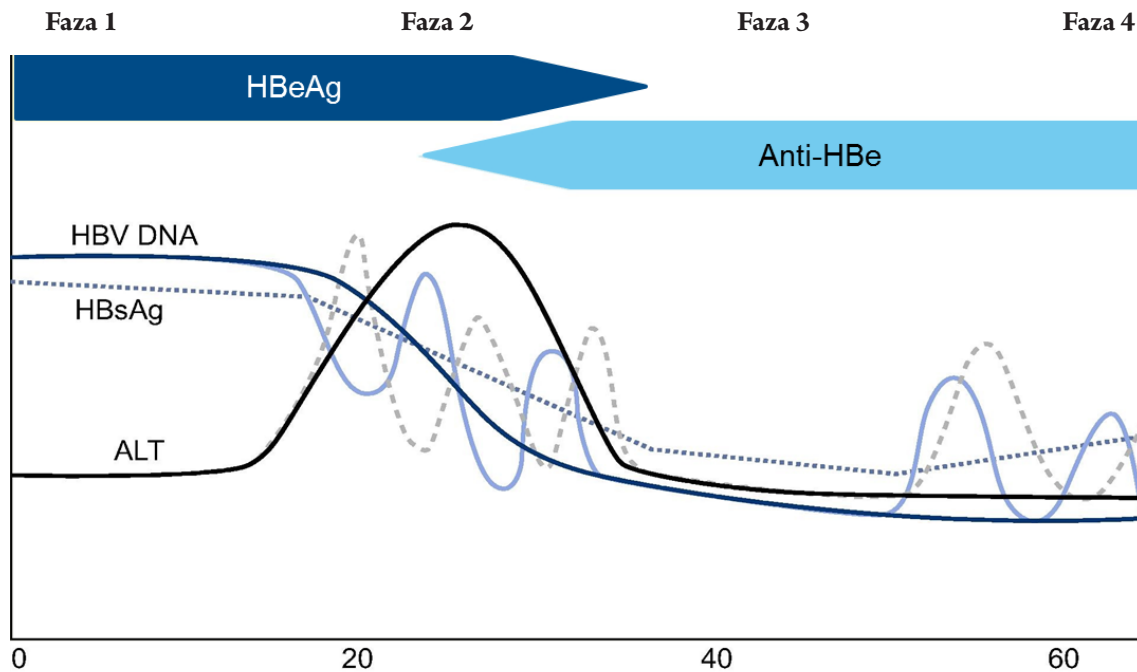
- I – verticală (de la mamă la copil în timpul travaliului);
- II – orizontală, habitual de la mamă-copil sau copil-copil infectat;
- III – parenterală, prin injecții i/m, i/v sau manipulări chirurgicale invazive;
- IV – prin transfuzii de sânge/produse contaminate;
- V – prin raporturi sexuale timpurii la adolescenți.

**Patogeneza HVCB.** VHB este non-citopatic. Un rol important în patogeneza dezvoltării infecției cronice cu VHB la

copii aparține reacțiilor imune la interacțiunea dintre viruși și gazdă. De menționat că imunitatea copilului la naștere este imperfectă, iar imunogeneza se maturizează către vârsta de 6 ani. Rata cronicizării în caz de infectare cu VHB a copiilor este direct proporțională cu vârsta contractării infecției. Cu cât vârsta copilului la momentul infectării este mai mică, cu atât rata cronicizării infecției cu VHB este mai mare. Copiii născuți de mame ce suferă de HCVB în fază viremică au un risc major de infectare cu VHB în travaliu, cu o rată de 90% de cronicizare în primul an de viață. VHB este de 50-100 de ori mai infecțios decât HIV și poate fi transmis prin sânge și alte lichide biologice (salivă, spermă, secreții vaginale) ale persoanei infectate. În sângele ombilical al nou-născuților din mame

cu HVB acută se decelează AgHBs în 34,1% cazuri, în timp ce la cei născuți de mame cu HVCB - numai în 0,13% cazuri. Infectarea nou-născuților cu VHB este determinată de gradul viremiei la mamă (ADN VHB). În caz de HVB acută la gravidă 95% din nou-născuți se infectează cu VHB în travaliu, iar 5% – intrauterin. Nașterea prin cezariană la gravidele infectate cu VHB nu este justificată, deoarece copilul poate fi infectat în timpul aspirării lichidului amniotic sau a secretelor vaginale, sau în timpul lezării placentei.

**Clasificarea nouă a HVCB** a fost recent actualizată de EASL (2017) și include 5 faze evolutive ale infecției cronice cu VHB (figura 48).



**Fig. 48.** Fazele evolutive ale infecției cronice cu VHB

(surse: 1). Lok A et al. J Hepatol 2017;67:847–61; 2). EASL CPG HBV. J Hepatol 2017;67:370–98).

Formele evolutive ale infecției cronice cu VHB, gradul de activitate a procesului inflamator hepatic și viremia conform terminologiei noi aprobate sunt prezentate în tabelul

35. La unii pacienți ADN VHB poate varia între 2000 și 20000 u.i./ml fără semne caracteristice hepatitei cronice.

**Tabelul 35. Formele evolutive, fazele, gradul de citoliză și viremie, activitatea histologică și terminologia precedentă ale infecției cronice cu VHB**  
(sursa: EASL CPG HBV. J Hepatol 2017, nr. 67, p. 370–398).

HVCB/Infecție cronică cu VHB	AgHBe+	AgHBe+	AgHBe-	AgHBe-	
Fazele HVBC	Faza 1	Faza 2	Faza 3	Faza 4	Faza 5
Forma evolutivă	Infecție cronică cu VHB	Hepatită cronică B	Infecție cronică cu VHB	Hepatită cronică B	Infecție cronică cu VHB

AgHBs	Înalt	Înalt/ intermediar	Scăzut	Intermediar	Negativ
AgHBe	Pozitiv	Pozitiv	Negativ	Negativ	Negativ
ADN HBV	$>10^7$ u.i./mL	$10^4-10^7$ u.i./mL	$<2,000$ u.i./mL*	$>2,000$ u.i./mL	$<10$ u.i./mL <sup>†</sup>
ALT	Normal	Majorat	Normală	Majorată <sup>‡</sup>	Normal
Activitatea histologică hepatică	Abs./minimală	Moderată/ severă	Abs.	Moderată/ Severă	Abs§
Terminologia precedentă	Imunotoleranță	Reactivitate imună cu HBeAg +	Purtător sănătos	Hepatită cronică cu HBeAg negativ	HBsAg negativ /anti-HBc pozitiv

**Notă:** ALT poate fi normal sau intermitent, limita normală fiind considerată sub 40 ui/l. <sup>‡</sup> – cccDNA frecvent poate fi detectat în ficat;<sup>§</sup> – risc rezidual de dezvoltare a hepatocarcinomului în lipsa AgHBs.

**Manifestări clinice.** HVCB la copii poate fi asimptomatică sau moderat exprimată. Cele mai frecvent întâlnite manifestări clinice sunt următoarele sindroame: asteno-vegetativ (astenie, insomnie, fatigabilitate, iritabilitate), dispeptic (inapetență, intoleranță alimentară, grețuri, diaree), algic în hipochondrul drept (pre-, postprandial, la efort fizic), de colestază (icter, prurit, xantome, xantelasme, urine brune), hepato- sau/și splenomegalie, hemoragipar (epistaxis, echimoze cutanate și în mucoase, tulburări ale ciclului menstrual la adolescente), manifestările extrahepatice (subfebrilitate, tiroidite, poliserozită, limfadenopatie, glomerulonefrită difuză, anemie, steluțe vasculare, vasculite, crioglobulinemie, eritem palmar, ginecomastie, retard fizic secundar, artralgiile reactive, manifestări cutanate). La depistarea primară (țintit sau ocazional) a AgHBs+ și lipsa semnelor clinice examinarea clinică și paraclinică a pacientului se va aprofunda pentru un diagnostic diferențiat între hepatita virală B acută și cronică, precum și diferențierea de alte forme de maladie hepatică cronică asociată și selectarea tratamentului corect etiopatogenetic.

**Tratamentul HVCB.** Tratamentul include terapia de bază (standard) și cea antivirală. În cazul remisiei maladiei și absenței activității procesului inflamator nu este indicată terapia medicamentoasă. *Terapia de bază* în HVCB la copii este indicată în perioadele de acutizare și include: dieta (nr. 5 după Pevzner) cu excluderea alimentelor prăjite, grase, condimentate, afumate, picante; se vor recomanda produsele bogate în vitamine, proteine, glucide, cu aport zilnic de fructe și legume. Pacienților li se va recomanda un regim alimentar în 4-5 prize, normocaloric, constând din 100 calorii/kg/zi (inclusiv proteine 3,5 g/kg/zi) pentru copilul de vârstă între

1 și 10 ani și 50 calorii/kg/zi (proteine 1,5 g/kg/zi) pentru copilul mai mare de 10 ani. Aportul alimentar de glucide va constitui 8-10 g/kg/zi, în special în formă de făinoase cu recomandarea pâinii albe, a pastelor făinoase, a grișului, orezului, pot fi utilizate dulciurile, fructele, legumele, zarzavaturile, mierea, gemul, dulceața. Aportul lipidic va reprezenta 2-3 g/kg/zi, nedepășind 20-25% din rația calorică, și va include lipidele vegetale bogate în acizi grași, polinesaturați (ulei de măsline, porumb, floarea-soarelui, margarină), periodic se poate administra untul și frișca, nu se vor recomanda grăsimi prăjite. Aportul vitaminelor se va obține prin utilizarea legumelor verzi, a zarzavaturilor, fructelor, cărnii, ficatului, în funcție de particularitățile de vârstă. Aportul de lichide este fără restricții, se recomandă 4-6 g/zi de sare de bucătărie (restricții doar în edeme, ascită și corticoterapie). Sunt contraindicate alimente precum conservele, mezelurile, condimentele, brânzeturile fermentate (cașcavalul), maioneza, varza, fasolea. Tratamentul medicamentos include:

- terapia simptomatică cu administrarea pre- și probioticelelor pentru normalizarea florei intestinale;
- enzimoterapia cu fermenți pancreatici în cure a câte 2-3 săptămâni o dată în 3 luni;
- hepatoprotectoare (esențiale, silimarină, legalon, acid ursodezoxicolic), multivitaminele grupei B1, B2, B6 și C, antioxidante) per os, în cure de 4 săptămâni, efectuate o dată în 4 luni; coleretice (flamin, berberină);
- în cazul prezenței sindromului toxic, cu scop de dezin- toxicare, se vor administra soluții de glucoză de 5-10% per os, iar la indicații clinice – perfuzii endovenoză cu Hepasol,

Aminosol, soluție de glucoză 10%, corecții ale tulburărilor hidro-electrolitice (soluții de potasiu, calciu etc.);

– se va efectua tratamentul maladiilor asociate ale tractului gastrointestinal;

– reabilitarea psiho-emoțională și socială, cu eliberarea de la orele de cultură fizică și excluderea efortului fizic.

*Terapia antivirală* în HVCB este indicată în faza de replicare a VHB, aceasta fiind dependentă de vârsta copilului, forma evolutivă și faza clinică. Principalul obiectiv al tratamentului antiviral în HVCB îl constituie reducerea încărcăturii virale din sânge până la un nivel nedetectabil, precum și diminuarea riscului de dezvoltare a cirozei hepatice și a hepatocarcinomului, ceea ce poate fi realizat prin utilizarea de medicamente antivirale care blochează rapid procesul de replicare a VHB. Acum sunt disponibile medicamente care sunt asociate cu o rezistență scăzută la tratament, cu menținerea încărcăturii virale la nivel nedetectabil.

Indicația tipică pentru tratament antiviral în HVCB la copii necesită prezența ADN HBV > 2,000 IU/ml, ALT crescut și/sau cel puțin leziuni histologice moderate în ficat. Toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B cu ADN VHB detectabil, cu excepția celor decompensați, trebuie supuși tratamentului antiviral. Indicațiile suplimentare includ prevenirea transmiterii de la mamă la copil la femeile gravide cu viremie mare și prevenirea reactivării VHB la pacienții care necesită terapie de imunosupresie sau chimioterapie. Este recomandată administrarea de lungă durată a unui analog nucleozidic (nucleotidic) cu barieră ridicată la rezistență, de elecție fiind lamivudina, adefovirul, entecavirul, tenofovirul disoproxil sau tenofovirul alafenamid. Terapia cu analogii nucleozidici (-tidici) în HVCB la copii este considerată de prima linie (tabelul 36). Rata de vindecare este mică, de aceea pacienții vor urma terapia o perioadă îndelungată, uneori

cațiva ani. Administrarea de interferon-alfa pegilat se poate face în cazul lipsei accesului la analogii nucleozidici 9-tidici și în formele clinice ușoare sau moderate de HVCB.

*Entecavirul* este administrat în formă orală, o dată pe zi, la copii mai mari de 3 ani în doze 0,015 mg/kg în suspensie buvabilă sau formă tabletată, doza maximală fiind de 0,5 mg. Reacțiile adverse sunt minimale, cu risc minimal de apariție a formelor mutante.

*Tenofovir fumarat oral sau tenofovir disoproxil (TDF)*: o dată pe zi, la pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani și greutatea mai mare de 35 de kg, în doze 245 mg/zi; pot fi constatate reacții adverse cu tulburări de mineralizare a oaselor și ale funcției renale. Tenofovir alafenamide (Taf) a fost recent autorizat pentru tratamentul pacienților mai mari de 12 ani și greutatea mai mare de 35 de kg, în doze de 25 mg/zi, remediul având efecte mai mici asupra mineralizării osoase și funcției renale comparativ cu TDF.

*Interferonul pegilat (Peg-IFN- $\alpha$ )*, subcutanat la copii mai mari de 2 ani, cu administrare o dată pe săptămână, timp limitat până la 1 an, are multe efecte adverse secundare, o rată mică de seroconversie AgHBe de 25-30% și 8% a AgHBs. Asocierea tratamentului antiviral cu alte remedii nu este recomandată.

Toți pacienții pediatrici cu HVCB supuși tratamentului antiviral necesită atenție specială, monitorizare pentru identificarea răspunsului la terapia efectuată, prevenirea complicațiilor, determinarea riscului de progresie a bolii și dezvoltare a hepatocarcinomului. Strategiile actuale de tratament antiviral sunt axate pe vindecarea bolii și obținerea de noi biomarkeri și formule terapeutice eficiente la adulți și copii. Antiviralele orale au un profil de siguranță foarte bun și, practic, nu au efecte secundare.

**Tabelul 36. Remediile antivirale aprobate pentru tratamentul HVB la copii**

(ESPGHAN, Clinical practice guidelines, J Hepatol, 2013; Chan H, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016; nr.1, p. 185–195).

Remediul	Vârsta	Doza	Durata	Avantaje	Dezavantaje
INF- $\alpha$	$\geq 12$ luni	5-10 UI/m <sup>2</sup> săpt., s/cutan	6 luni	Abs. rezistenței, Licențiat pentru copii mici, Tratament scurt	Administrare parenterală. Efecte adverse. Contraindicate în ciroza hepatică decompensată
Lamivudin	$\geq 3$ ani	3 mg/kg/zi (maximal 100 mg/zi)	$\geq 1$ an	Reacții adverse minimale. Administrarea PO. Poate fi administrat la femeile gravide în trimestrul 3	Rata ridicată de rezistență (creștere cu durata tratamentului)

Adefovir	≥12 ani	10 mg/zi	≥1 an (+ 6 luni după seroconversie AgHBe)	Eficacitate parțială la pacienții rezistenți la lamivudine. Administrație PO	Nu este aprobat pentru copii <12 ani. Rezistență ridicată (în creștere cu timpul de tratament)
Entecavir	2-17 ani	0,5 mg/priză o dată pe zi (1 mg/zi pentru pacienții cu rezistență la lamivudin)	≥1 an (+ 6 luni după seroconversie AgHBe)	Rezistență scăzută. Administrație PO	Nu este aprobat pentru copii <2 ani
Tenofovir	≥12 ani	300 mg/zi o priză	≥1an	Rata crescută a răspunsului. Reacții adverse minimale. Administrație PO. Utilizabil în trimestrul 3 de sarcină	Nu este aprobat pentru copii <12 ani. Reduce densitatea minerală la copii
PegINF-α	2-18 ani	180 μg/săpt.	6 luni	Abs. rezistenței. Administrație săptămânală. Durată scurtă de tratament.	Administrația parenterală. Efecte secundare. Nu se poate utiliza în ciroză decompensată sau transplant
Telbuvudin	Faza I de cercetare (2-18 ani)	600 mg/zi priză unică	≥1an	Reacții adverse minimale. Administrație PO. Utilizabil în trimestrul 3 de sarcină	Rată de rezistență înaltă

Lamivudina (Epivir) se recomandă în formă de monoterapie în doze de 3 mg/kg/zi pe o durată de 12-24-48 de luni; cu o eficacitate a seroconversiei de 23-63%. În HVCB cu HBeAg negativ se recomandă terapia combinată a INF 10 MU/m<sup>2</sup> de suprafață cu lamivudină în doză de 4 mg/kg/zi; eficacitate cu ADN VHB nedetectabil în 37- 96% din cazuri.

**Profilaxia** infecției cronice cu VHB la copii include măsuri nespecifice și specifice. Conform Programului Național de Vaccinare 2016-2020 aprobat de către Guvernul Republicii Moldova pentru anii 2016-2020, profilaxia specifică a infecției cu VHB la copii include vaccinarea anti-HVB a copiilor nou-născuți în primele 12-24 de ore cu 4 doze conform schemei 0; 2; 4; 6 luni. Pentru menținerea imunității postvaccinale anti-HVB se recomandă revaccinarea la fiecare 5-8 ani, cu o singură doză „buster” cu vaccinuri licențiate. Profilaxia specifică a infecției perinatale cu VHB la copiii născuți de mame infectate cronic cu AgHBe+ și ADN VHB+ prevede administrarea primei doze de vaccin anti-HVB în primele 12

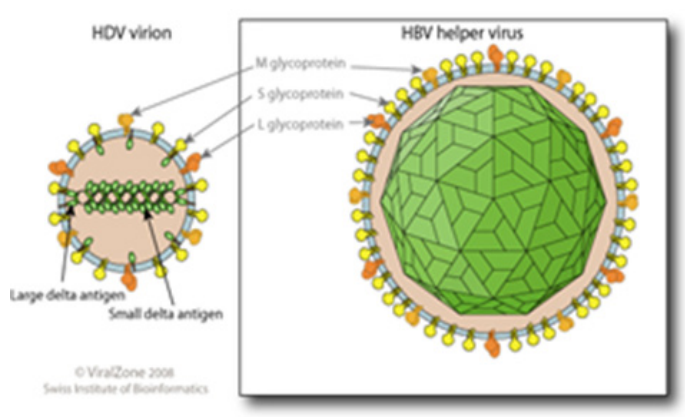
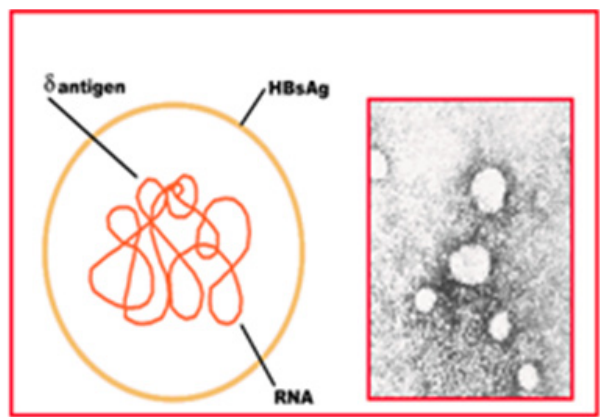
ore, iar concomitent se va administra imunoglobulina specifică anti-HVB și continuarea vaccinării conform Calendarului.

Profilaxia nespecifică a infecției cu VHB include dezinfectarea și sterilizarea utilajului medical, utilizarea seringilor, acelor, instrumentarului medical pentru diagnostic, endoscopic, chirurgical, stomatologic de unică folosință sau steril, evitarea tatuajului și a piersingului, instituirea screeningului și testarea pentru markerii VHB, inclusiv a ADN VHB a sângelui și a produselor de sânge, a organelor și a țesuturilor donatorilor. Pacienții cu HVCB vor fi supravegheați conform unei scheme individuale de monitorizare de către pediatru, gastroenterolog-hepatolog pediatru, infecționist, medicul de familie.

## HEPATITA VIRALĂ D CRONICĂ LA COPII

**Etiologie.** Virusul hepatitei D (VHD) a fost descoperit de savantul italian Mario Rizzetto care, în 1977, a raportat

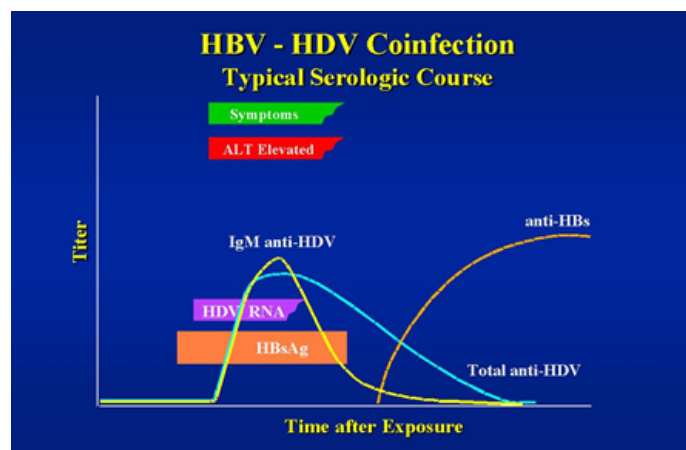
pentru prima dată despre virusul hepatitei D ca un antigen nuclear la pacienții infectați cu VHB care aveau boli hepatice severe. VHD este o particulă virală incompletă de tip ARN și nu se poate replica singur, fiind dependent de prezența VHB. Poate apărea simultan cu infecția cu VHB ca o coinfectie sau ulterior acesteia ca suprainfecție, fiind o maladie mai agresivă decât celelalte forme de hepatită virală cronică. VHD reprezintă o moleculă de ARN monocatenar circular, cu formă sferică și diametru de 31-39 nm, la exterior învelită cu o lipoproteină care constă din proteine de înveliș codate de genomul VHB. Sunt cunoscute 3 genotipuri ale VHD.



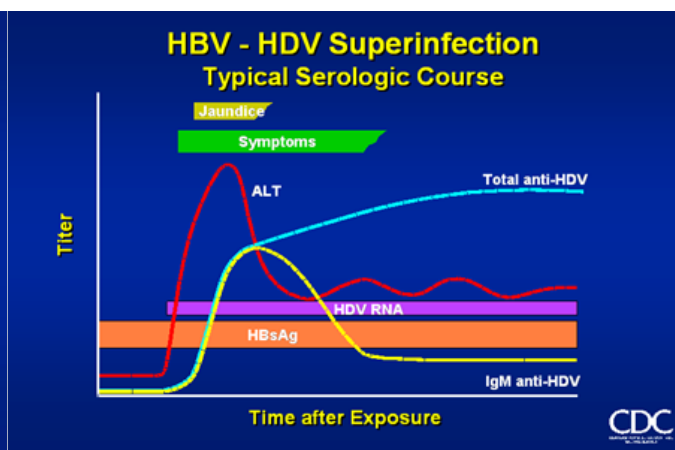
**Fig. 49.** Structura virusului hepatic Delta (sursa: Swiss Institute Bioinformatics, 2008).

**Patogeneza și evoluția HVDC.** Pentru a se dezvolta în organismul uman, VHD are necesitatea de acoperire și protecție de către VHB. Hepatita virală B cronică cu virus Delta apare atunci când acesta persistă în sânge mai mult de 6 luni după infectare. În cazul coinfecției VHB și VHD, simultan, majoritatea pacienților au capacitatea de a se recupera în totalitate, deoarece coinfecția cauzează o formă acută a hepatitei

care poate fi diagnosticată mai ușor și doar o parte din pacienți pot dezvolta infecția cronică (figura 50). În cazul suprainfecției cu VHD pe fundalul infecției virale B cronice deja existente, 50-70% dintre persoanele infectate dezvoltă forma cronică de hepatită sau uneori și hepatita fulminantă (figura 51).



**Fig. 50.** Marcherii serologici tipici coinfecției cu VHD (sursa: CDC, 2012, USA, www.cdc.gov)



**Fig. 51.** Marcherii serologici tipici suprainfecției cu VHD (sursa: CDC, 2012, USA, www.cdc.gov)

Leziunile hepatice în infecția cronică cu VHD se caracterizează prin acțiune citopatică minimă cu provocarea morții hepatocitelor și mecanism mediat imunologic cu implicarea reacțiilor autoimune aberante. Căile principale de infectare cu VHD la copii sunt aceleași ca și în HCVB la copii. În cazul suprainfecției cu VHD are loc cronicizarea infecției, care în 70-80% are o evoluție cirozantă timp de aproximativ 5-10 ani.

**Manifestările clinice.** Manifestările clinice ale HCVD la copii sunt caracteristice celor ale HVBC, fiind mult mai expresive. Nivelul ALT și AST este sporit de 0-20 de ori față de valorile normale, poate fi crescută bilirubina, fosfataza alcalină, gama-glutamyltranspeptidaza (indicator al evoluției spre ciroză hepatică), albumina este ușor scăzută, indicele de protrombină este diminuat, INR, proba cu timol este crescută. Marcherii serologici specifici pentru infecția acută co-infecție, suprainfecție și cu VHD și HCVD sunt următorii: a) **hepatita virală D acută coinfecție:** AgHBs+, anti-HBcor IgM+, AgHVD + (în ser tranzitoriu, frecvent negativ), anti-VHD sumar +, anti-VHD IgM+, ARN VHD+ și persistent timp îndelungat; b) **hepatita virală D acută suprainfecție:** AgHBs+, anti-HBcor IgM-, AgHVD+ (în ser tranzitoriu, frecvent negativ), anti-VHD sumar +, AgHVD în ficat+, ARN VHD+; c) **hepatita virală D cronică:** AgHBs+, anti-HBcor IgM-, AgHVD negativ (în ser), anti-VHD sumar +, AgHVD în ficat+, ARN VHD + în sânge, ADN VHB pozitiv sau negativ.

Copilul diagnosticat cu HVDC va fi supravegheat și monitorizat în condiții de ambulator. În caz de recădere cu prezența semnelor clinice de intoxicație, hepatosplenomegalie progresivă, apariție a semnelor de hipertensiune portală copilul va fi internat în secție pediatrică specializată și va fi supus examenului aprofundat pentru un diagnostic diferențiat cu alte maladii cronice hepatice (hepatita autoimună, colangita sclerozantă, boala Wilson, hepatita medicamentoasă, deficitul de alfa-antitripsină etc.); se va aplica tratamentul etiopatogenetic și un program de supraveghere individuală. În caz de constatare a hipertensiunii portale se va administra tratamentul conform standardului medical, acesta având drept scop profilaxia hemoragiilor digestive.

**Complicațiile HVDC.** Infecția cronică cu virusurile hepatice B sau/și Delta poate evolua spre insuficiență hepatică acută și cronică, dezvoltând hipertensiunea portală, ciroza hepatică, hepatocarcinomul. Depistarea timpurie și tratamentul antiviral administrat precoce copiilor infectați cronic cu VHB sau și VHD diminuează riscul dezvoltării complicațiilor.

**Tratamentul HVDC.** Tratamentul standard al hepatitei cronice virale D la copii include terapia de bază și cea antivirală. Terapia de bază este similară cu cea în HVBC la copii. În HVDC în fază nereplicativă nu se va efectua tratamentul

antiviral. Terapia specifică antivirală la copii este una mai complicată și prevede administrarea Interferonului-alfa pegilat în doză de 50-100 mcg/săptămână, care nu s-a demonstrat a fi unul foarte eficient atât pe termen lung (24 luni), cât și pe termen mediu (12 luni) de tratament. În faza replicativă este recomandată monoterapia cu IFN-alfa standard în dependență de nivelul viremiei în doze de 6-9-10 ui/m<sup>2</sup> de 3 ori/săptămână, pe o durată de 12-24 de luni. Administrarea terapiei antivirale, monitorizarea și anularea acesteia, precum și dispensarizarea pacienților se va efectua de către gastroenterologi, hepatologi pediatri, iar monitorizarea pacienților va fi efectuată de comun cu medicii pediatri, infecționiști, medicii de familie, chirurghi. În cazul progresării hipertensiunii portale și dezvoltării semnelor de insuficiență hepatică se va analiza oportunitatea transplantului hepatic în baza indicațiilor vitale. **Profilaxia HVDC** la copii este similară celei cu HVBC, iar cea specifică prevede vaccinarea anti-HVB.

## HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ LA COPII

**Etiologie.** Virusul hepatitei C (VHC) este un hepaci-virus ARN monocatenar sferic, cu diametrul de 40-60 nm, înveliș lipidic ce aparține familiei Flaviviridae. VHC a fost clonat din plasma cimpanzeilor infectați, în 1988, de către o echipă de cercetători în frunte cu M. Houghton și Choo. Genomul VHC este reprezentat de un lanț ARN-pozitiv. Lungimea ARN VHC este de 9,4 Kb (kilobaze) și cuprinde o regiune de 5-noncodantă (NCR), o singură structură deschisă de citire (ORF) de aproximativ 9000 de nucleotide și o regiune scurtă de 3-NTR. Extremitatea 5-noncodantă și cele 324 de baze nucleotidice ale ei intervine în replicarea VHC și în patogenia infecției cu VHC. Extremitatea opusă – terminalul 3 este scurtă și conține proteine nonstructurale (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) și genele corespunzătoare, codante pentru ARN-polimeraza și ARN-dependentă. În hepatita virală C cronică ARN VHC este detectat în mod constant. Replicarea VHC poate fi crescută și joacă un anumit rol în progresarea procesului infecțios. Anti-HCV sunt pozitivi la acești pacienți timp de mulți ani.

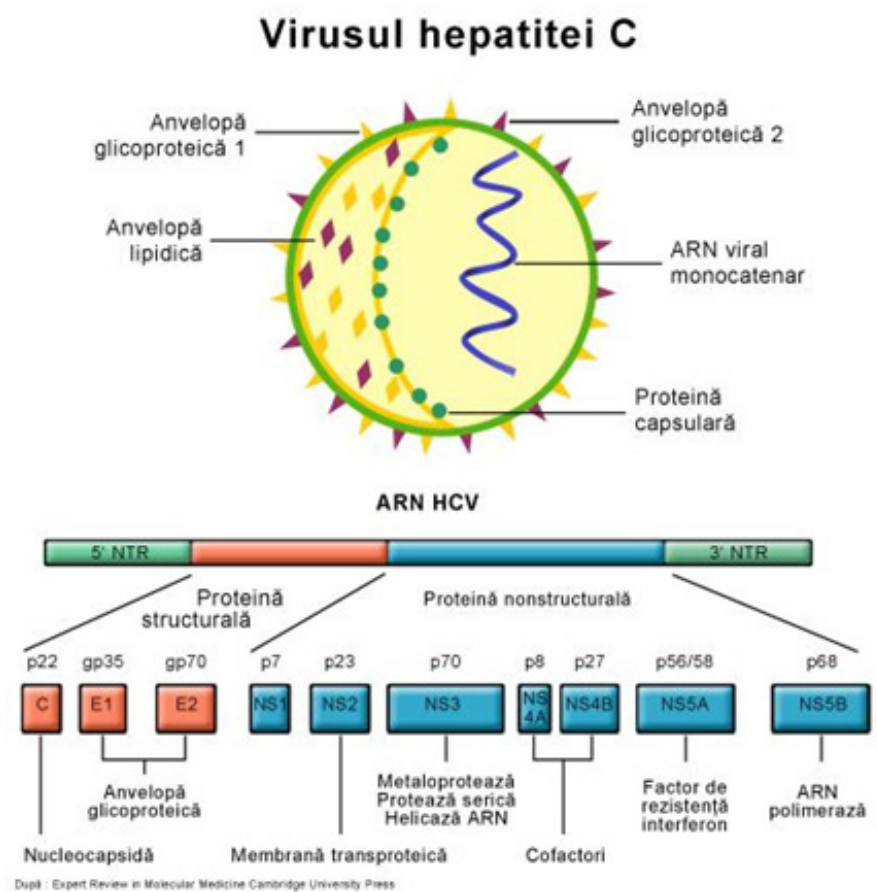
Sunt cunoscute 6 genotipuri VHC și mai multe subtipuri. Se deosebesc următoarele geno- și subtipuri: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5, 6. Genotipul 1 este asociat cu o formă mai severă de hepatită și, în special 1b, nu este receptiv la tratamentul antiviral cu interferon pegilat ca genotipurile 2 și 3.

Distribuția geografică este neuniformă, evidențiindu-se următoarele zone: a) de endemie redusă (<2%): Marea Britanie, țările scandinave, SUA, Europa de Vest, Australia, Canada, Republica Africa de Sud; b) de endemie medie



(2-5%): Europa de Est, Bazinul Mării Mediterane, Brazilia, Orientul Mijlociu, India, China; c) de endemie înaltă (> 5%): Libia, Egipt. Distribuția geografică a VHC în funcție de genotip este următoarea: Europa de Vest, SUA – 1a, 1b,

1c, 2a, 2b, 2c, 3a; Europa de Sud și de Est (inclusiv Republica Moldova) – 1b; Japonia, Taiwan – 1b, 2, 2b; Tailanda, Singapore, India de Est – 3; Egipt, Orientul Mijlociu, Africa Centrală – 4; Africa de Sud – 5; Hong-Kong – 6a.



**Fig. 52.** Structura virusului hepatic C  
(sursa: prof. Calistru Petre, www.cdt.babes.ro).

În plan global sunt 70 mln de persoane infectate cronic cu VHC, dintre care 50-70% dintre adulți au o evoluție progresivă spre ciroză hepatică și hepatocarcinom, cu necesitatea de transplant hepatic pe baza indicațiilor vitale. Prevalența infecției cronice cu VHC la copii este dependentă de zona geografică. În Italia, Spania, Taiwan, Japonia infecția cronică cu VHC la copii din grupele fără risc are o prevalență de 0,1-0,5%; în Rusia – 0,6%; Mexic, Arabia Saudită – 1%; Ghana, Egipt, Camerun – 5-14%, fiind mai mare în grupele de risc (talasemie – 60-80%; heofilie – 60-95%, dializați – 10-20%). Se estimează că 5% din copiii nou-născuți sunt infectați de mamele lor bolnave cu HVCC. Infectarea copiilor cu VHC în 60-80% din cazuri duce spre cronicizare, cu formarea primară a hepatitei virale C cronice.

**Patogeneza HVCC și evoluția naturală.** Leziunile hepatice în infecția cronică cu VHC se caracterizează prin acțiune direct citopatică și indirect mediată imunologic. Infectarea copiilor cu VHC este posibilă pe următoarele căi: locul I – transfuzii de sânge/produse sangvine contaminate cu VHC; locul II – verticală (mamă-făt); locul III – reutilizare de seringi și ace (injecții i/m, i/v), manopere stomatologice, chirurgicale, instrumentar medical nesterilizat la drogați; locul IV – habitual prin microleziuni muco-cutanate (parsing, tatuaj, schimb de cercei); locul VI – prin raporturi sexuale (la copii de vârstă mai mare de 15 ani).

Infectarea cu VHC a copilului în 70% din cazuri duce la cronicizare, care evoluează în forme subclinice, puțin manifeste; numai 10% din HVCC la copii sunt active. Rata

evoluției spre ciroză a HVCC la copii rămâne a fi subestimată și se presupune că este între 3 și 5%.

**Manifestările clinice.** Manifestările clinice ale HVCC la copii sunt absente sau puțin manifeste: astenie, greutate în hipocondrul drept, greață, inapetență, mialgii și artralгии. Examenul obiectiv constată hepato- sau/și splenomegalie, icter, ascită, excoriații, edeme ale gambelor. Pentru HCVC sunt caracteristice manifestări extrahepatice precum crioglobulinemia, glomerulonefrita membranoasă, purpura trombocitopenică, cheratoconjunctivita, sindromul Raynaud, porfria cutanată, vasculita cutanată, limfomul non-Hodgkin. Activitatea biochimică se va determina ca și în HVBC. Marcherii serologici specifici pentru HVCC sunt următorii:

1. În *hepatita virală C cronică în fază replicativă*: anti-HCV IgM negativi, anti-HCV sumar sau IgG+, ARN VHC+.

2. În *hepatita virală C cronică în fază nereplicativă*: anti-HCV IgM negativi, anti-HCV sumar sau IgG+, ARN VHC negativ-.

La depistarea ocazională a anti-HCV la copii este necesară confirmarea pozitivității testului repetat prin reacție imunoenzimatică ELISA, inclusiv ELISA-2 și ELISA-3 care au o sensibilitate de 97%. Confirmarea definitivă a infecției cu VHC se va efectua prin testul recombinant imunoblot (RIBA-2), iar determinarea fazei procesului viral VHC – prin testul pentru ARN VHC (prin Reacția de Polimerizare în Lanț) semicantitativ și cantitativ, cu o specificitate de 90%. Concomitent se va testa genotipul VHC.

Biopsia hepatică și evaluarea histologică cu determinarea gradului de fibroză hepatică este standardul de aur în confirmarea diagnosticului și prognozarea evoluției infecției cronice cu VHC. Cu toate acestea, nu este considerată obligatorie biopsia hepatică pentru inițierea tratamentului antiviral. Tabloul histologic al HVCC se caracterizează prin: distrofie hidroptică a hepatocitelor, distrofie grăsoasă, heterogenitate hepatocitară, corpusculi acidofili, foliculi limfoizi în tracturile portale și intralobular, țesut conjunctiv activ și șiraguri de limfocite și macrofage de-a lungul sinusoidelor, afectarea canalelor biliare, proliferarea și scleroza lor.

Supravegherea și monitorizarea copiilor cu HVCC în remisie fără replicare VHC se va efectua în condiții de ambulator. În caz de recădere, cu prezența semnelor clinice de intoxicație, hepatosplenomegalie progresivă, apariție a semnelor de hipertensiune portală, ca și în HVBC și HVDC, copiii vor fi internați în secție specializată, unde vor fi examinați aprofundat. Diagnosticul diferențiat se va efectua cu alte maladii hepatice cronice (hepatita autoimună, colangita sclerozantă, boala Wilson, hemocromatoza, hepatita medicamentoasă, deficitul de alfa-antitripsină, HVBC, HVDC). Evoluția HVCC la copii este mai blândă decât la adulți, deoarece

procesul de fibrozare hepatică este mai lent, iar maladia frecvent evoluează asimptomatic, infecțiozitatea fiind scăzută, iar tratamentul antiviral este diferit de cel la adulți și dependent de vârstă.

**Tratamentul HVCC.** Tratamentul standard al hepatitei virale C cronice la copii include terapia de bază și cea antivirală. *Terapia de bază* (standard) la copii prevede corecții dietetice, antivirale și simptomatice. În HVCC în fază nereplicativă și fără activitate biochimică a procesului inflamator terapia antivirală nu se va efectua. În cazul prezenței sindromului de colestază se vor administra remedii ale acidului ursodezoxicolic în doze de 10-15 mg/kg/corp în 24 de ore pe un termen până la normalizare. *Terapia antivirală* recent aprobată la copii este una revoluționară și recomandă administrarea Sofosbuvirului și Ledipasvirului. Interferonul alfa 2 beta standard și pegilat nu mai sunt recomandate în tratamentul HVCC la copii. Pentru prima dată administrarea inductorilor de interferon la copii (monoterapie cu interferon standard) a fost în 2001 cu o eficacitate de 40-50% din cazuri. Din 2011 în HVCC la copii a fost recomandată terapia combinată (peginterferon cu ribavirină) pe o durată dependentă de genotipul VHC, cu o eficacitate de 60-70%. În perioada 2014-2017 schemele tratamentului antiviral la adulți au fost modificate și recomandate remediile fără interferon, cum ar fi inhibitorii ai proteazelor NS3/4A – simeprivir; inhibitorii NSSA – dactatasvir, ledipasvir, velpatasvir; NSSB – sofosbuvir pentru o durată de 8-12 săptămâni, cu o eficacitate de 95% din cazuri. Începând cu 2018 pentru copiii cu HVCC de vârstă mai mare de 12 ani tratamentul antiviral cu peginterferon și ribavirină a fost revizuit și aprobate schemele ce conțin remedii fără interferon, eficiente în toate genotipurile: sofosbuvir+ribavirin (din aprilie 2018); gratisovir+ribavirină sau sofosbuvir+dactatasvir (iunie, 2018), ledipasvir/sofosbuvir+ribavirină (iulie, 2018); ledipasvir/sofosbuvir (aprilie, 2019); ombitasvir/paritraprevir+dasabuvir+ribavirin (septembrie, 2019); sofosbuvir/velpatasvir (decembrie, 2019). În prezent continuă studiile clinice privind utilizarea la copii a glecaprevir/pibrentasvir, care se vor încheia în mai 2022. Deși studiile clinice cu utilizarea remediilor antivirale cu acțiune directă, fără interferon sunt în curs de desfășurare pentru copiii de vârstă mai mică, unicul tratament recomandat și disponibil pentru cei care nu au acces la remedii fără interferon și la cei cu vârsta <12 ani din Europa și SUA este terapia dublă cu interferon și ribavirină. Comitetul de Hepatologie al Societății Europene de Gastroenterologie, Hepatologie Pediatrică și Nutriție a dezvoltat un document de poziție bazat pe dovezi pentru tratamentul infecției cronice cu VHC la copii.

**Profilaxia HVCC** la copii se recomandă a fi efectuată prin aplicarea măsurilor nespecifice și asigurarea securității

maxime injecționale, intervenționale cu minimalizarea procedurilor invazive, utilizarea instrumentarului și echipamentului medical și nemedical de unică folosință. Profilaxia infecției perinatale a infecției cu VHB la copii include depistarea activă a formelor latente sau clasice de HVBC la adolescente și femei de vârstă fertilă, cu aplicarea măsurilor specifice de tratament antivirale în cazul prezenței viremiei. Profilaxia specifică a infecției cu VHC la copii nu poate fi aplicată la momentul actual din cauza lipsei unui vaccin anti-HCV.

## HEPATITA AUTOIMUNĂ LA COPII

**Definiție.** Hepatita autoimună (HA) reprezintă o inflamație idiopatică a țesutului hepatic, în general fără remisiune, determinată de pierderea toleranței imune la autoantigenele hepatice, cu modificări predominant portale, asociată cu hiper-gamaglobulinemia, prezența autoanticorpilor specifici antihepatici, legată de antigenul leucocitar uman (HLA), cu răspuns favorabil la tratamentul imunosupresor. Codificarea bolii conform CIM-XI: DB96.0; conform CIM-X: K 73; K 75-76.

Diagnosticul de HA poate fi definit cu certitudine sau stabilit cu probabilitate, conform scorificării recomandate de EASL 2015, iar fără tratament duce la dezvoltarea cirozei hepatice și a insuficienței hepatice acute. HA are o frecvență de 16-25 de cazuri la 100 000 adulți în Europa.

Hepatita autoimună afectează în general mai mult sexul feminin, fetițele și femeile tinere la vârsta fertilă și apare probabil datorită acțiunii unor factori precipitanți (virusuri hepatitice care duc la hepatita acută, infecții bacteriene, medicamente hepatotoxice, substanțe toxice) pe un fundal predispus genetic, ducând la dezvoltarea în final a unui răspuns imun exagerat și îndreptat contra celulelor proprii hepatice (în special). Depinzând de o serie de constante aleatorii, este dificil să precizăm în cadrul populației generale cine va manifesta hepatita autoimună, respectiv să prevenim această boală. Atunci când în familie există persoane cu afecțiuni autoimune, nu neapărat hepatice, riscul de a face o astfel de boală crește.

Simptomele de debut sunt de obicei extrem de vagi, caracterizate prin fatigabilitate, disconfort abdominal, febră sub 40°C, diaree, care de obicei coincide cu episoadele de stres emoțional. Rareori hepatita autoimună debutează direct cu insuficiență hepatică fulminantă, dar atunci și prognosticul fiind grav. Ulterior, pacientul acuză lipsa poftei de mâncare, supraoboseală, amenoree sau diverse disfuncții endocrine la adolescente, această triadă fiind cea mai frecvent observată ca simptomatologie. Pot apărea dureri abdominale prin majorarea în volum a ficatului, subfebrilitatea, diareea, icterul

tegumentelor, al mucoaselor vizibile și al sclerelor ochilor, poliartralgi (dureri articulare) și polimialgii (dureri musculare), acestea fiind cele care orientează spre diagnostic.

Examenul obiectiv constată icter sau subicter al mucoaselor, hepato- sau/și splenomegalie, angioame stelate, ascită, semne de encefalopatie sau alte manifestări autoimune concomitente. În HA la copii pot fi prezente alte manifestări extrahepatice cum ar fi tiroidita autoimună, boala Graves, glomerulonefrita, vitiligo, lichen plan, boala celiacă, alveolita fibrozantă, sindromul Sjögren.

Fiind o maladie autoimună, autoanticorpilor specifici de organ (imunoglobuline îndreptate contra unor celule proprii) sunt îndreptați în principal contra hepatocitelor, dar și altor celule din corp, fiind dezvoltate o serie de afecțiuni autoimune asociate (nu e obligatoriu, dar când apar, sunt sugestive pentru hepatita autoimună, altfel simptomele nu sunt caracteristice și diagnosticul nu va fi stabilit prea ușor și repede). Cele mai frecvente manifestări autoimune asociate hepatitei autoimune sunt artralgiile și artritele (umflarea articulațiilor mari, dar și mici) sau apariția pe corp a unei erupții de tip maculo-papuloase sau de tip acneiforme, capilarită alergică, crioglobulinemie esențială, aspect cushingoid și vergeturi abdominale violacee, anterior inițierii corticoterapiei. Alte manifestări care pot apărea: vitiligo, boala Basedow (hipertiroidie), celiachie, tiroidita autoimună, crioglobulinemie esențială, glomerulonefrită prin depunerea anticorpilor la nivel renal etc.

În momentul în care se suspicionează o hepatită autoimună, pe lângă analizele uzuale hepatice, se va efectua o serie de teste sangvine care vor evidenția prezența autoanticorpilor antihepatici, dar și vor infirma alte boli hepatice cronice (cele din definiție).

Astfel, se va determina nivelul gamaglobulinelor serice Ig A, M, G, al anticorpilor anti-ANA, anti-ASMA, anti-LKM și anti-LKM-1, anti-SLA și al celor mai puțin caracteristici cum ar fi anti-AMA și anti-AMA-2 (anticorpilor antimitocondriali); pentru diferențierea de HVB se vor testa markerii specifici infecției cum sunt AgHBs, anti-HBcor sumar și IgM; diferențierea de HVCC – anti-VHC IgM și IgG; de HVA – anti-HAV IgM și IgG; de infecția mononucleozică – anticorpi contra virusului Epstein-Barr, ADN VEB în sânge și salivă; anticorpi la virusul Herpes simplex de clasa IgM și IgG; anticorpi specifici pentru infecția cu citomegalovirus anti-CMV IgM și IgG și ADN CMV în sânge și urină; determinarea nivelului sangvin al ceruloplasminei, Cu seric și în urina de 24 ore; alfa-1-antitripsina serică, sideremia, feritinemia. Se recomandă de a face profilul genetic tip HLA, fiind dominant fenotipul HLA-B8 DR3 și DR4 în hepatita autoimună la persoanele vârstnice.

EGDS sau R-scopia esofagului și stomacului pentru aprecierea prezenței sau lipsei varicelor esofagiene sau a gastropatiei portale. Modificările ficatului la sonografia abdominală vor avea caracteristicile unui proces cronic difuz în ficat, fără semne de hipertensiune portală și afecțiune în focar. Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc99 va permite diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei; dintre procesul difuz și de focar în ficat, confirmarea sau excluderea cancerului hepatic primar sau metastatic. Tomografia computerizată simplă sau spiralată și RMN vor permite diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă neclară și confirmarea sau excluderea proceselor de focar (abcese, chist hidatic, cancer etc.). Colangiografia endoscopică retrogradă va permite diferențierea genezei icterului și/sau a colestazei de genă neclară.

Puncția biopsie hepatică este obligatorie, aspectul specific fiind cel de hepatită periportală, hepatită de interfață cu inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar; fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni.

Este necesară toată această gamă de analize, deoarece *diagnosticul se face pe criterii de scorificare*, ce include valoarea

serică a fosfatazei alcaline, ALT, imunoglobulinele serice IgG, titrul anticorpilor pozitivi pentru diagnostic la copii – ANA (în titru 1:20), ASMA în titru  $\geq 1:20$ ; LKM, LKM-1 și LKM-3 în titru  $\geq 1:10$ ; AMA și AMA-2 (caracteristice colangitei biliare primare), anticorpi autoimun gp210, sp100 (specifiți pentru ciroza biliară primitivă); prezența sau absența marcherilor virali VHB, VHC, VHD, VHA sau VHE, a consumului de alcool sau medicamente hepatotoxice cu determinarea concentrației lor în sânge și urină, aspectul morfo-histologic al țesutului hepatic prelevat prin biopsie hepatică, prezența sau absența altor afecțiuni autoimune, fenotipul HLA (*human leukocyte antigen*). Fiecare din aceste constante acumulează, în funcție de valoarea ei, puncte (tabelul 37), care se adună sau se scad din totalul celor acumulate, astfel că dacă scorul diagnostic este de peste 15 puncte, atunci diagnosticul este unul definit. Dacă valoarea sa se situează între 10 și 15, atunci diagnosticul este unul probabil de o hepatită autoimună și se va urmări evoluția sub tratamentul cu glucocorticoizi, pentru a putea spune exact dacă acesta este diagnosticul. Suma de punctaj va determina diagnosticul:  $\geq 7$  puncte confirmă HA;  $\geq 6$  puncte – HA probabilă.\* - pentru fiecare tip de autoanticorpi se va adăuga câte 1 punct.

**Tabelul 37. Sistemul simplificat de scorificare a hepatitei autoimune la copii.**

Parametrii/indicatorul	Rezultatul	Punctele
anti-ANA sau anti-SMA+	$\geq 1:40$ ( la copii ) 1:20	+1*
anti-ANA sau anti-SMA+	$\geq 1:40-80$	+2*
sau anti-LKM-1+	la copii 1: 10	+2*
Sau anti- SLA/LP+	Orice titru	+2*
$\gamma$ -globulinele serice sau IgG	>decât limita maximală de vârstă;	+1*
	>1,1 x decât limita maximală de vârstă	+2
Modificările morfo-histologice de tip hepatită periportală gravă sau moderată	Corespunde HA	+1
	Tipică pentru HA	+2
	Nu corespunde	+0
Absența hepatitelor virale	nu	+1
	da	+2

**Notă:**\* - pentru fiecare tip de autoanticorpi se va adăuga câte 1 punct.

În peste 25% din cazuri HA evoluează asimptomatic sau pacienții pot fi luați în evidență pentru o altă patologie autoimună. Pentru prima dată HA a fost descrisă în 1950 de către medicul Leber Waldenstrom J. și mai târziu de către Kunkel (1951), a descris o formă deosebită de hepatită

cronică la femei tinere, cu hipergamaglobulinemie, artralgi, disfuncții endocrine, care răspund la tratament cu corticoizi. În 1955 la astfel de pacienți a fost descrisă prezența fenomenului celulelor lupice, iar în 1956 a fost demonstrată prezența anticorpilor antinucleari (ANA) în serul pacienților cu HA,

atribuindu-se terminologia de „lupus hepatic“. Ulterior, s-a demonstrat că nu există o legătură directă între HA și LES, acestea fiind două entități diferite. Problemele dificile de confirmare a diagnosticului de HA care evoluează cu semne clinice multifactoriale și nespecifice, lipsa probelor clinice cantitative, prezența datelor minimale de laborator și a marcherilor serologici specifici incerti, a modificărilor morfologice insuficiente la examinarea țesutului hepatic au impus elaborarea sistemului de cuantificare a HA (tabelul 37). Această cuantificare a fost propusă în formă de scorificare mai largită de Grupul Internațional de Studiere a HA în 1993, fiind aprobată în 1999 la a 49-a Conferință a Asociației Americane de Studiere a Ficatului (AASLD), modificată pe parcurs și actualizată de EASL în 2015. Conform ultimului Protocol Clinic Internațional recomandat de EASL, aprecierea sumei punctajului este următoarea: diagnosticul de HA este definit dacă sunt acumulate  $\geq 7$  puncte; diagnosticul de HA este probabil dacă sunt acumulate  $\geq 6$  puncte.

În funcție de autoanticorpii prezenți, există mai multe tipuri de HA:

1. *HA de tipul 1*, cu o frecvență de 90% din cazuri, este cea în care predomină autoanticorpii antihepatici de tip ANA (anti-nucleari) și/sau anti-SMA (anti-mușchi neted), anti-SMA/LP, HLA DR3, DR4 sau DR13; poate fi întâlnit la orice vârstă. Acest tip de HA are un răspuns ineficient la terapia hormonală și o pondere variabilă de recădere după anulare. Din bolile autoimune care se pot asocia poate fi rectocolita ulcero-hemoragică, care la rândul ei se poate asocia și cu o altă afecțiune hepatică autoimună, denumită colangită sclerozantă primară, ce afectează căile biliare intrahepatice, dar nu afectează celulele hepatice. Astfel, în cazul în care avem semne clinice de rectocolită și afectare hepatică, este necesar diagnosticul diferențial între colangita sclerozantă primară și hepatita autoimună, care se tratează după algoritmi diferiți. Evoluția acestei hepatite autoimune asociate cu colangita sclerozantă primară nu este foarte bună, deoarece chiar și sub tratament în jur de 50% din cazuri evoluează în câțiva ani spre ciroză hepatică.

2. *HA de tipul 2* are o frecvență de până la 10%, se caracterizează prin prezența autoanticorpilor antihepatici de tip LKM-1, LKM-3 (*liver-kidney microsomal*) într-un titru de 1:10 și mai mult, are debut în copilărie cu o frecvență la copiii cu vârsta de 2-14 ani, inclusiv în cazul prezenței afecțiunii autoimune de tiroidă sau la cei cu diabet zaharat de tip 1 (insulino-dependent). În acest tip de HA anticorpii anti-LKM-1 pot evolua în asociere cu anti-LC-1 (anticorpi antihepatici anticitosol). Are asociere cu HLA DR3 și DR7; are evoluție gravă, cu formarea cirozei hepatice în 80% din cazuri timp de

3-4 ani de la debut; terapia hormonală este puțin eficientă, fiind necesară terapia de susținere de lungă durată.

3. *HA de tipul 3* este una mai rar întâlnită, în care predomină autoanticorpi antihepatici de tip SLA (contra unor componente ale celulei hepatice numite citokeratine) și anti-LP în care evoluția este nespecifică. Manifestările clinice ale HA de tipul 3 sunt asemănătoare cu cele din tipul 1, frecvent asociat cu anticorpii autoimuni Ro52, cu o evoluție mai severă și un prognostic mai rezervat.

Conform IAIHG (Grupul Internațional de Lucru), HA poate fi asociată cu alte boli autoimune și diverse variante cum ar fi HA cu sindrom de colestază, cu semne clinice caracteristice colangitei biliare primare (care poate fi întâlnită și la copii), cirozei biliare primitive. Există forma de HA indusă medicamentos și așa-numitul tip 4 de HA, care se caracterizează prin prezența concomitentă a anticorpilor anti-LKM-3 (renali) și anti-VHD. Maladia constituie un sindrom clinico-biologic de suprapunere între semnele clinice caracteristice hepatitei autoimune de tipul 2 și cele ale hepatitei virale Delta cronice de „interferență“ („overlap“).

Printre autoanticorpii antihepatici autoimuni mai rar depistați, dar cu importanță diagnostică, se regăsesc și anticorpii anti p-ANCA mai mult caracteristici pentru colangita sclerozantă primară, prezenți mai frecvent în HA de tipul 1, dar absenți în HA de tipul 2. Colangita sclerozantă primară și ciroza biliară primitivă pot fi întâlnite în 13% din cazuri de HAI la copii.

În afara acestor tipuri clasice de hepatită autoimună, există sindroamele „overlap“ cu suprapunerea mai multor boli hepatice cu determinism autoimun care se pot regăsi simultan, succesiv sau, cel mai adesea, poate predomina una din afecțiuni, dar cu prezența și a unor trăsături din altele. Frecvent simptomele și analizele de sânge sunt mixte, ca și determinarea autoanticorpilor. Hepatitele autoimune se pot combina nu numai cu ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, dar și cu hepatita cronică C virală, steatohepatita non-alcoolică. HA poate fi diagnosticată și în sarcină, la recipienții de ficat transplantat. În astfel de cazuri precizarea diagnosticului, tratamentul și aprecierea prognosticului maladiei în aceste grupe de pacienți sunt dificile.

Complicațiile HA: lipsa efectului terapeutic și evoluția progresivă a maladiei, complicațiile septico-purulente pe fundalul terapiei cu corticosteroizi, ciroza hepatică în 1-2% din cazuri pe an hepatocarcinomul, cancerul extrahepatic în circa 5% din cazuri.

*Diagnosticul diferențial* în HA se va face cu următoarele maladii: colangita sclerozantă primară, colangita asociată infecției HIV, colangita asociată IgG4, boala Wilson, hemocromatoza ereditară, deficitul de alfa-1-antitripsină, hepatitele

virale acute și cronice B, C, D, hepatitele toxice medicamentoase, steatohepatita non alcoolică, hepatitele granulomatoase, lupusul eritematos, celiachia.

Diagnosticul diferențial este necesar să fie efectuat și cu *Hepatita cronică neclasificabilă sau așa-numita „criptogenetică”*, o inflamație cronică indusă de un agent viral nedeterminat sau de geneză autoimună, fără elemente certe de diagnostic. Criterii de diagnostic: serologie negativă atât pentru determinanții virali – VHB, VHC, VHD, VHA, VHE, VEB, CMV, cât și pentru autoanticorpii hepatici specifici; prezența manifestărilor clinice de hepatită cronică (variabile); niveluri crescute ale aminotransferazelor; infiltrație inflamatorie în țesutul hepatic nespecific HA.

*Criteriile de spitalizare:* depistarea primară a HA, cu scop de precizare a diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat; debut acut sau fulminant al maladiei hepatice; HA asociată cu HVB, HVC sau HVD (evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia etiologică) și necesitatea inițierii tratamentului imunosupresiv, evoluția progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și a altor fenomene autoimune; necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi efectuate în condițiile de ambulator (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.); pacienții cu răspuns terapeutic incomplet, lipsă de răspuns sau recăderea HA; pacienții cu complicații severe ale terapiei imunosupresive (cu scop de corecție a tratamentului).

**Tratamentul.** Tratamentul HA la copii este similar celui la adulți, indiferent de tipul ei serologic (tipul de autoanticorpi) cu unele particularități. Scopul principal în tratamentul HA este inducerea remisiei biochimice și histologice, pentru remisia maladiei și stoparea progresiei până la ciroză hepatică. Se bazează pe corticoterapie (monoterapie) sau combinată cu azatioprină pentru o perioadă de până la 3 ani. Terapia de prima linie este cea cu administrarea de prednisolon PO, pornind de la doza inițială de 0,5-1 mg/kg în 24 de ore (sau administrată peste o zi) timp de 2 săptămâni, apoi aceasta se va diminua treptat, cu asocierea azatioprinei PO. Azatioprina se va administra dacă nivelul seric al bilirubinei nu va depăși 100 μmol/l, doza inițială fiind de 50 mg/zi. Doza azatioprinei poate fi majorată până la dozele de susținere, pornind de la 1-2 mg/kg/24 de ore, ținând cont de efectele adverse și toxice ale remediei asupra organismului. Se valua în considerare prezența maladiilor cronice asociate, a anemiei, leucopeniei, trombocitopeniei etc.

Pacientul va fi monitorizat individual, pentru a se evalua eficiența tratamentului, precum și eventualele reacții adverse, ce dictează necesitatea modificării schemei de tratament, mai ales dacă durata tratamentului este mare (de 2-3 ani). Efectul

așteptat este obținerea remisiei totale clinice (negativarea simptomelor), biochimice (revenirea la normal a transaminazelor, a IgG) și histologice (scăderea marcanta a afectării hepatice la repetarea biopsiei hepatice). Astfel, putem obține răspunsul complet (cazul ideal), răspunsul parțial sau se poate întâmpla să nu obținem răspuns. În ultimele 2 cazuri, poate fi înlocuit corticoidul cu alte imunosupresoare (Ciclosporina, Tacrolimus, Cell Cept etc.). În cazul pacienților cu forme acute și progresive de HA este necesar de a începe tratamentul cât mai precoce cu corticoizi sistemici (endovenos) în doze  $\geq 1$  mg/kg/24 de ore, iar absența efectului în câteva zile este o indicație pentru efectuarea transplantului hepatic în baza indicațiilor vitale.

Strategia de tratament de alternativă în HA la pacienții de vârstă fertilă include administrarea dozelor cât mai mici posibil de prednisolon (în monoterapie) pentru menținerea ALT și AST la valori normale și excluderea efectelor posibile onco- și teratogene. În cazul pacienților pediatrici cu HA și intoleranță la azatioprină poate fi administrată monoterapia cu prednisolon, în timp ce în celelalte cazuri este recomandată monoterapia cu azatioprină. În cazul recăderii este necesar de a revizui diagnosticul de HA.

De obicei HA tratată la copii aproximativ în 90% din cazuri dezvoltă răspunsul complet după 3 ani de tratament, însă aproape jumătate din ei fac recidivă la un interval mediu de 6 luni de la stoparea completă a tratamentului, cu reapariția simptomelor, creșterea marcherilor biochimici și reapariția afectării histopatologice caracteristice HA. În cazul remisiei parțiale la terapia cu cortizon și absența normalizării ALT, a gama-GT, a IgG, terapia va continua.

În cazul când HA progresează în ciroză hepatică decompensată va fi indicat transplantul hepatic. Hepatita autoimună reprezintă o entitate relativ nouă descrisă, cu multiple dificultăți legate de diagnostic și tratament, atât prin boala în sine, cât și prin imunosupresia necesară un timp îndelungat. Monitorizarea în dinamică a pacientului cu HA prevede: control la medicul pediatru gastroenterolog, hepatolog după un algoritm individual, iar după obținerea remisiei – de 4 ori/an cu evaluarea în dinamică a hemoleucogramei, trombocitelor, reticulocitelor ALT, AST, bilirubinei, protrombinei, albuminei, GGTP, fosfatazei alcaline, amilazei (pentru evaluarea eficacității tratamentului și complicațiilor terapiei imunosupresive) o dată în 24 de săptămâni; a gamaglobulinelor serice de 4 ori/an; anti-ANA, anti-ASMA, anti-LKM-1, ANA, anti-AMA și anti-AMA-2, USG a organelor abdominale – o dată/an. O dată în 6 luni se va testa  $\alpha$ -fetoproteina în sânge pentru screeningul cancerului hepatocelular, USG Doppler a sistemului portal, scintigrafia hepato-splenică cu izotopii de

Tc<sup>99</sup> o dată în 2 ani, TC sau RMN conform indicațiilor clinice sau o dată în an.

## HEPATITA TOXICĂ MEDICAMENTOASĂ LA COPII

**Codul bolii conform CIM: K 71 (Boală toxică a ficatului); CIM-XI: DB95.10; DB95.11**

Hepatita toxică medicamentoasă (HTM) este un proces inflamator distrofic sever al ficatului, indus de medicamente sau substanțe hepatotoxice, uneori cu evoluție fulminantă. HTM este considerată o stare reactivă a parenchimului ficatului indusă de administrarea medicamentelor; este dependentă de doza aplicată, durata acțiunii și starea premorbidă a organismului, duce la modificări morfologice și funcționale ale ficatului. Frecvent se dezvoltă la persoane cu sensibilitate sporită. Riscul HTM este determinat de particularitățile individuale genetice ale organismului.

Epidemiologia HTM este contradictorie. În plan global, lipsesc datele privind răspândirea HTM la copii. Doar 2-5% dintre persoane cu HTM sunt spitalizate. Între 2% dintre ictere și 25-50% dintre formele fulminante de insuficiență hepatică sunt de genă toxică medicamentoasă. HTM se dezvoltă în urma hepatotoxicității medicamentoase sau a unor substanțe chimice, a produselor necatabolizate drept rezultat al biotransformării lor, precum și în cazul intoxicației cu ciuperci. Medicamentele hepatotoxice afectează în mod direct celulele hepatice, hepatotoxicitatea fiind posibilă la orice persoană expusă, cu anumite condiții și factori favorizanți. În alte cazuri, hepatita este un rezultat al idiosincraziei individuale sau este cauzată de hipersensibilitatea la anumite medicamente, asemănătoare unei reacții alergice a ficatului, manifestată sub formă de hepatită. Dezvoltarea acestui tip de hepatită poate fi corelată cu cantitatea de medicamente utilizate de individ și toxicitatea acestora.

Hepatita indusă de medicamente nu are niciun potențial de contagiozitate, deoarece nu este infecțioasă, fiind determinată doar de utilizarea individuală de substanțe care afectează funcția hepatică. Medicamentele care pot provoca hepatita sunt următoarele: halotanul, metotrexatul, izoniazida, steroizii anabolizanți, mercaptopurina, statinele, unele medicamente antihipertensive cum ar fi blocanții canalelor de Ca și inhibitorii enzimelor de conversie (captopril), antimicoticele (ketoconazol), H<sub>2</sub> histaminoblocantele (quamatel), antibioticele (augmetina, cefalosporinele, eritromicina), plantele toxice precum crușinul american, tușișuri creozate, tătăneasca, kava, efedra sinica; unele produse toxice utilizate în medii industriale, când nu sunt purtate măștile de protecție sau echipamentul medical sau nemedical adecvat. Sunt

hepatotoxice și o serie de medicamente: aspirina (dezvoltă sindromul Reye), ibuprofenul, naproxenul, AINS, nimesulid, tiazolidin, eritromicina, statinele, tolcapona, metildopa, fluorochinolonele triciclice, amiodarone, tetraciclonele, rifampicina, acetaminofenul, valproatul de sodiu, fenitoina, oxifenisatina și altele. Hepatita indusă de medicamente nu se produce la toți pacienții care iau aceste medicamente, ci doar la cei care au o sensibilitate genetică mai mare la acestea sau au dobândit-o prin anumite condiții patologice (ficat gras, alte boli cronice ale ficatului) ori prin asocierea de substanțe toxice între ele sau prin consumul de alcool.

Factorii de risc la copii: copiii nou-născuți și de vârstă mică sub 3 ani, polipragmazia, statutul trofologic (subnutriția, obezitatea), antipireticele, antibioticele sau analgezicele eliberate fără rețeta medicului, prezența maladiilor severe ale ficatului sau rinichilor (ciroza hepatică, steatohepatita, glomerulonefrita, insuficiența renală sau hepatică acută și cronică); hepatitele virale acute, defectele ereditare enzimatică (hepatitoza ereditară Gilbert), predispoziția ereditară și etnică.

Mecanismul hepatotoxicității depinde de geneza substanței toxice și sensibilitatea individuală a organismului. Medicamentul sau substanța hepatotoxică pătrunsă în hepatocit, sub acțiunea citocromului P450 afectează membranele hepatocitelor și favorizează eliberarea radicalilor liberi. În procesul de biotransformare a substanțelor toxice se formează metaboliți toxici, care în interiorul hepatocitelor sunt legați cu molecule de proteine; prin interacțiunea cu sistemul imun are loc formarea complexelor imune „auto-Ag (antigen) - auto-Ac (anticorpi)”, care induc reacțiile imune alergice, apoptoza celulelor hepatocitare, blocarea canalelor de Ca<sup>++</sup> și pompă K/Na, duc la dereglarea homeostazei hepatocelulare, distrugerea mitocondriilor provocând citoliza, afectarea epiteliului canalelor biliare interhepatocitare cu tumefierea și inflamarea lor, diminuând circulația bilei pe canalele biliare, astfel inducând sindromul de coleastăz.

**Manifestările clinice.** Simptomele clinice ale hepatitei toxice medicamentoase apar brusc după utilizarea medicamentelor, fiind evidențiate prin: hiperbilirubinemie și hiperfermenetemie tranzitorie; semne clinice caracteristice hepatitelor acute cum ar fi stare subfebrilă; durere în partea dreaptă a abdomenului; icter cutanat și al mucoaselor vizibile, al conjunctivei oculare; prurit; greață; sindrom de vomă; sindrom hemoragic, stare de rău și indispoziție; urină brună; materii fecale acolice. Poate fi dezvoltată insuficiența hepatică acută, encefalopatia acută hepatică și coma. Hepatita indusă de medicamente poate fi confirmată atunci când medicul observă simptomele și efectuează o serie de cercetări de laborator. Testele folosite pentru a diagnostica hepatita

medicamentoasă includ măsurarea AST, ALT, bilirubinei, fosfatazei alcaline, amoniemiei, timpul de protrombină și gamma-GT, ale caror valori cresc și se constată hipoalbuminemia și diminuarea fibrinogenului seric. Criterii de diagnostic: anamneză pozitivă pentru consum de medicamente; tablou clinic (astenie fizică, hepatosplenomegalie, icter); aminotransferaze ALT și AST majorate, teste pozitive pentru colestază; histologic: colestază intercelulară, steatoză, granuloame asemănătoare hepatitei autoimune.

**Criteriile diagnostice.** Nu există teste specifice pentru diagnosticul hepatitei toxice medicamentoase. Caracteristica semnelor clinice și biochimice în HTM este prezentată în tabelul 38.

Conform tabelului 38, se deosebesc 3 tipuri de HTM: cu citoliză izolată, cu sindrom de colestază pură (formă colestatică) și formă mixtă (cu citoliză și colestază). Pentru determinarea formei clinico-biochimice de HTM este necesar de a cuantifica valoarea serică a ALT, fosfatazei alcaline (FA),

a determina raportul între ALT/FA. Pentru HTM cu citoliză izolată este caracteristică majorarea de ALT mai mult decât 2 valori normale, iar raportul ALT/FA este mai mare de 5; histologic este caracteristică necroza hepatocitară totală sau centrolobulară. Această formă de HTM poate evolua până la forme fulminante sau cu însănătoșire într-un timp de 1-3 luni. Pentru HTM cu sindrom de colestază este caracteristică predominarea majorării FA, iar raportul ALT/FA este mai mic de 2; histologic este prezentă colestaza, fără necroză a hepatocitelor și canaliculelor biliare, este absentă sau moderată infiltrația inflamatorie, semnele de colangită sau colangiolită. Pentru forma mixtă de HTM raportul ALT/FA este între 2 și 5. Diagnosticul se va defini în baza cuantificării după criteriile RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) pentru probabilitatea HTM (Danan G., Benichou C, 1993). Diapazonul punctelor pentru HAM 8-14 puncte (tabelul 39), iar în unele cazuri – prin determinarea substanței toxice sau a medicamentului în sânge sau urină.

**Tabelul 38. Caracteristica semnelor clinice, biochimice și histologice în HTM.**

Semnele biochimice	Gradul de exprimare	Evoluția la stoparea M cauzabil
<b>HTM cu citoliză izolată</b> <b>Histologic</b>	<b>ALT sporit mai &gt; 2 N</b> <b>Raport ALT/FA &gt; 5</b> <b>Necroză hepatocitară pan - sau centrolobulară, infiltrație inflamatorie în tracturile portale sau lobulare</b>	<b>În HTM severă – fulminantă sau însănătoșire timp de 1-3 luni</b>
<b>Colestază toxică pură</b> <b>Histologic în colestază izolată pură</b> <b>HTM colestatică</b>	<b>FA sporită &gt; 2 N</b> <b>Raport ALT/FA &lt; 2</b> <b>Colestază fără necroză în hepatocite, canalicule biliare centrolobulare, absența infiltrației inflamatorii în tracturile portale.</b> <b>Colestază, necroză a hepatocitelor + infiltrate inflamatorii moderate, colangită sau colangiolită</b>	<b>Însănătoșire în timp de 4-6 săptămâni</b>  <b>Însănătoșire timp de 1-3 luni, 10% - dezvoltă HTM cronică</b>
<b>HTM Mixtă</b> <b>Histologic</b>	<b>Raport <math>2 &lt; \text{ALT/FA} &lt; 5</math></b> <b>Necroză hepatocitară + infiltrație inflamatorie, colestază</b>	<b>Evoluție fulminantă în 40-50%, sau însănătoșire în 1-3 luni</b>

Interpretarea rezultatelor: legătură probabilă înaltă > de 8 puncte; legătură probabilă 6-8 puncte; legătură posibilă 3-5 puncte; legătură puțin probabilă 1-2 puncte; HTM exclusă < 0 puncte.

**Complicații.** Hipertensiune portală, varice esofagiene sau rectale, icter, ciroză hepatică, insuficiență acută sau cronică hepatică.



Tabelul 39. Criteriile RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) pentru HTM.

Parametrii/indicii	punctele
Timpul când a apărut ALT majorat (sau alte semne) de la Medicamentul (substanța chimică) cauzabil presupus	0 până la 2
Durata HTM	-2 până la 3
Factorii de risc	0 până la 2
Răspunsul la provocare (readministrare)	- 2 până la 3
Excluderea maladiilor nelegate cu HTM	-3 până la 2
Probabilitatea HTM cu remediu medicamentos presupus	0 până la 2
Administrarea altor Medicamente	0 până la 3

**Diagnosticul diferențial** se va efectua cu hepatitele virale A, B, C, D, CMV, pseudotuberculoza, mononucleoza infecțioasă, maladia Wilson-Konovalov și altele.

**Tratamentul HTM** prevede sistarea imediată a substanței sau medicamentului generator presupus, administrarea de antidot, odată ce acesta există (în hepatita prin supradozarea de paracetamol), dezintoxicarea, epurarea extracorporală în baza indicațiilor clinice. În caz de intoxicație cu mercur, arsenic, plumb este administrat unuțiu 5 mg/kg sau tiosulfat de Na endovenos. În cazul supradozării de Fe se va administra desferal per os sau D-feroxamin i/m. În mod normal, dacă nu se instalează insuficiența hepatică gravă, ficatul care are o putere uriașă de regenerare își va restabili funcțiile și nu sunt recomandate tratamente naturiste sau diverse suplimente, întrucât acestea pot face dificil procesul natural de regenerare a ficatului. Atunci când această măsură nu este suficientă, se pot prescrie corticosteroizi pentru o perioadă de aproximativ două luni sau până la normalizarea testelor hepatice. În situații mai grave, există centre specializate de hepatologie avansată, dotate cu aparataj medical, în special de dializă hepatică, de tip MARS, care mențin statusul pacientului în vederea transplantului hepatic.

În scop de dezintoxicare se vor efectua măsurile nespecifice de tratament simptomatic, sindromal, cu perfuzarea endovenoasă a soluțiilor de glucoză de 5%-10% în volum de 200-400-500 ml, sol. fiziologică 0,9% - 400 ml, Aminosol-Hepa, Aminosteril, Hepasal 500 ml, corecții ale tulburărilor hidro-electrolitice, diuretice și altele, conform indicațiilor clinice și protocoalelor aprobate pentru stări de urgență. În hepatita paracetamolică în primele 12-24 de ore se va administra antidotul N-acetilcisteina i/v și apoi per os timp de 5-7 zile. Oral se vor administra enterosorbenți: enterogel,

enterodez, polefepan. În cazul persistenței citolizei severe se vor administra corticosteroizi i/v, vitaminele grupei B (B1, B6), hepatoprotectori (legalon i/v, esențiale-forte i/v), în sindromul de colestază – acidul urodezoxicolic în doze de 15-25 mg/kg/corp în 24 de ore. În cazul dezvoltării insuficienței hepatice acute se va efectua dializa hepatică, iar la indicații clinice vitale – transplantul hepatic.

## COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ

Colangita sclerozantă primară (CSP) este o afecțiune inflamatorie cronică colestatică idiopatică, de cauză necunoscută, cu patogenie autoimună, distructivă și colestatică, cu afectarea ductelor biliare intrahepatice (septale și interlobulare) și extrahepatice, cu potențial de evoluție spre ciroză biliară secundară hepatică. În stadiile I și II se dezvoltă colangita distructivă nonsupurativă, sunt prezente semne clinice caracteristice hepatitei cronice. Criterii de diagnostic ale CSP:

- epidemiologice – frecvent se dezvoltă la sexul feminin (90% dintre cazuri);
- vârsta medie a semnelor clinice în debut începând cu 12-14 ani, frecvent se manifestă la vârsta de 40-50 de ani;
- frecvent este asociată cu afecțiuni autoimune extrahepatice; frecvent este în asociere cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolita ulcero-hemoragică în 70% dintre cazuri);
- prezintă marcheri serologici negativi specifici hepatitelor virale;
- anamneză negativă pentru consum de etanol sau medicamente hepatotoxice în antecedente;
- absența criteriilor de diagnostic pentru afecțiuni metabolice genetice;

- asocierea cu fenotipul HLA (B8, DR3, DRw52, DR7);
- clinic: sunt prezente pruritul ± icterul cronic, astenia fizică, hepatosplenomegalia; are debut insidios cu astenie, febră, semne directe și indirecte de coleastă;
- biochimic: valori crescute ale IgM, prezența anticorpilor antimitocondriali anti-AMA și anti-AMA-2 (în 98% dintre cazuri); prezența anticorpilor anti-neutrofilici;
- colangiografia endoscopică retrogradă sau transhepatică percutană are apespecificitate înaltă, punând în evidență stenoze neregulate de dimensiuni 0,5-2 cm în lungime, de formă inelară, care interesează ductele biliare intra- și extrahepatice, alternând cu segmente normale sau dilatate cu „aspect de sărac de mătâni”;
- modificările histologice sunt esențiale și determină inflamația și fibroza periductală; stadiile maladiei: stadiul I – histologic se caracterizează prin leziuni ductale floride; stadiul II – ductopenie – reducerea numărului ductelor biliare interlobulare; creșterea numărului pseudoductelor biliare, ductopenie septală/interlobulară, semne de „colangită obliterantă fibrozantă”, proliferare ductulară.

EGDS este necesară pentru constatarea varicelor esofagiene sau gastrice în cazul cirozei hepatice. Colangita sclerozantă primitivă duce la obliterarea ductelor intrahepatice și extrahepatice și are evoluție spre ciroză biliară și insuficiență hepatică.

Tratamentul în CSP este unul simptomatic și prevede combaterea pruritului, colestazei, administrarea de vitamine liposolubile A, E, D, K în caz de icter. Poate fi administrată corticoterapia (monoterapia) sau combinată cu azatioprină, dar acestea sunt puțin eficiente. Efecte pozitive și ameliorarea simptomatologiei clinice și paraclinice au fost constatate la terapia de durată cu acidul ursodeoxicolic în doze de 13-15-25 mg/kg/in 24 de ore. În cazul formării stenozelor ductelor biliare, este recomandată dilatarea endoscopică sau tratamentul chirurgical cu rezectarea stenozelor biliare sau instalarea anastomozelor biliodigestive. În cazurile de evoluție progresivă și dezvoltarea insuficienței hepatice acute, în baza indicației clinice vitale, este recomandat transplantul hepatic.

## DEFICITUL DE ALFA-1-ANTITRIPSINĂ

Deficitul de alfa-1-antitripsină (DAAT) este o boală genetică cu transmitere autozomal-recesivă (gena localizată pe cromozomul 6), caracterizată prin anomalie a metabolismului proteic care determină diminuarea valorilor serice ale alfa-1-antitripsinei, afectarea hepatică și respiratorie, cu evoluție spre ciroză hepatică și fibroză pulmonară. Deficitul de alfa-1-antitripsină (DAAT) este o boală genetică rară cu afectare hepatică, fiind identificabilă în 1-2% în cazurile de

boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), emfizem sau bronșiectazii. DAAT poate fi responsabil de manifestări hepatice grave atât la copilul nou-născut (coleastă, icter prelungit), cât și la adult (ciroză hepatică, tumori hepatice). Sinteza acestei proteine este guvernată de o genă PI (protease inhibitor) sau SERPINA1 localizată pe brațul lung al cromozomului 14 (14q31-32.3). S-au identificat până în prezent peste 120 de variante genetice ale genei PI, însă nu toate au aceeași importanță clinică, a căror transmitere este autozomal-dominantă cu penetranță incompletă. Cele mai frecvente sunt genotipurile PI\*Z și PI\*S.

Prezența genotipului Z se asociază cu cele mai scăzute niveluri plasmatice ale alfa-1 antitripsinei, cu risc major de dezvoltare a emfizemului pulmonar, precum și cu riscul de ciroză hepatică și neoplasm hepatic asociat. Ciroza hepatică apare în cadrul acestui genotip, și nu în cazul tuturor, ca urmare a unei modificări conformaționale a alfa-1 antitripsinei ce determină acumularea acesteia la nivelul reticulului plasmatic hepatic. Mai mult, la nivel intrahepatic, la t 37°C, miezul central al unei molecule de alfa-1 antitripsină interacționează cu structura laterală a alteia, participând astfel la acumularea intracelulară de polimeri de alfa-1 antitripsină. Această polimerizare declanșează două tipuri de efecte: cel acut, răspuns prompt al hepatocitului imediat după naștere, reprezentat de icter prelungit, cu hiperbilirubinemie și alterare a enzimelor hepatice, și cel cronic, reprezentat de o agresiune persistentă asupra hepatocitului, cu răspuns fibrotic, ce are drept consecință ciroza hepatică. O posibilitate mai rară este apariția carcinomului hepatocelular și colangiocelular. Riscul cel mai mare de afectare hepatică este legat de homozigotismul PI\*ZZ, în timp ce pentru heterozigoți acest risc este doar ușor crescut.

Manifestările clinice hepatice și pulmonare evidente nu apar decât atunci când concentrațiile serice de alfa 1-antitripsină sunt scăzute cu 30-40% față de cele normale. A fost demonstrat că în timp ce copiii sunt mai predispuși spre boli hepatice, adulții dezvoltă mai frecvent boli pulmonare. În DAAT ereditar cu manifestări hepatice valorile serice ale alfa-1-antitripsinei uneori au concentrații serice normale datorită procesului inflamator acut hepatic.

În ciuda faptului că DAAT este una dintre cele mai frecvente patologii genetice descrise, a fost raportat un număr relativ mic de cazuri în registrele internaționale conform recomandărilor OMS. Aceasta se explică prin informarea slabă și indicele scăzut de suspiciune în rândul cadrelor medicale practice privind această boală, dar și prin accesul insuficient în unele țări la metodele contemporane de diagnostic definitiv.

Alfa-1-antitripsina este principalul inhibitor al proteazelor serice cum sunt tripsina, elastina și al altor proteaze. Dacă inhibitorii nu sunt prezenți, eliberarea enzimelor proteolitice din plasmă către suprafețele organelor și în spațiile celulare determină leziuni tisulare. Alfa-1-antitripsina este o proteină sintetizată în ficat, care inhibă proteaza eliberată de celule în lichidele biologice ale organismului ca urmare a apoptozei și are o valoare de referință de 0,9-2,0 g/l sau 90-200 mg/dl. În ser se găsesc cel puțin 3 tipuri de antiproteaze, dintre care cele mai bine cunoscute sunt alfa 1-antitripsina și alfa 2-macroglobulina. Deficitul de alfa-1-antitripsină se asociază cu emfizemul pulmonar și ciroza hepatică, debutate la vârste tinere. Severitatea afecțiunilor este în funcție de statusul homo-/heterozigot. Determinarea alfa-1-antitripsinei se recomandă în cazul în care electroforeza proteinelor serice indică un nivel scăzut de alfa 1 globuline sau când există două benzi în regiunea alfa 1. Dozarea plasmatică a AAT este cel mai accesibil test diagnostic, însă și cel mai nespecific. S-a încercat determinarea unui cut-off care să poată prezice existența unei modificări genetice. Multiple valori au fost propuse, de referință însă rămâne valoarea diagnosticului de referință de nivelul sub 80 mg/dl (corespunzând unei valori de 11 μmol/L), valoare ce prezintă o sensibilitate de 99,5% și o specificitate de 96,5% pentru genotipul PI\*ZZ.

Valorile plasmatică ale alfa-1 antitripsinei sunt dependente de statusul imunologic al pacientului. Identificarea unor valori serice normale ale AAT în infecția pulmonară poate să însemne valori de bază scăzute în afara infecției și, deci, un risc de dezvoltare a bolii pulmonare. Mai mult decât atât, există variante ale alfa-1-antitripsinei care se asociază cu valori plasmatică normale, dar cu activitate antiproteazică mult diminuată și cu risc majorat de dezvoltare a emfizemului pulmonar. Din aceste motive dozarea plasmatică a alfa-1-antitripsinei nu trebuie să fie folosită ca unică modalitate de diagnostic. Următoarea etapă în diagnosticarea DAAT la copii este efectuarea electroforezei proteinelor. Existența unei alele de un anumit tip (exemplu PI\*Z) duce la definirea fenotipului aceluși tip, indiferent de varianta homo- sau heterozigotă (exemplu PI\*ZZ sau PI\*MZ). În cazul alelelor Null nu există proteină care să migreze, astfel acest test standard pentru această variantă și fenotiparea nu reprezintă metoda de confirmare a diagnosticului de DAAT.

Testarea valorilor plasmatică ale alfa-1-antitripsinei, fenotiparea și genotiparea lor se pot face în cazul suspiciunii de DAAT; testările genetice familiale – în cazul când un membru al familiei a fost identificat cu această maladie; consultația genetică a soțului/soției cu DAAT – pentru estimarea riscului; screening în masă a populației cu risc. În cazul predominării simptomelor extrapulmonare, este recomandată

testarea pentru DAAT a pacienților pediatrici cu boală hepatică de etiologie nedeterminată, precum și a adolescenților cu obstrucție persistentă, bronșiectazii, a pacienților asimptomatici cu obstrucție în absența factorilor de risc, precum și a adulților cu vasculită cu anticorpi c-ANCA pozitivi, acestea fiind recomandări de clasă B. De asemenea, se recomandă testarea rudelor de gradul I ale pacienților cu DAAT dovedit. Riscul de dezvoltare a cirozei hepatice crește o dată cu vârsta pacientului, astfel încât până la o treime dintre pacienții vârstnici cu fenotip homozigot PI\*ZZ ajung să decedeze prin hipertensiune portală sau alte complicații ale insuficienței hepatice cronice.

Screeningul enzimelor hepatice trebuie făcut periodic la pacienții cu DAAT, indiferent de identificarea sau lipsa identificării unei afectări pulmonare sau extrapulmonare, inclusiv a celei hepatice. Asocierea unui virus hepatitic sau a unei infecții respiratorii agravează în plus evoluția maladiei spre ciroză la pacientul cu DAAT, de aceea vaccinarea anti-virus hepatitic A și B este unica metodă eficientă de profilaxie. Tratamentul contemporan, recomandat de către Societatea Europeană de Medicină Respiratorie și Societatea Americană de Medicină Toracică, formulat în Standardul de Diagnostic și Tratament al Indivizilor cu Deficit de Alfa-1 Antitripsină (2012), include inițierea precoce a terapiei de augmentare cu administrarea intravenoasă a ATT în doze de 60 mg/kg corp o dată la 2-3 săptămâni sau doză lunară de 250 mg/corp. În caz de progresie a insuficienței hepatice, soluția optimă este transplantul hepatic, care se supune regulilor generale ale transplantului hepatic din insuficiența hepatică cronică.

## CIROZA HEPATICĂ

**Codul bolii conform CIM-XI: DB93.1; CIM-X: K74.**

**Definiție.** Noțiunea de ciroza hepatică (CH) provine de la cuvântul grecesc *kirros*, care redă culoarea ficatului determinată la bolnavii cu ciroză hepatică la examenul morfopatologic. Noțiunea a fost propusă în 1819 de Rene Laennec. CH se consideră un stadiu avansat al hepatitei cronice cu evoluție progresivă, ireversibilă, cu un proces inflamator în ficat, care este însoțit de necroză și proliferare nodulară a parenchimului (pseudolobul hepatic), cu creșterea reactivă a țesutului conjunctiv și fibroză difuză, dezorganizarea arhitectonicii și a rețelei vascular-lobulare. Conform datelor OMS (World Health Reports of WHO), în ultimii 20 de ani îmbolnăvirile de CH sunt în continuă creștere. În țările dezvoltate economic CH este una din cele 6 cauze principale de deces.

CH se deosebește histologic de fibroza congenitală (maladie fibrotică în focar) sau fibroza hepatică în caz de insuficiență cardiacă prin faptul că acestea din urmă nu induc

ciroza hepatică și nu formează noduli de regenerare. Fibroza este o entitate anatomică. Morfologic, CH se caracterizează prin: 1) distrucție și necroză a hepatocitelor; 2) septuri de țesut conjunctiv; 3) noduli de regenerare (pseudolobuli hepatici); 4) dezorganizare a arhitectonicii ficatului, cu fibroză și alterare a vascularizației. Modificările structurale determină tabloul clinic al CH: 1) alterare vasculară; 2) distrucția masei hepatocitare; 3) insuficiența hepatică; 4) inflamație portală; 5) manifestări imunologice.

Conform Clasificării Internaționale a Maladiilor în versiunea a X-a, se deosebesc următoarele forme clinice de ciroză și fibroză hepatică și codurile lor: K74 Fibroză și ciroză hepatică; K74.0 Fibroză hepatică; K74.1 Scleroză hepatică; K74.2 Fibroză și scleroză hepatică; K74.3 Ciroză biliară primitivă; K74.4 Ciroză biliară secundară; K74.5 Ciroză biliară fără precizare; K74.6 Ciroza ficatului (alte și neprecizate).

Cauzele CH la copii și factorii de risc sunt următorii: factorii ce determină prezența colestazei, atrezia căilor biliare, chistul coledochian, stenoza biliară, tumorile hepatice, colangita, maladiile ereditare ce evoluează cu colestază, medicamentele hepatotoxice; factorii ce determină necroza hepatocelulară (HA, HVB, C, D, E, G, hepatita neonatală cu CMV, HSV, rubeolică, medicamentoasă); factori genetici (glicogenoze, maladia Wilson, galactozemia, lipidozele, hemoglobinopatiile – talasemia, drepanocitoza, porfirie hepatică, Boala Rendu-Osler-Weber); factori vasculari: insuficiența cardiacă, pericardita constrictivă, hipertensiunea pulmonară, Sindromul Budd-Chiari.

Clasificarea CH. Se deosebesc următoarele tipuri de CH:

I. În baza criteriilor morfologice: macronodulară, micronodulară, mixtă, biliară:

- < micronodulară (noduli de regenerare < 3 mm);
- < macronodulară (noduli de regenerare > 3 mm – 2-3 cm);
- < mixtă.

II. În baza etiologiei:

1) Infecțioasă (virale B, C, D, G, mai rar – în baza sifilului congenital, sepsisului, citomegaliei formă generalizată);

2) Metabolică (fermentopatii ereditare, maladia Wilson, hemocromatoză, deficit de alfa-1 antitripsină, galactozemie, glicogenozele tip III, IV, intoleranță la lactoză, lipidoze, tirozinoză);

3) Ca rezultat al obstrucției mecanice (atrezia căilor biliare extrahepatice, chistul de coledoc, sindromul Alagile, deficitul de alfa-1 antitripsină, hipertensiunea pulmonară, mucoviscidoza, maladia Byler);

4) Ficatul congestiv (pericardită și endocardită septică, boala veno-ocluzională, sindromul Baad-Chiari, blocurile extrahepatice și altele);

5) Alcoolice;

6) Autoimune;

7) Ciroza infantilă indiană;

8) Ciroza idiopatică neclasificată (medicamentoasă, kwashiorkor, colita ulcerosă etc.).

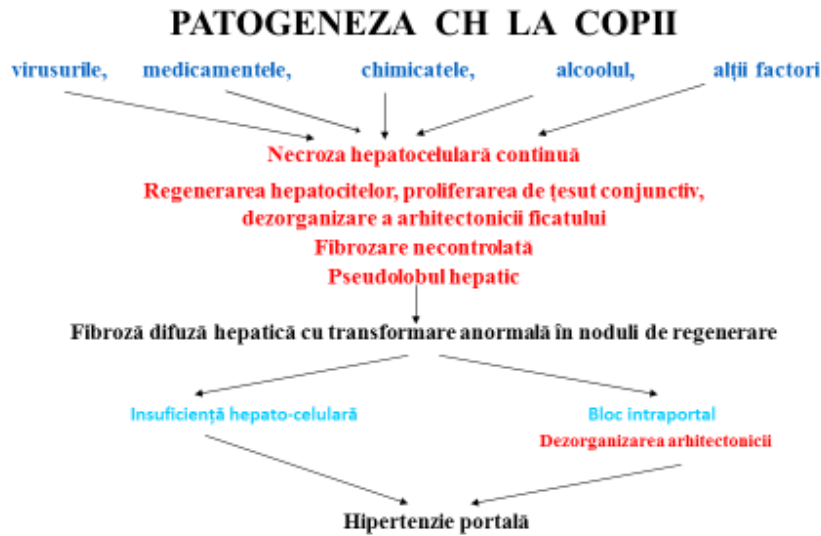
III. În baza semnelor clinice funcționale: în baza stadiului (inițial, format, distrofic), fazei (activă, neactivă); evoluției (progresive, stabile, regresiei), dereglării funcției ficatului (absentă, ușoară, severă), prezenței hipertensiunii portale (absentă, ușoară, moderată), hipersplenismului (prezent, absent).

Elementul principal în patogeneza (figura 52) dezvoltării cirozei hepatice îl constituie dereglarea circulației sangvine în ficat și sistemul portal. Drept rezultat al dereglărilor nervoase vegetative, are loc diminuarea fluxului sangvin în arterele și venele portale, cu instalarea spasmului. Ulterior se constată diminuarea evacuării sângelui de la sinusoidale, formarea șunturilor porto-cavale intrahepatice, redistribuirea fluxului sangvin spre splină, apariția șunturilor porto-cavale extrahepatice, staza în cordul drept.

Un alt mecanism de formare a CH este că sub acțiunea factorilor etiologici are loc necroza hepatocitară, regenerarea nodulară, restructurarea sistemului vascular, ischemia parenchimului hepatic, necroza hepatocitară. Afectarea hepatocitelor duce la activarea celulelor stelate, majorarea matricei intercelulare care conține collagen I și III (în limitele normale conține collagen de tip IV), se formează multiple glucoconjugate, proteoglicane, acid hialuronic și altele. Are loc activarea citokinelor proinflamatorii (TNF-alfa, IL-1, IL-6), factorului epidermal de creștere. Endotoxemia în CH este favorizată de creșterea permeabilității peretelui intestinului și suprimarea activității celulelor Kupfer care neutralizează endotoxina și participă la detoxifiere și eliminare. Citokinele mențin unele manifestări de sistem cum ar fi febra și anorexia. TNF-alfa, IL-1 și interferonul-alfa sporesc sinteza acizilor grași și dezvoltarea infiltrării grăsoase a ficatului. La pacienții cu CH are loc diminuarea metabolismului hormonal prin mecanismul de diminuare a funcției de glucuronilconjugare, se dezvoltă hiperaldosteronismul secundar (apar ascita și edemele), în sânge crește nivelul estrogenilor și androgenilor cu dezvoltarea hipogonadismului, ginecomastiei, a steluțelor vasculare.

Hipertensiunea portală se dezvoltă drept rezultat al vasoconstricției și al diminuării fluxului sangvin de la sinusoidale, are loc formarea de noi anastomoze arterio-venoase, crește presiunea în arterele hepatice față de cea din vena portă. Formarea ascitei are loc drept rezultat al hiperaldosteronismului și retenției de Na, diminuării presiunii oncotice a proteinelor sangvine din cauza hipoalbuminemiei, are loc sinteza sporită a limfei și staza limfatică la nivelul ficatului (edem

limfatic al ficatului), limfa trece în cavitatea abdominală și lichidul izotonic se filtrează prin peritoneum, are loc instalarea hipertensiunii portale.



**Fig. 52.** Patogeneza cirozei hepatice la copii.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice sunt dependente de tipul morfologic al CH. 40% din pacienții cu CH nu prezintă acuze și nu se adresează la medic. Cele mai frecvente acuze la pacienții cu CH sunt: astenia exprimată prin supraoboseală, scăderea ponderală, anorexia, dispepsia, durerile abdominale, meteorismul, urina hipercromă, hemoragiile gingivale și nazale, manifestările cutanate hemoragice, dereglările de somn, apatia, anxietatea, iritabilitatea.

Examenul obiectiv constată prezența subicterului scleral sau icterului cutanat (8,8%), febra (în CH decompensată), steluțele vasculare, eritemul palmar și plantar, circulația vasculară colaterală în formă de „caput medusae”, ginecomastia, alopecia, hipotonia musculară, hepatomegalia sau reducerea volumului ficatului, splenomegalia, ascita, dereglările psihice, iar în stadii avansate de boală cu encefalopatie hepatică apar

și dereglările intelectuale (euforie, reducerea memoriei, criticii), denutriția (25%).

Examenul de laborator determină următoarele modificări: anemie normocitară, leucopenie sau trombocitopenie (42%), hipoprotrombinemie, hiperbilirubinemie frecvent pe seama fracției indirecte, hipoalbuminemie, citoliză cu majorarea ALT și AST, timp de sângerare prelungit > 10 min.; majorarea timpului protrombinic, diminuarea indicelui de protrombină, creșterea INR și a fibrinogenului. Gradul de severitate a CH și prognosticul de supraviețuire pot fi determinate utilizând scorul Child-Pugh (tabelul 40): clasa Child-Pugh A 5-6 puncte care are un prognostic cu o durată de supraviețuire de 6-7 ani; clasa Child-Pugh B de 7-9 puncte; clasa Child-Pugh C cu > 10 puncte și o durată de supraviețuire de 2-3 luni.

**Tabelul 40. Gradul de severitate a cirozei hepatice după Child-Pugh.**

Manifestări/Scor (puncte)	1 punct	2 puncte	3 puncte
ascită	absentă	moderată	severă
encefalopatie	absentă	stadiul I sau II	stadiul III sau comă
albumina serică	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
bilirubina	< 35 mcmol/l	35-50 mcmol/l	> 50 mcmol/l
indice de protrombină	> 50%	40-50%	< 40%

În caz de infecție cronică cu VHB, VHC sau VHD sunt depistați markerii specifici caracteristici infecției cu VHB (AgHBs, anti-HBcor sumar, AgHBe, ADN VHB+/-), VHC (anti-HCV, ARN VHC +/-), VHD (anti-HVD IgM și IgG, ARN VHD+/-).

În ciroza autoimună se vor decela markerii specifici autoimuni cum ar fi anti-LKM-1, anti-LC, anti-SLM, anti-ANA, anti-pANCA, anti-AMA și anti-AMA-2 etc., iar în cazul hepatocarcinomului se vor depista titre majorate ale alfa-fetoproteinei serice.

Examinarea prin ultrasonografie abdominală cu dopler portal constată: hepatomegalie sau micșorare a dimensiunilor ficatului, majorarea diametrului venei porte ( $N < 11,5-12$  mm) și lienale ( $< 7$  mm), diminuarea vitezei medii de circulație splanhnică ( $N=0,15-0,22$  m/sec.), dezvoltarea colateralelor porto-cavale, porto-renale, splenomegalie, modificări difuze ale parenchimului ficatului.

EGDS constată hipertensiunea portală cu depistarea varicelor esofagiene și/sau gastrice, a gastropatiei congestive. Pentru copii este caracteristică dilatarea venelor cardiei gastrice, mai puțin este caracteristică prezența varicelor esofagiene sau a celor rectale. Pentru ciroza hepatică la copii sunt caracteristice manifestări sistemice.

#### 1. Manifestări digestive

- Varice esofagiene (22-58%)
- Varice rectale (19-59%)
- Litiata veziculară 30-46% cu volum majorat al dimensiunilor veziculei biliare (  $N=34-70$  mm în lungime)
  - Ulcerul gastro-duodenal (5-20%)
  - Pancreatita cronică
  - Colita cronică (20%).

2. **Manifestări pulmonare** (desaturația oxigenului pulmonar cu dispnee, cianoză, hipocratism).

3. **Hipertensiune pulmonară primară** (0,13%) de 6-8 ori mai frecvent în CH.

4. **Manifestări cardiovasculare (30-60%)** – tahicardie, puls săltăreț, extremități calde.

5. **Sindrom hepato-renal** (oligourie, creatininemie, uremie) cu semne de insuficiență renală (50-75%).

6. **Modificări hematologice** - diminuarea factorului II (protrombina) de coagulare, a fibrinogenului, timpului protrombinic și trombinic, creșterea timpului de recalcificarea, test etanolic pozitiv, prezența hemosiderozei secundare, leucopeniei, trombocitopeniei.

7. **Dereglări hidro-electrolitice** – hipopotasemie, hiponatremie, acidoză metabolică sau alcaloză.

**Exploărările instrumentale diagnostice includ următoarele:**

1. Ultrasonografia abdominală simplă sau cu dopler portal, cu determinarea dimensiunilor ficatului și splinei, a diametrului venei porte și venei lienale, venei gastrice, a vitezei medii sangvine în circulația splanhnică.

2. Puncția biopsie a ficatului cu cercetarea histologică a țesutului hepatic.

3. EGDS diagnostică, recto-colonosopia cu biopsia mucoasei gastrice sau intestinale.

4. Radiografia baritată a esofagului.

5. Scintigrafia hepatică.

6. Tomografia computerizată cu scop diagnostic diferențiat cu maladiile hepatice în focar.

7. Rezonanța Magnetică Nucleară simplă sau în regim de colangiografie, cu sau fără contrast.

8. Angiografia portală și arteriografia vaselor portale.

9. Paracenteza diagnostică și evacuatoare (la indicații clinice).

Factorii ce influențează nefavorabil prognosticul cirozei hepatice la copii: ascita refractară, hipoalbuminemia  $< 39$  g/l; scorul Child  $> 10$ ; encefalopatia hepatică, persistența hiperbilirubinemiei, gama-GT majorate, a uremiei, hemoragiile digestive superioare sau inferioare repetate.

**Tratamentul** cirozei hepatice la copii este unul nespecific, simptomatic și individualizat, depinde de etiologia maladiei hepatice, gradul de compensare și faza activității procesului inflamator. Este recomandat repausul la pat timp de 12 ore/zi, dieta rațională cu evitarea meselor abundente, fracționate în 4-5 prize, cu un aport caloric de 30-45 kkal/kg/corp/zi, proteine 1-1,5 g/kg/corp/zi, glucide 300-400 g/zi. Se vor administra hepatoprotectoare i/v (legalon, esențiale), 10-15 infuzii, apoi se va trece la administrarea per os timp de 2 luni.

În caz de hemoragii masive gastrice, rectale, interne, însoțite de anemie post-hemoragică: se vor perfuza eritrocite deplasmate, masă eritrocitară, trombocitară, plasmă nativă. Sângele integru nu este recomandat. Pentru stoparea hemoragiei gastrice se va instala sonda Blekmor sau se va efectua ligatura chirurgicală.

În cazul insuficienței hepatocelulare sunt recomandate perfuzii de sol. glucoză 5% 200-500 ml, vit. C, B<sub>6</sub>, panangină, sol. de Ca gluconat, Hepasol 10 ml/kg, Reosorbilac. În encefalopatia hepatică – per os se va administra lactuloză în doză de 10-40 ml/24 ore timp de 3-6 luni, per os probiotice pentru restabilirea florei intestinale.

În sindromul ascitic este recomandat un regim alimentar hiposodat cu 1-2 g/24 ore de sare, proteine 1 g/kg/corp/24 ore, diuretice (furosemidă, spironolactonă, 50-75-100 mg/24 ore 3-5-7-10 zile, apoi doza se va micșora până la 12,5 – 25 mg/24 ore și se va menține periodic pe parcursul multor luni/ani. În caz de rezistență la terapia diuretică se va

administra lazix 20-40 mg/zi peste o zi, la obținerea efectului clinic se va trece la doza de susținere; poate fi administrată furosemidă în doze de 20-40 mg 1 dată în 10-20 de zile. Cu scopul profilaxiei varicelor esofagiene se vor administra i/v H-2 blocante (cuamatel, famotidină), iar în encefalopatia hepatică se va indica manitolul.

În lipsa efectului în urma terapiei conservative simptomatice și în cazul instalării insuficienței hepatice se va apela la metode avansate de tratament de epurare extracorporală cum sunt hepatodializa sau plasmafereza. La stabilizarea stării generale a pacientului cu ciroză hepatică se va examina oportunitatea efectuării intervențiilor chirurgicale paleative, cu instalarea anastomozelor porto-cavale sau spleno-renale. Pacienților cu ciroză hepatică compensată și subcompensată li se recomandă evitarea efortului fizic și surmenajului psihic; este recomandată odihna suplimentară scurtă pe parcursul zilei; de 2 ori în an pacientul cu CH necesită spitalizare în subdiviziuni specializate pediatrie de gastroenterologie pentru corecția tratamentului. În cazul pacienților cu CH este necesară evitarea polipragmaziei și a medicamentelor cu efect cumulativ și hepatotoxic, a procedurilor de fizioterapie și tratament balnear. În cazul CH de etiologie virală B, C sau D cu viremie înaltă și al formelor decompensate tratamentul antiviral va fi prescris individual, ținând cont de beneficii și riscuri.

## INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ ȘI CRONICĂ LA COPII

### Codul bolii conform CIM-XI: DB91.Z

**Insuficiența hepatică acută (IHA)** este o coagulopatie, exprimată de  $INR > 1,5$  și manifestări neurologice caracteristice encefalopatiei hepatice, fără prezența semnelor clinice de ciroză hepatică preexistentă, care are o durată de până la 26 de săptămâni de la debutul maladiei hepatice.

**IHA fulminantă** este o deteriorare rapidă a stării generale cu instalarea icterului, a coagulopatiei și a encefalopatiei, cu comă hepatică, secundar necrozei acute hepato-celulare, în decurs de max. 8 săpt. de la debutul simptomelor bolii hepatice (la copil) sau în absența unei hepatopatii preexistente (la adult). La copil, există boli cronice ereditare, care pot fi însoțite de IHA așa ca tirozinemia, maladia Wilson.

**Etiologia și patogeneza IHA.** Severitatea leziunilor hepatice depinde de timpul de acțiune și intensitatea agentului etiologic, de susceptibilitatea gazdei. S-a demonstrat totuși că variabilitatea susceptibilității individuale de a dezvolta o IHA ține de răspunsul imunologic la o infecție, factorii genetici care imprimă o anumită capacitate de degradare a medicamentelor, activitatea protectoare a diferitor procese

intrahepatice, capacitatea regenerativă a ficatului. În cazul infecțiilor, mutațiile genomului viral (VHB) sau asocierile virale cresc riscul apariției IHA fulminante.

Factorii ce determină alterarea funcțională a ficatului după expunerea la o agresiune acută sunt următorii: extinderea alterării membranei hepatocitului, disfuncția organelor celulare, modificarea circulației hepatice, capacitatea de regenerare a ficatului. Elementul esențial în IHA constă în acumularea de substanțe neuroactive în plasmă ca urmare a incapacității de detoxifiere a ficatului: drept rezultat apare hiperamoniemia, acțiunea sinergică a unor neurotoxine (amoniu+mercaptan+acizi grași cu lanț scurt), falși neurotransmițători apăruți din degradarea inadecvată a acizilor aminați aromatici și cu lanț ramificat (fenilalanină, tirozină, triptofan). Se înregistrează acumularea excesivă de GABA în plasmă, fără posibilități de detoxifiere în ficat (în mod normal, GABA se sintetizează în cantități adecvate în creier, fiind un neurotransmițător inhibitor).

**Factorii** care precipită sau agravează encefalopatia hepatică sunt: excesul de proteine sau aminoacizi; hemoragiile gastrointestinale, procedurile chirurgicale, constipațiile, hipoglicemia, hiponatriemia, uremia, hipoxia, hipotensiunea arterială, sepsisul, sedativele, tranchilizantele, diureticele, paracenteza incorectă.

**Simptomatologia.** Următoarea simptomatologie anticipează encefalopatia hepatică și coma: anorexie persistentă și „fetor hepatic” – haleină (miros de ficat crud), persistența și/sau accentuarea hemolizei, rezistența la vitamina K, prelungirea timpului de protrombină, albuminele serice și ale IgA, IgM, IgG diminuate. Paraclinic se constată creșterea excesivă a ALT și AST peste 3000 ui/l timp de peste 2 săptămâni, a bilirubinei peste 300  $\mu\text{mol/l}$  (20 mg%); apariția ascitei, alcalozei și hipocapniei, în urma hiperventilației (semn constant), a modificărilor neuropsihice la EEG – unda delta patologică. Atenția este în mod obișnuit atrasă de apariția semnelor neurologice caracteristice encefalopatiei, în funcție de care sunt 4 stadii: stadiul I – mișcări din mâini în formă de aripi de fluture; stadiul II – confuzie mentală, agitație; stadiul III – comă puțin profundă cu hipertonie, semn Babinski; stadiul IV – comă profundă, abolirea reflexelor, convulsii, pauze respiratorii. Se instalează hipoglicemia, creșterea ușoară a azotului, în contrast cu hiperamoniemia, leucocitoza (uneori leucopenia), trombocitopenia.

**Complicațiile IHA:** edem cerebral, coagulopatie și hemoragie, hipoglicemie, hipotensiune arterială, infecții, anomalii ventilatorii, disfuncții cardiace, insuficiență medulară, insuficiență renală (75 % din cazuri).

**Tratamentul IHA.** Transplantul hepatic se bazează pe indicații vitale în orice formă etiologică de IHA cu prognostic

negativ și prezență a < 15% din celule hepatice sănătoase din volumul hepatic sau factor V < 20-30% din valorile normale. Contraindicațiile pentru transplantul hepatic sunt următoarele: coma hepatică de gradul V, prezența edemului cerebral, a infecțiilor cu VHB (risc de recurență pe ficatul transplantat).

**Insuficiența hepatică cronică (IHC).** ICH este un sindrom de diminuare a funcțiilor hepatocitelor, care se dezvoltă în cadrul maladiilor acute sau cronice hepatice, cu o durată mai mare de 6 luni. Mecanismul constă în insuficiența hepato-celulară acută sau cronică și dezvoltarea hipertensiunii portale. Factorii declanșatori sunt următorii: evoluția progresivă a maladiei hepatice acute sau cronice, a steatozei sau cirozei hepatice, sindromul Budd-Chiari, necroza hepatică ischemică, tumorile hepatice, hemopatiile maligne, administrarea de preparate hepatotoxice, a sedativelor, hemoragiile digestive superioare sau inferioare, tratamentul diuretic masiv și de durată, evacuarea cantității mari de lichid ascitic fără perfuzie compensatorie în timpul paracentezei, infecțiile acute respiratorii, urinare, peritonita bacteriană.

IHC fulminantă este caracterizată prin IP < 50%, prezența semnelor de encefalopatie hepatică, a icterului timp de până la 15 zile; IHC subfulminantă caracterizată prin IP < 50%, icter mai mult de 15 zile, prezența semnelor de encefalopatie hepatică.

**Manifestările clinice ale IHC:** sindrom astenic avansat (astenie, oboseală nemotivată, dereglări de somn, labilitate emoțională), sindrom dispeptic progresiv (inapetență, grețuri, meteorism abdominal, encefalopatie hepatică, sindrom icteric. Sindromul hemoragipar este caracterizat de sinteza diminuată a factorilor de coagulare I – fibrinogen, II – IP; V, VII, X (timpul Quick), sindromul endocrin – amenoree, sterilitate, hipogonadism, ginecomastie, feminizare, dipilarie, atrofie testiculară, sindromul anemic – diminuarea producerii medulare, diminuarea vieții eritrocitului și dezvoltarea hemolizei. Manifestările cardiovasculare sunt exprimate prin diminuarea rezistenței periferice arteriale și creșterea hiperchineziei circulatorii cu tahicardie, hipertensiune arterială, cianoză indusă de desaturația arterială în oxigen. Pentru pacienții cu CH sunt caracteristice infecțiile bacteriene – episoade septice, febră, hipotermie, colaps cardiovascular, hipoglicemie, diminuarea catabolismului medicamentelor, retenția de Na, hipertensiune portală, precomă sau comă hepatică.

IHC uneori poate fi asimptomatică; astenia – a nu se confunda cu EH, poate fi prezent icterul, semnele de encefalopatie hepatică de diferit grad I, II, III, IV, angioame stelare, eritroză palmară, hipocratism digital, osteopenie, periostită, osteoporoză.

### **Criteriile de evaluare a gradului de encefalopatie hepatică (EH).**

În stadiul subclinic EH la un examen obișnuit nu se determină. Sunt caracteristice dificultățile legate de efectuarea lucrului cotidian, de conducerea automobilului, se impune necesitatea efectuării testelor psihomotorice – testul liniilor și cifrelor, modificări ale scrisului. Stadiul I – euforie sau depresie, stare de confuzie ușoară, tulburări ale somnului, exprimare neclară, asterixis prezent sau absent, apatie ușoară, puțin distrat, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie, oboseală precoce, somnolență ziua, insomnie noaptea, tremor ușor, tulburări de coordonare, asterixis (*flapig tremor*); Stadiul II – asterixis, confuzie moderată, letargie, fetor hepatic; Stadiul III – stopor, răspuns slab la stimuli dureroși, asterixis exprimat, hiperreflexie, clonus, rigiditate; Stadiul IV – comă profundă, reflexe abolite, absența tonusului muscular, rigiditate de decerebrare, fenomene oculo-cefalice, dispariția răspunsului la excitanți dureroși.

**Criterii de laborator și instrumentale de determinare a severității EH:** IP diminuat, fibrinogen redus, hipoalbuminemie, hipocolesterolemie, hiperamoniemie; EEG constată încetinirea activității ritmului alfa, apariția undelor delta patologice, potențiale evocate patologice, modificări la TC sau RMN cerebral.

**Tratamentul IHC include:** măsuri generale cu înlăturarea factorului declanșator. Regim dietetic: diminuarea aportului de proteine până la 20-30 g/zi, reducerea hiperamoniemiei cu administrarea lactulozei, sterilizarea intestinală cu administrarea metronidazolului, ampicilinei timp de 5-10 zile per os sau prin sondă nazogastrală; copiilor mai mari de 16 ani le poate fi administrată PO rifaximina sau rifampicina. Inactivarea amoniacului poate fi realizată prin administrarea PO de ornitin-aspartat, ornicetil, L-carnitină, i/v sol. aminoacizi: Aminosteril N-hepa, Hepasol, alfa-acidul lipoic; administrarea enterosorbentilor – carbolen, enterodez, enterosgel, fibrofit, a preparatelor de Zn. Combaterea hemoragiei și corecția dereglărilor hemodinamice include: tratamentul infecțiilor, corectarea terapiei diuretice, reducerea toxinelor (medicamentoase și nemedicamentoase), evitarea preparatelor sedative și hepatotoxice – administrarea aminazinei este contraindicată; se va prescrie tratamentul encefalopatiei hepatice, al hipertensiunii portale, corecția sindromului ascitic și edematic, dereglărilor echilibrului electrolic, iar la indicații clinice – alimentarea parenterală. Dacă terapia conservativă nu va avea rezultate scontate, se va examina oportunitatea epurării extracorporale prin dializă hepatică sau a transplantului hepatic. Fără transplant hepatic prognosticul în IHA și IHC este rezervat.



# Patologia aparatului nefroureinar

## EMBRIOLOGIA RINICHIULUI

Formarea aparatului urinar începe în direcție craniocaudală în a treia săptămână de viață intrauterină, prin apariția succesivă a trei structuri bilaterale: pronefrosul, mezonefrosul și metanefrosul.

La sfârșitul celei de-a 3-a săptămâni de viață embrionară se formează *pronefrosul*, prin diferențierea în nefrotoame a cordoanelor celulare ale mezodermului intermediar. Nefrotoamele veziculează în 7-10 perechi de nefrotubuli, care se deschid proximal în cavitatea celomică, iar distal constituie tubul colector comun (ductul pronefric, canalul Wolff). În a 4-a săptămână, ductul pronefric se deschide caudal în cloacă. Regresiunea pronefrosului începe foarte timpuriu, astfel încât tubulii craniali dispar înaintea apariției celor caudali.

Începând din săptămâna a 4-a, *mezonefrosul* se dezvoltă caudal de pronefros. Mezodermul mezonefrotic se veziculează ampular, apoi se invaginează, pentru a forma capsula glomerulară, în care arterele segmentare ale aortei dorsale se ramifică în capilare glomerulare pentru constituirea corpusculului mezonefric. Mezonefrosul este constituit din 70-80 de glomerule și tubuli, luând un aspect fusiform, de la septul transversal până la segmentul 3 lombar.

*Metanefrosul* se dezvoltă între săptămânile a 5-a și a 36-a de viață intrauterină. Metanefrosul inițial compact sub forma unui blastem metanefrogen este segmentat prin bifurcarea succesivă a mugurelui ureteral.

Blastemul metanefrogen înconjoară fiecare tub nou-format; se condensează pentru a forma mase celulare peritubulare. Sub inducția semnalelor provenite de la ansa ureterală,

celulele mezenchimale se transformă în vezicule care se alungesc, iau forma de „S”, devenind tubulare, cu 3 porțiuni:

- porțiunea distală devine ramul ascendent al ansei Henle și tubul contort distal;
- porțiunea mijlocie devine tubul contort proximal și ramul descendent al ansei Henle;
- porțiunea proximală devine capsula glomerulară.

Capsulele de țesut metanefrogen obținute prin diviziunea mugurelui ureteral proliferază concomitent cu fiecare nouă diviziune a arborelui ureteral.

Imediat după formare, capsulele metanefrogene se transformă în vezicule metanefrogene, se alungesc (se formează ansa Henle) și se încurbează (se formează tubul contort proximal și tubul contort distal), devenind nefroni.

Epiteliul veziculelor metanefrogene secretă factori angiogenetici. Extremitatea proximală a nefronului se invaginează, pentru a forma capsula Bowmann a glomerulului, astfel, celulele endoteliale sunt aduse în capsula glomerulară și pe măsură ce iau contact cu vasele aferente se apropie de epiteliul veziculei metanefrogene, iar la locul de contact se turtesc, alcătuind structura bilaminară a capsulei Bowman (corpusculul renal).

Concomitent cu formarea corpusculului renal, extremitatea distală a veziculei metanefrogene se deschide într-un tub colector, stabilindu-se astfel o comunicare între elementele secretoare ale nefronului (format din blastemul metanefrogen) și elementele excretorii (formate pe seama mezonefrosului) cu tubul colector (mezonefrogen) învecinat. Rinichiul metanefros devine funcțional, poate filtra plasma de la glomerul. Prin tubul contort proximal, filtratul

glomerular (urina primară) trece în ansa Henle, apoi în tubul contort distal, de unde ajunge în tubul colector.

În tubulii colectori se formează urina secundară (prin resorbție și secreție), care este eliminată în pelvis și apoi prin ureter ajunge în vezica urinară, de unde urina fetală este excretată în cavitatea amniotică.

Formarea de noi nefroni se oprește la un făt de 2100-2500 de grame, dar la prematurii sub 2500 de grame nefrogeneza continuă postpartum. La termen fiecare rinichi conține între 850000 – 1000000 nefroni.

Inițial, metanefrosul este situat în pelvis în dreptul primelor două vertebre sacrate, cu marginea convexă dorsal, iar hilul situat ventral, în contact cu peretele ventral al abdomenului. În săptămâna a 8-a i.u. metanefrosul începe procesul de ascensiune și rotație.

Ascensiunea are loc în două etape:

- ascensiunea rapidă în S8, datorită creșterii în lungime a peretelui abdominal și desfășurării coloanei vertebrale;
- ascensiunea lentă până la vârsta de 11 ani. Pe parcursul acestei ascensiuni rinichii întâlnesc un obstacol (artera mezenterică inferioară, un ultim ram median al arterei aorte, pe care dacă nu o depășesc (rinichiul în potcoavă) nu pot ajunge în poziția normală, în regiunea L1 – L2 devenind rinichi ectopici.

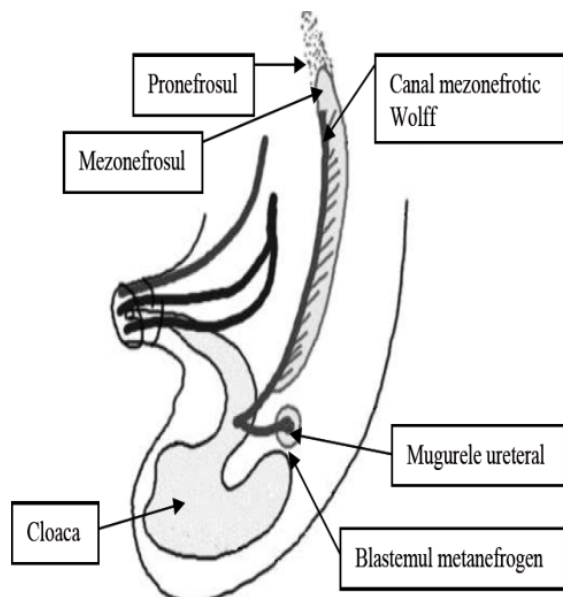


Fig. 1. Embriologia rinichiului.

Concomitent cu ascensiunea are loc rotația rinichilor la 90°, astfel încât marginea convexă ajunge lateral, iar hilul medial; acest proces se termină în lunile a 4-a – a 5-a i.u. În decursul lunii a 3-a i.u. rinichiul devine funcțional, dar nu intervine decât atunci când funcția excretorie a placentei este deficitară.

La naștere rinichii au aspect multilobular. Mărirea de volum a nefronilor și a parenchimului renal în timpul copilăriei determină aspectul neted al rinichilor la adult.

Sistemul vascular al rinichiului definitiv diferă de cel al etapelor anterioare, nu numai ca sursă, dar și ca aspect. În momentul apariției sale rinichiul este vascularizat de vase arteriale tranzitorii, ramuri ale arterei iliace comune și aortei; pe măsură ce ascensionează spre poziția definitivă, este vascularizat de ramuri ale arterelor mezonefrotice (arterele intersegmentare dispuse între segmentele T11 - L4). Arterele renale definitive se formează din regiunea lombară a aortei. Vasele arteriale tranzitorii în mod normal dispar. Artera segmentului L2 va rămâne definitivă, iar uneori pot persista și alte artere (1-2 artere polare). Există numeroase variante de artere și vene renale care reflectă modificările vasculare datorate migrării rinichilor. Rinichii au o arteră renală unică și o venă renală unică în proporție de 39% din cazuri. În perioada metanefrosului rinichii au o vascularizație dublă: arterială din aortă și venoasă sub formă de sistem port renal.

Începând cu a 5-a săptămână embrionară, are loc dezvoltarea ureterului și a rinichiului, odată cu apariția mugurelui ureteral, care se prelungește în mezenchimul nefrogenic în direcție dorsocranială, formând schița ureterului. Din săptămâna a 6-a, mugurele ureteral prezintă ramificații, care vor da naștere rinichiului și componentelor sale, de la pelvis până la nefron. Între săptămânile a 10-a și a 14-a, calicele și bazinetul capătă o formă definitivă prin distensia lor de către prima urină formată.

*Nefronii* se formează în a 10-a săptămână, prin microcondensări atașate de extremitățile ampulare ale tuburilor colectori. Cupele formează o microcavitate centrală, ce va comunica cu lumenul tubular. Cavitatea sau vezicula proliferază, se alungește și ia aspectul literei „S”. Elementele vasculare ale glomerulei derivă dintr-un capilar sangvin care proliferază, se extinde și se diferențiază în arteriole și capilare glomerulare. Celulele mioepiteliale ale tunicii arteriolare medii și cele mezangiale derivă din celule mezenchimale primitive din fanta inferioară a veziculei „în S”. Dezvoltarea elementelor epiteliale și vasculare are loc simultan cu alungirea veziculelor „în S” și cu diferențierea lor în variate segmente tubulare ale nefronului.

Între săptămânile a 5-a și a 15-a, apare comunicarea între nefronii pe cale de dezvoltare și ampulă; ampula nu induce formarea unui nou nefron înainte de finalizarea celui precedent și, consecutiv, se formează o nouă generație de tubi colectori.

Între săptămânile a 15-a și a 22-a, se formează arcadele; nefronii care se constituie nu se atașează de tubii colectori, ci

devin legați unii de alții printr-un tub comun, aflat în legătură cu canalul colector, ansamblul având aspect de arcadă.

Între săptămânile a 22-a și a 36-a, ampulele nu se mai ramifică, dar dau naștere la noi nefroni; fiecare nefron se atașează, în spatele zonei de creștere, de canalul colector. Pentru fiecare ampulă există 5-7 nefroni de generații diferite și, pe măsură ce se termină ultima generație, extremitățile canalelor colectoare degenerază. După a 36-a săptămână, activitatea ampulei încetează și ea nu mai produce tubi colectori sau nefroni. Tubii cresc în lungime și se maturizează.

#### Noțiuni de anatomie a aparatului urinar

Aparatul reno-urinar este alcătuit din doi rinichi, căile evacuatoare ale urinei: calicele mici și mari, bazinetele,

ureterele, vezica urinară și uretra. Rinichii (latină *ren*, adjectiv *renal*; greacă *nephros*) au forma de boabe de fasole, poziție oblică de sus în jos și dinăuntru în afară, fiind situați retroperitoneal paravertebral, sub diafragm. Fiecare rinichi, înconjurat de un strat celulo-adipos și învelit de o capsulă fibroasă inextensibilă, este situat în loja renală. Din cauza spațiului redus pe partea dreaptă, rinichiul drept este mai coborât decât cel stâng. Fiecare rinichi este irigat separat cu sânge din arterele renale ce provin de la aorta descendentă (abdominală), iar venele renale (*vena renalis*) transportă sângele de la rinichi la vena cavă inferioară. Urina este eliminată prin două uretere în vezica urinară și apoi prin uretră în exterior.

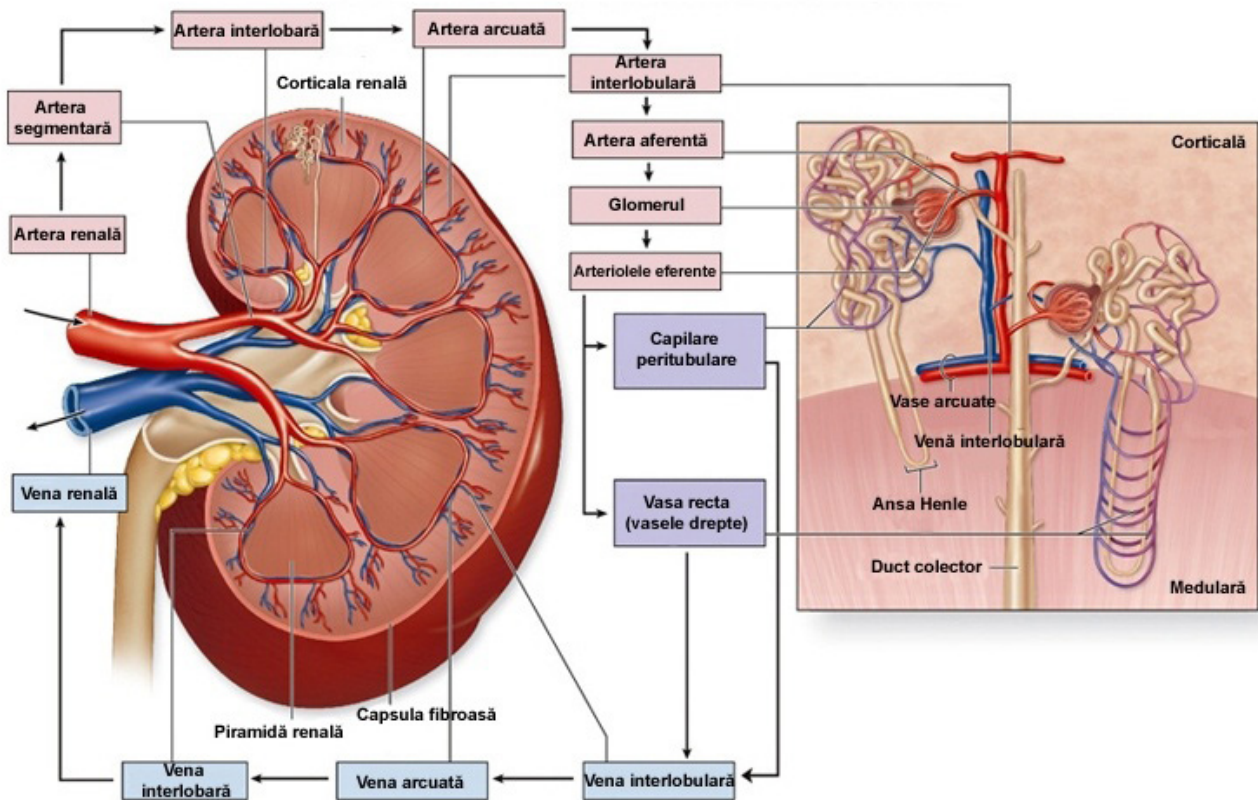


Fig. 2. Structura rinichiului.

**Topografia rinichilor:** la nou-născut polul inferior al rinichilor se află sub creasta iliacă, la vârsta de 1 an polul inferior este la creasta iliacă, la 2 ani – polul inferior este deasupra crestei iliace, la copilul mare și la adult rinichii sunt dispuși la nivelul vertebrelor  $T_{11}$ - $T_{12}$  și  $L_1$ - $L_2$ .

**Dimensiunile rinichiului:** la nou-născut raportul lungime/lățime este 4-4,5 × 2,3-2,7 cm, la copil sub 5 ani – 8,5 × 4,3 cm, la 5-7 ani – 9,5 × 4,3 cm, la 8-11 ani – 11,2 × 5,3 cm, la 12-15 ani – 12,6 × 6-7,5 cm.

**Greutatea rinichilor:** la naștere constituie 11-12 g (1/100 din greutate), se dublează la 6 luni, se triplează la 12 luni (36-37 g), la 15 ani este 105-120 g (1/320 din greutate).

**Pelvisul (bazinele) renal:** la copil sub 1 an nu depășește 5 mm, la copil peste 1 an nu depășește 8 mm, țesutul muscular și elasticitatea sunt insuficient dezvoltate.

**Ureterele:** au diametru și lungime relativ mari, pereți hipotoni, traiect sinuos, multe curburile fiziologice, la naștere au

5-7 cm, la 2 ani – dublarea lungimii la 10-14 cm, la adult – circa 27-30 cm.

*Vezica urinară:* organ abdominal pelvin cu țesut muscular insuficient dezvoltat, dar bine dezvoltată mucoasa. La sugar are o poziție mai înaltă, coboară treptat după vârsta de un an. Ca-pacitatea vezicii urinare și tonusul musculaturii ei variază cu vârsta, se dezvoltă odată cu instituirea controlului sfincterian, la naștere este 40-50 ml, la sugar – 80 ml, la 1 an – 100 ml, la 2 ani – 140 ml, la 3 ani – 160 ml, la adult – 300-400 ml.

### Aspectul macroscopic al rinichiului

În secțiune longitudinală parenchimul renal delimitează:

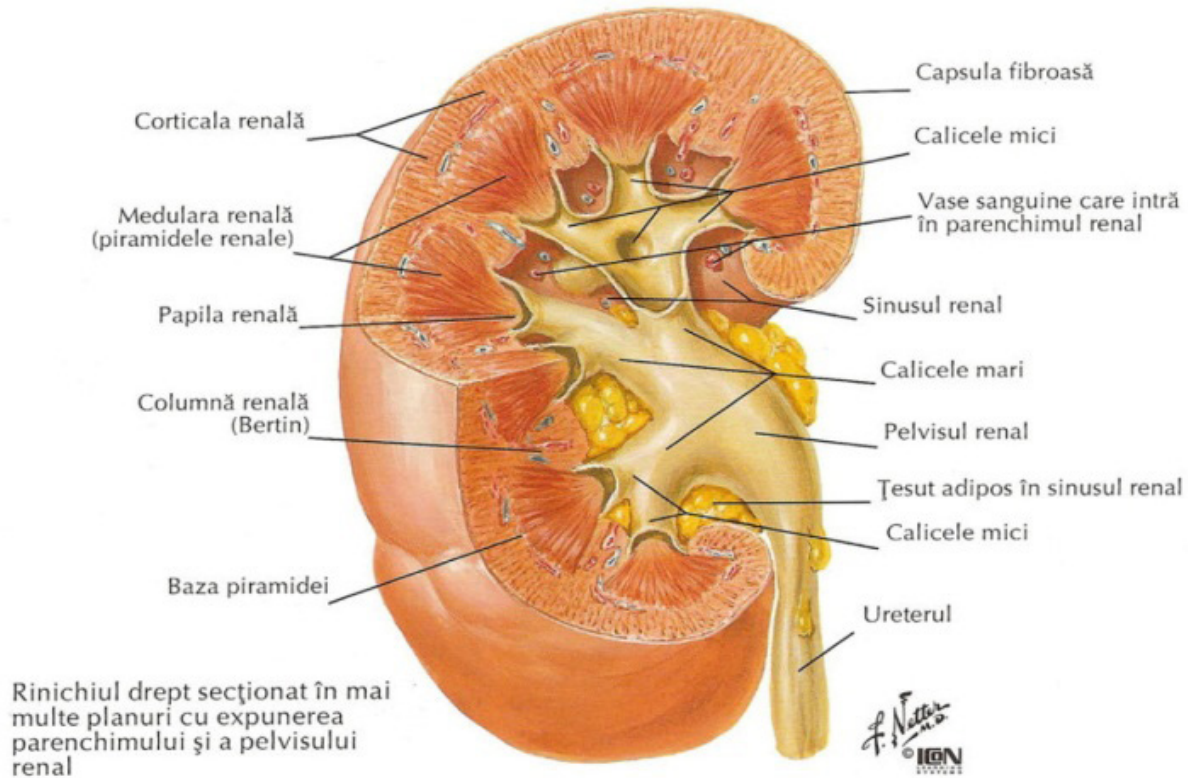


Fig. 3. Structura microscopică a rinichiului.

### Particularități anatomice ale aparatului renal la copil:

- pentru aparatul renal la copii sunt specifice următoarele particularități: dimensiuni și greutatea rinichilor relativ mari (în raport cu masa corporală); topografic rinichii dispuși mai jos (pot fi palpabili);
- mobilitate crescută a rinichilor;
- rinichiul are structură lobulară până la 2-3 ani, corticala subdezvoltată;
- ureterele lungi și cu multe curbură fiziologice;

- zona corticală renală – zonă externă cu grosimea de 8-12 mm, conține glomerulii nefronilor, tubii contorți proximali și distali, ductele colectoare, reprezintă stratul de filtrare a rinichilor;

- zona medulară – zonă internă, este stratul tubilor uriniiferi și al ansei Henle.

Măduva renală este structurată în 10-12 piramide cu baza spre cortex și vârful spre hilul renal, numite piramidele Malpighi. Vârfulurile acestor piramide se numesc papile renale, care se deschid în calicele renale. Acestea, unindu-se, formează bazinetul care se continuă cu ureterul; hilul renal – locul de trecere pentru vasele sangvine, limfatice, nervi și uretere.

- vasele limfatice renale și intestinale comunică, factor de translocare a florei microbiene patogene din intestin-rinichi;
- capsula renală subțire;
- uretra la fete scurtă, largă;
- vezica urinară dispusă mai sus, palpabilă.

Nefronul este elementul morfo-funcțional esențial al rinichilor. Un rinichi conține 1,0-1,3 milioane de nefroni, numărul total este în jur de 2,0-2,6 mln. Maturizarea definitivă a nefronului se produce către vârsta de 2 ani.

**Tabelul 1. Dimensiunile rinichiului.**

Vârsta	Lungimea	Lățimea	Grosimea	Greutatea
La nou-născut	4-5 cm	2-2,5 cm	2 cm	10-12 g
La 1 an	5-5,5 cm	2,5-3 cm	2 cm	35-40 g
La 5 ani	6-7 cm	3-4 cm	1,5-2 cm	55-65 g
La 15 ani	8-9 cm	4-5 cm	2-2,5 cm	100-200 g
La adult	10-12 cm	5-6 cm	3 cm	115-150 g

Nefronul este format din două segmente: corpusculul renal și structurile tubulare renale.

Corpusculul renal Malpighi (glomerulul renal) are următoarele componente: glomerulul este un ghem din 3-4 anse capilare între arteriola aferentă și arteriola eferentă, adaptate pentru ultrafiltrarea glomerulară. Lungimea capilarelor glomerulare atinge  $\approx 13$  km, suprafața capilarelor  $\approx 1,6$  m<sup>2</sup>. Între aceste anse se găsește țesutul mezangial. Capsula Bowman învelește ghemul capilar cu cele două foițe (internă, care aderă la capilarele glomerulare, și externă, care continuă cu tubul proximal), între care se găsește spațiul de filtrare glomerulară.

Membrana filtrantă glomerulară (filtrul glomerular) reprezintă porțiunea funcțională a glomerulului renal și asigură controlul cantitativ și calitativ al substanțelor care trec prin capsula Bowman. Filtrul glomerular este alcătuit din 3 straturi bine evidențiate:

Partea internă – endoteliul capilar cu celulele endoteliale. Este un strat de celule plate, unite între ele, a căror citoplasmă are pori multipli ce realizează membrana fenestrată. Celulele endoteliale sunt acoperite de o peliculă de glicocalix polianionic – o sialoproteină cu sarcină electrică negativă, care previne filtrarea proteinelor.

Membrana bazală glomerulară (MBG) reprezintă porțiunea mijlocie, o structură acelulară (gel hidratat polianionic), care tapetează ansele glomerulare. MBG este alcătuită din trei foițe: lamina rară internă, lamina rară externă, iar între ele este plasată lamina densă. Principalele componente ale MBG sunt collagen tip IV, V, glicoproteine, proteoglicani, sialoproteine. Prin încărcătura electrostatică negativă, MBG interacționează cu sarcinile electrice ale substanțelor filtrante, constituind o barieră electrostatică foarte fină.

Celule mari epiteliale – podocite cu prelungiri digitiforme citoplasmice care străpung MBG, formează fanta (diafragma) de filtrare. Podocitele sunt acoperite de un strat de glicoproteină anionică bogată în acid sialic, electrostatic negativă. Ele se găsesc pe MBG și împreună formează foița externă a capsulei Bowman.

Mezangiul, format dintr-o matrice extracelulară și celulele mezangiale, se găsește sub forma unui ax în lobul glomerular. Matricea mezangială constituie suportul pentru ansele capilare în lob, umplând spațiile între acestea. Celulele mezangiale îndeplinesc funcții imunologice (fagocitoza), metabolice, participă la reglarea filtrării glomerulare.

Prin structura sa, membrana filtrantă este o „sită” care permite filtrarea unei mari cantități de fluid și a micromoleculilor din plasmă (de sute de ori mai mult decât capilarele normale), prin încărcare negativă, membrana filtrantă este o „barieră” în fața filtrării proteinelor plasmaticice.

Tubul urinifer este adaptat pentru procesele de reabsorbție (circa 99% din filtratul primar se reabsoarbe) și secreție, fiind alcătuit din 4 segmente diferite după funcție, structură și poziție.

Tubul contort proximal, format restabilește o parte contortă și una dreaptă, pătrunde în banda externă a medulei. Este situat în corticala renală și joacă un rol important în schimburile de apă și solvenți.

Tubul intermediar localizat în medulară este format dintr-un segment descendent și un segment ascendent; rol în procesele de reabsorbție-secreție, rol în procesele de concentrare-diluție a urinei.

Tubul contort distal, format din segmentul distal drept, începe în medulară și urcă spre corticală; în corticală devine tub distal contort; tubii distali se deschid în lumenul tubului colector printr-un segment de conexiune.

Tubul colector își are originea în corticală (în piramidele Ferrein) și coboară pe un traiect rectiliniu, străbate medulara și se deschide la nivelul papilei. Rol în definitivarea urinei, colectarea și transportul urinei. Lungimea totală a tubilor renali atinge 60-80 km.

Secreția tubulară: apariția unor substanțe care nu erau prezente în urina primară ca acizi organici, ioni de potasiu, hidrogen, amoniac – participă la menținerea echilibrului hidroelectro-litic și acido-bazic.

**Elemente de fiziologie**

Rinichiul este un organ de importanță vitală și are numeroase funcții. Procesele fiziologice prin care rinichiul își îndeplinește funcțiile sale sunt ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbția tubulară, secreția tubulară, sinteza-increția de substanțe noi. Formarea urinei se datorează unui mecanism complex de filtrare glomerulară, reabsorbție și secreție tubulară. Ultrafiltrarea glomerulară este un proces pasiv selectiv cu rol în formarea urinei primare. Factorii determinanți ai filtrării glomerulare: gradientul de presiune hidrostatică și coloid-osmotică, de o parte și alta a membranei glomerulare, permeabilitatea membranei filtrante glomerulare, suprafața de filtrare, caracteristicile particulelor solvite în plasmă.

**Uele constante fiziologice importante**

Fluxul sangvin renal constituie 1-2 l/min. (fluxul plasmatic renal 650 ml/min.), sau aproximativ 20-25% din debitul cardiac (deși rinichiul are doar 0,5-1% din greutate). Rinichii filtrează circa 1800 l/sânge/zi, rata medie de filtrare glomerulară fiind de 125 ml/min. Se formează circa 180 l/zi de fluid filtrat (urină primitivă), care este o plasmă de proteinizată, izotonă (300 mOsm/l). Volumul de fluid excretat prin urină este de 1,5 l/zi cu osmolaritatea 600-800 mOsm/l, deoarece peste 99% din volumul filtrat este reabsorbit în tubii renali. Debitul urinar constituie în medie 1-2 ml/min. (limite: 0,5-20 ml/min.).

**Funcțiile principale ale rinichiului:**

- Menținerea homeostazei mediului intern;
- Eliminarea produșilor finali ai metabolismului (excreto-rie, detoxifiere, epurare sangvină);
- Funcție endocrină (incretorie);
- Funcția metabolică (gluconeogeneză);
- Formarea, depozitarea și eliminarea urinei;
- Reglarea hemostazei prin formarea de urokinază, trombo-plastină, tromboxani.

**Menținerea homeostazei mediului intern prin următoarele constante:**

- izovolemia (volumul lichidian plasmă și interstițiu);
- izoionia (constanța electroliților din lichidul extracelular:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$  și  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ );
- izotonia (menținerea echilibrului osmotic);
- izohidria (constanța ionilor de  $\text{H}^+$ , menținerea echilibrului acido-bazic);
- reglarea tensiunii arteriale (TA): reglarea eliminării de Na, apă; secreția de renină și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA);
- eliminarea produșilor de catabolism.

**Eliminarea produșilor finali ai metabolismului:**

- eliminarea produșilor metabolici endogeni (uree, acid uric, creatinina, bilirubina etc.);

- eliminarea unor molecule exogene (medicamente, pesticide, aditivi etc.).

**Funcția endocrină (incretorie):**

- renina (SRAA – controlul TA sistemice, metabolismul sodiului);
- prostaglandine, kinine;
- eritropoetina (stimulator al hematopoezei);
- producție de 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitrioli, rol important în homeostaza fosfo-calcică).

**Funcția metabolică:** 20% din gluconeogeneza a jeun (sinteza de glucoză pornind de la aminoacizi și alți precursori), rinichiul participă și la metabolismul proteic, lipidic.

**Particularitățile principale ale funcției renale la copil sunt:**

- capacitatea de filtrare glomerulară redusă până la circa 2 ani;
- reabsorbția redusă a glucozei, aminoacizilor, fosfaților (glucozurie fiziologică);
- capacitatea redusă de transport tubular al apei, electroliților și ionilor de  $\text{H}^+$ ;
- excreție redusă a Na din dietă (tendința spre retenția de Na, nu se recomandă utilizarea de sare în alimentație până la vârsta de 2 ani);
- manipularea redusă a apei la nivel tubular (tendința spre retenție hidrică în caz de supraîncărcare și spre deshidratare în caz de aport hidric deficitar);
- reglarea echilibrului acido-bazic la copil mic imatur: prag renal scăzut pentru bicarbonați (excreție excesivă de bicarbonat cu retenție de  $\text{H}^+$ ), în special la prematuri (cauză de acidoză metabolică frecventă);
- capacitate redusă de concentrare a urinei, în special la prematuri, maturizare definitivă pe la vârsta de 9-12 ani;
- imaturitatea mecanismelor de reglare a funcțiilor renale (nervos, hormonal).

**SEMILOGIA AFECȚIUNILOR APARATULUI RENO-URINAR LA COPIL****Anamneza și istoricul bolilor renale***Vârsta și sexul*

Datorită particularităților anatomice genitourinare, fetițele sunt mai frecvent afectate de infecții urinare joase. Însă la copii, indiferent de sex, diagnosticarea infecției urinare pune în discuție existența unor anomalii congenitale ale tractului urinar.

*Anamneza bolii*

Este important de a cunoaște termenul de detectare a bolii (la naștere, la 1 an sau mai târziu); patologii care au precedat boala (hipotermie, angină, scarlatină, infecție virală

respiratorie acută, pneumonie, vaccinări, reacții alergice); debutul bolii (dezvăluită în mod vădit sau accidental, dinamica simptomelor, recurența acestora, cauza exacerbărilor).

#### *Anamneza sarcinii*

Se va insista asupra numărului și evoluției sarcinii.

- Toxicoză gravidelor – vomă, nefropatie, preeclampsie, eclampsie, eminențe de avort spontan, naștere prematură;
- infecții ale tractului urogenital și rinichilor la mamă în timpul sarcinii, incluzând pielonefrită și/sau cistita, colita, vaginită bacteriană;
- infecții virale respiratorii acute la mamă în prima jumătate a sarcinii;
- consumul de droguri, alcool, medicamente (antibiotice, hormoni, tranchilizante etc.);
- fumatul în timpul sarcinii;
- contactul în timpul sarcinii cu substanțe toxice, locul de trai într-o regiune ecologic poluată;
- naștere complicată, inclusiv perioada alichidiană, operația cezariană, complicații infecțioase postpartum.

#### *Perioada postnatală:*

- prematuritate sau maturitate târzie;
- asfizia la naștere, folosirea măsurilor de resuscitare pentru copil la naștere, traume intracraniene în timpul nașterii;
- aplicarea târzie la piept;
- fisuri mamelonare, mastită în timpul alăptării;
- alimentarea artificială precoce;
- boli purulente inflamatorii în perioada neonatală (omfalită, pemfigus etc.);
- infecții respiratorii, infecții intestinale, în special la o vârstă fragedă;
- alergii la medicamente, alimentare, dermatoză alergică;
- reacții la vaccinări profilactice, teste pozitive de tuberculină.

#### *Antecedente personale patologice:*

- hipertensiune arterială, leziuni aterosclerotice; valvulopatii; insuficiență cardiacă congestivă; hipotensiune arterială;
- boli infecțioase acute sau cronice;
- boli pulmonare, digestive, endocrine, sistemice etc.

#### *Anamneza heredo-colaterală*

Prezența părinților și rudelor apropiate cu patologia sistemului urinar (pielonefrite, cistite, glomerulonefrită, anomalii ale tractului renal și urinar), tulburări metabolice (diabet, litiază biliară, artrită, obezitate, osteocondroză).

Este descrisă posibilitatea transmiterii familiale a anomaliilor de formă, număr și sediu, a rinichiului polichistic și a unor nefropatii tubulare (sindromul Toni-Debre-Fanconi), a diabetului fosfaturic, a cistinuriei, a lizinuriei familiale, a diabetului insipid nefrogen, a acidozei renale idiopatice, a litiazei renale, a tuberculozei renale și a glomerulonefritelor acute.

Autozomal-recesiv se transmit boala medulară chistică, cistinoza.

Autozomal-dominant se transmit polichistoza renală, acidoza renală de tip distal; sindromul Alport, osteo-onico-distrofia ereditară, glicozuria renală, glicinuria, hiperprolinemia.

Durerea, tulburările de diureză și de micțiune, hematuria, piuria, proteinuria și edemul renal reprezintă semnele și simptomele majore ale semiologiei renourinare.

#### **Durerea**

Este un simptom inconstant, uneori unica modalitate de exprimare a unei afecțiuni nefrologice, altele lipsind până la instalarea sindromului de insuficiență renală cronică. Durerea de origine renourinară are intensitate variabilă, localizare lombară (colică renală și durere necolicatică) sau/și pe traiectul ureterului, pelviperineală și vezicală.

#### **Colica renală**

Evoluează în funcție de dilatația renoureterală și de rapiditatea instalării obstrucției. Este declanșată adesea de eforturi fizice, mers rapid etc. Durerea are sediul lombar, la nivelul unghiului costomuscular, unilateral, cu iradiere de-a lungul ureterului respective spre hipogastru și spre organele genitale externe. Debutul este brusc, cu durere continuă cu intensificări paroxistice, având durată foarte variabilă – ore sau zile; unghiul costolombar reprezintă de obicei atât punctul de plecare, cât și zona de maximă intensitate a durerii. Rareori, este localizată numai în zonele de iradiere.

#### **Durerea lombară necolicativă de origine renală**

Poate avea intensitate extrem de variabilă, de la simpla jenă dureroasă (exemplu: glomerulopatii cronice) până la durere violentă, continuă, progresivă (exemplu: flegmonul perirenal).

Mecanismele producerii durerii lombare necolicative de cauză lombară sunt:

- distensia capsulei renale;
- obstrucția vasculară periferică;
- distensia calicelor sau/și a bazinetului.

După modalitatea de instalare, deosebim durerea lombară necolicativă acută și cronică.

#### **Durerea de origine vezicală**

Sediul durerii este în hipogastru, cu iradiere către meatul urinar la fete și către gland la băieți, accentuându-se la sfârșitul micțiunii.

Sunt descrise trei tipuri de cistalgie:

- difuză;
- tip distensie vezicală – prin retenție progresivă de urină;
- tenesme vezicale – micțiuni imperioase ineficiente.

#### **Tulburări de diureză**

Diureza reprezintă cantitatea de urină eliminată într-un interval de timp: de obicei se măsoară în 24 de ore sau pe minut.

Diureza la copiii de până la o lună = 300 ml, 6-12 luni = 600 ml. La copiii cu vârsta mai mare de un an se poate calcula după formula:

$$V = 600 + 100 (n-1)$$

sau

$$V = 100 \times (n + 5),$$

unde "n" este numărul de ani.

Tulburările de diureză includ:

- oliguria
- anuria
- poliuria
- nicturia

**Oliguria** – o scădere a cantității zilnice de urină – este un semn al dereglării fie a producerii, fie a evacuării urinei (reducerea diurezei sub 300 ml/m<sup>2</sup>/24 ore sau sub 1/3-1/4 din volum conform vârstei, sau <1,0 ml/kg/oră). Există 3 cauze de oligurie: prerenală, renală și postrenală.

Mecanismele de producere a oliguriei sunt: scăderea ratei de filtrare glomerulară, creșterea reabsorbției tubulare de apă, obstrucția ureterelor. Oliguria de cauze prerenale include toate stările cu hipotensiune arterială, șoc, colaps, pierderi de lichide: vărsături, diaree, stări febrile, hemoragie, retenție hidrosalină în insuficiența cardiacă, ciroza hepatică etc. Evoluează cu densitate urinară normală sau crescută; mecanismul de producere este, de regulă, hipoperfuzia renală cu scăderea filtratului glomerular. Oliguria de cauze renale, în afecțiuni glomerulare (glomerulonefrite), leziuni tubulointerstițiale (nefrita tubulointerstițială, necroza tubulară acută), în leziuni ale vaselor renale (embolii, vasculite sistemice, sindrom hemolitic-uremic).

Cauze postrenale, rare la copil, în uropatii obstructive bilaterale (calculi, cheaguri de sânge, tumori).

**Anuria** reprezintă diureza mai mică de 1/15 din normă (mai mică de 0,15 ml/kg) sau diureza sub 60 ml/m<sup>2</sup>/24 ore (sub 100-50 ml/24 ore) sau absența completă a acesteia. Anuria este întotdeauna patologică. Cauze inițial funcționale (hipotensiune arterială, hipovolemie, stări de șoc) sau organice (nefropatii acute tubulare, interstițiale, glomerulare, vasculare, obstrucții ale căilor urinare, distrugerii masive de nefroni). Diagnostic diferențial: anuria trebuie diferențiată de retenția acută de urină (în anurie sondajul vezical este întotdeauna negativ). În falsa anurie – prezent globul vezical (retenția completă de urină).

**Poliuria** reprezintă creșterea diurezei de 2 ori comparativ cu norma sau o cantitate de urină mai mare de 2,5 ml / kg / h sau creșterea diurezei peste 2000 ml/zi (sau peste 80-90 ml/oră). Reducerea ratei de reabsorbție a apei cu 1% determină o creștere a diurezei de 300-500 ml.

#### **Mecanismele fiziopatologice de producere a poliuriei**

Creșterea filtrării glomerulare – poliuria de filtrare fiziologică – reprezintă ingestia crescută de lichide, alimente cu efect diuretic (pepene, cafea, alcool), după stres (prin eliberare de catecolamine), expunere la frig (prin vasoconstricție periferică), în crize epileptice; patologică – în faza de vindecare a glomerulonefritei difuze acute, administrare de diuretice, în boala renală cronică (BRC), leziunea renală acută (LRA) – faza de reluare a diurezei, hipertiroidism. Reducerea reabsorbției tubulare obligatorii de apă, diureza osmotică, apare atunci când trebuie eliminată o sarcină osmotică mare. Cauze: diabet zaharat, unde diureza atinge 3-6 litri/24 ore; administrare de diuretice osmotice (manitol); faza de reluare a diurezei din LRA; faza poliurică din BRC; boala Addison. Osmolaritatea urinară este de 250-350 mosm/l, pacienții elimină cantități mari, dar nu masive de urină (4-5 l/24h) aproximativ izostenurică.

Reducerea absorbției facultative de apă, poliurie hipotonă, hidrurie. Poliuria este impresionantă, atinge 10-15 l/zi, urină hipotonă. Are două mecanisme: prin deficit congenital sau dobândit al vasopresinei (sensibile la vasopresină) în diabet insipid, urina are totdeauna densitatea sub 1008, răspunde la administrarea de hormon antidiuretic; prin lipsa de răspuns la hormonul antidiuretic a celulelor-țintă din tubul distal (rezistente la vasopresină) în diabet insipid nefrogen, unele nefropatii tubulointerstițiale, rinichi polichistic, pielonefrite cronice, amiloidoză renală, tulburări metabolice (hipopotasemie, hipercalcemie), nu răspund la administrare de hormon antidiuretic.

**Nicturia** se definește prin egalizarea sau inversarea raportului dintre diureza nocturnă și cea diurnă. În condiții normale, cantitatea cea mai mare de urină este formată și eliminată în cursul zilei, diureza nocturnă reprezentând doar 1/4 din diureza totală.

#### **Tulburări de micțiune**

Micțiunea este un act reflex, declanșat, în mod normal, numai în timpul stării de veghe. Micțiunea normală este spontană, voluntară, imediată, cu un jet abundent și regulat, completă (un reziduu sub 25 ml este nesemnificativ) și dispare senzația de a urina. Realizarea unei micțiuni normale presupune integritatea morfofuncțională a structurilor care reglează funcția vezicii urinare: centrele corticale ale sistemului



nervos central (SNC), centrele medulare spinale, nervii periferici și detruzorul.

Frecvența micțiunilor: sugar de 0-6 luni – de 20-25 ori/24 ore, copil de 6-12 luni – de 10-15 ori/24 ore, copil de 2-3 ani – de 8-10 ori/zi, copil mare – de 6-8 ori/24 ore.

Tulburările micțiunii pot fi determinate de: obstacole în calea eliminării normale a urinei; asincronismul senzitivo-motor al musculaturii vezicale, datorat unor afecțiuni congenitale sau dobândite.

Tulburările de micțiune constau în modificări ale frecvenței, ritmului, modului de eliminare a urinei și sunt: polakiuria, micțiunea rară, disuria, micțiunea dureroasă, retenția de urină, incontinența de urină, micțiunea imperioasă.

**Disuria** (de la grecescul *dis* – *dificil*) sau micțiunea dificilă, dureroasă se caracterizează prin dificultate la micțiune, cu efort mare premicțional, prelungirea timpului între senzația de micțiune și apariția jetului urinar, însoțită de dureri în timpul micțiunii. Micțiunea este lentă, cu greu, frecvent cu participarea musculaturii abdominale. Jetul urinar are presiune scăzută, calibrul neregulat, răsfirat (împrăștiat), filiform, întrerupt pentru moment sau de durată și apariția de urină după senzația de terminare a micțiunii. După cauzele generatoare, disuria poate fi: inițială, care se manifestă prin declanșarea dificilă, cu greu a micțiunii în caz de stricturi sau calculi uretrali, valvule uretrale; completă – persistă pe tot parcursul micțiunii (scleroză în plăci, mielite infecțioase, tabes); terminală (afecțiuni vezicale) sau în mai mulți timpi (alternanțe de micțiuni normale și dificile): cistite, cervicotrigonite, calculi vezicali, uretrite acute, balanite, stricturi uretrale.

**Polakiuria.** Micțiunile frecvente fără creșterea diurezei, corelată cu creșterea volumului de urină, sunt numite polakiurie prin poliurie. Polakiurie tranzitorie: în ingestie crescută de lichide, sindroame edematice tratate cu diuretice. Polakiurie patologică: în diabetul insipid, în diabetul zaharat, în insuficiența renală cronică.

Polakiuria este obișnuită în leziunile vezicii urinare: cistită acută, scleroza tuberculoasă, tumori, hipertrofie a musculaturii vezicale, calculi vezicali, nefropatii dismetabolice, neuroze.

Mecanismele polakiuriei: capacitate vezicală redusă (procese inflamatorii, tumorale, scleroză, tulburări de tonus); compresii extrinseci – tumori pelvine compresive; polakiuria prin poliurie; iritabilitatea crescută a sfincterului vezical sau detrusorului (litiază), disectazia de col vezical – dificultate în închiderea/deschiderea colului vezical (falsa polakiurie).

Asocierea polakiuriei cu piurie și disurie caracterizează cistita acută; asocierea cu lombalgia iradiată în fosa iliacă evocă o litiază renoureterală; asocierea cu lombalgia și piuria

în context febril sugerează o pielonefrită acută; asocierea cu piohematuria orientează spre o tumoră de tract urinar.

**Retenția de urină.** Se definește ca o incapacitate a vezicii urinare de a goli conținutul. Poate fi completă sau incompletă, acută sau cronică. Retenția incompletă de urină evoluează fără distensie vezicală (când reziduul vezical nu depășește capacitatea normală a vezicii urinare de 250-300 ml) și cu distensie vezicală (reziduul vezical depășește 300 ml).

Retenția completă urinară mai este numită micțiunea imposibilă. Cauze urinare: afecțiuni uretrale (stricturi, polipi, calculi, corpi străini, tumori uretrale, valvulele uretrale posterioare); afecțiuni vezicale (hipertrofie de col vezical, calculi, inflamații, cheaguri de sânge, corp străin, tumoră, diverticul vezical); afecțiuni renale (pielonefrite acute, tuberculoza renală însoțită de cistită). Cauze extraurinare: leziuni ale sistemului nervos (traumatisme medulorahidiene, mielopatii, tabesul, comă); leziuni pelvine (adnexe, tumori retrovezicale la băieți). Retenția de urină se asociază cu neliniște, jenă dureroasă sau durere hipogastrică cu iradiere de-a lungul uretrei, apariția globului vezical. Globul vezical – vezica urinară destinsă apare ca o tumoră situată median, suprapubian, de consistență remitentă, dureroasă; la percuție – matitate rotund-ovalară cu convexitatea superioară.

**Incontinența de urină.** Reprezintă imposibilitatea de a reține urina în vezica urinară, urina scurgându-se din vezică involuntar, total sau parțial, intermitent sau permanent, conștient sau inconștient. Incontinența adevărată – vezica este goală continuu, urina se pierde, de obicei inconștient, pe măsură ce apare în vezică; sondajul vezical este negativ; cauza cea mai frecventă este paralizia sfincterului vezical, secundară afecțiunilor medulare ce interesează segmentul S3-S5 sau coada de cal. Incontinența urinară falsă – în care vezica conține urină postmicțional, bolnavul pierde prin „prea plin”; sondajul vezical extrage o cantitate importantă de urină. Cauze: vezicale (insuficiența sistemului sfincterian intern/extern), neurologice (vezica neurogenă, leziuni de neuron motor central, leziuni medulare), psihiatrice (neuroze isterice, psihopatii).

**Micțiunea imperioasă.** Este caracterizată de imposibilitatea de a reține urina odată cu apariția senzației de micțiune. Cauzele sunt urinare (cistită, uretrită, litiază, tuberculoza vezicală) și extraurinare (cerebro-meningoscleroza difuză, cistopatia endocrină, modificări bruște ale pH-ului urinar de diferite cauze).

**Enurezisul** traduce pierderea involuntară și inconștientă de urină în timpul somnului. Este fiziologic la copii sub 3-4 ani. Ulterior enurezisul denotă o maturizare incompletă a controlului cortico-spinal al actului de micțiune, la copii cu spina bifidă. Se distinge enurezisul funcțional (primar,

idiopatic) prin predispoziție ereditară și enurezisul organic (anomalii ale tractului urinar, infecții urinare, BRC prin poliurie), boli endocrine (diabet zaharat, diabet insipid), afecțiuni ale SNC (epilepsie, patologii rahi-medulară).

**Sindromul edematos renal.** Prezența edemelor periferice localizate sau edemelor generalizate. Mecanismele de producere a edemelor renale au la bază următoarele cauze: reducerea filtrării glomerulare; reabsorbție crescută de sodiu și apă la nivelul tubului distal ce accentuează retenția hidrosalină; hipervolemie (creșterea volumului sângelui circulant); creșterea permeabilității vasculare și capilare cu extravazarea lichidului în interstițiu; activarea SRAA, hiperaldosteronism secundar; micșorarea presiunii coloid-osmotice sangvine prin hipoalbuminemie severă; hiperproducție de hormon anti-diuretic.

Sindromul edematos renal prezintă unele particularități: edemele sunt albe, moi, pufoase, nedureroase, simetrice, lasă godeu persistent.

Edemul nefritic apare inițial dimineața pe față, pleoape, periorbital, maleole, regiunea sacrată, apoi pe gambe, peretele abdominal. Sunt declive – ușor își schimbă localizarea în legătură cu schimbarea poziției în pat a copilului.

Edemul nefritic de obicei este moderat, caracteristic pentru sindromul nefritic acut, nefrita interstițială acută, nefrita în cazul vasculitelor sistemice etc. E necesară atenție la edemul renal uneori discret, decelabil numai prin creșterea bolnavului în greutate, care traduce o hiperhidratare extracelulară (diferența în greutate pe parcursul zilei nu depășește 1%).

Edemele nefrotice sunt generalizate, interesează seroasele (peritoneul, pleura, pericardul, scrotul), ajungând până la anasarca (sindromul nefrotic idiopatic, glomerulonefrite (GN)). Pielea supraiacentă edemului este transparentă, lucioasă, subțire, cu aspect ceros. Edeme de genă extrarenală pot fi notate în maladii endocrine, cardiace, hepatice, boli alergice.

### **Sindromul hipertensiunii arteriale**

Presiunea arterială este direct proporțională cu debitul cardiac și rezistența vasculară periferică. Sindromul hipertensiv la copii cu boli renourinare se datorează mecanismelor: hipervolemie (supraîncărcare de volum al patului vascular prin retenție hidrică, sodiu); activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron; micșorarea formării substanțelor de presoare (prostaglandine, kalicreine, lipide medulare); disfuncția vegetativă cu hipersimpaticotonie marcată.

Cauzele hipertensiunii arteriale la copii sunt: Hipertensiune arterială (HTA) reno-vasculară (stenoza arterelor renale, tromboza venelor și arterelor renale, anevrisme ale arterelor renale); HTA reno-parenchimatoasă

(glomerulonefrite, pielonefrită cronică, rinichi polichistic, anomalii congenitale ale rinichilor, nefroblastomul, nefrita interstițială). Caracteristici: HTA renală este sistolo-diastolică, dar cu predilecție diastolică, este o HTA „palidă” prin vasoconstricție generalizată, puls bradicardic.

### **Examenul obiectiv al aparatului renourinar**

Examenul obiectiv (fizic) al aparatului reno-urinar la copil se face în ordinea clasică.

#### **Inspecția generală**

Faciesul renal infiltrat, palid-buhăit numit „facies nefritica”. Tegumentele și mucoasele sunt palide din cauza anemiei, spasmului vascular periferic, uremiei, în special la pacienții cu sindrom glomerular. Edemele sunt albe, moi, pufoase cu temperatură cutanată normală, domină retromaleolar și la nivelul feței, sunt mai accentuate dimineața, la trezirea din somn. Au tendință spre generalizare (anasarcă).

#### **Inspecția locală**

Se cercetează regiunea lombară, zona abdominală în care se proiectează ureterele, regiunea hipogastrică, organele genitale externe. Inspecția regiunii lombare se face cu pacientul în ortostatism sau cu pacientul în poziție șezândă, examinatorul fiind în spatele acestuia. Se urmărește: asimetria în mișcările respiratorii ale ultimelor coaste (abces subfrenic); bombare (tumefacție) localizată: hidronefroze gigantice, tumori renale, hematom perirenal; bombare bilaterală: polichistoză; eritem și edem – flegmon perinefritic. Regiunea hipogastrică: bombare în caz de glob vezical (retenție de urină). Examenul organelor genitale externe poate evidenția: fimoză, parafimoză, inflamația și secreții patologice la nivelul meatului urinar, prezența unui varicocel ori tumoră testiculară.

**Ausculția rinichilor:** în regiunea lombară sau periumbilicală (la 2 cm lateral de ombilic) se poate ausculta un suflu sistolic în stenoza de arteră renală.

**Percuția rinichilor.** Percuția lombară se efectuează prin manevra Giordano (manevra Giordano-Pasternatzki – percuție lombară bilaterală, simetrică). Se percută în regiunea lombară, pe proiecția rinichiului cu marginea cubitală a mâinii. La copil se determină după vârsta de 2 ani, se face cu vârful degetelor pe regiunea lombară. Manevra este pozitivă (dureroasă) în caz de: glomerulonefrită acută, pielonefrită acută, hidronefroză, abces perirenal, litiază renală.

Percuția în hipocondru sau flanc: se percută rinichiul ptozat sau mărit. Caracteristic: la percuția rinichilor se obține sonoritate, și nu matitate, pentru că rinichii sunt situați retroperitoneal, iar anterior se interpune colonul.

Percuția regiunii hipogastrice (de la ombilic spre simfiză) poate decela o matitate în hipogastru bine delimitată, cu convexitatea în sus (globul vezical).

**Palparea rinichilor.** Rinichii normali, fiind situați profund sub coaste, nu sunt accesibili palpării (pot fi palpabili la copil mic, la persoanele slabe). Rinichii devin palpabili în caz de mobilitate anormală, ptoză (căzuți din lojele renale) sau mărire de volum (hidronefroză, pionefroză, rinichi polichistici, tumori renale). Palparea rinichilor (prin balotare) se poate face în decubit dorsal, decubit lateral, în ortostatism, bimanual sau monomanual.

**Procedeele bimanuale Obrazțov-Strajesko:** pacientul în decubit dorsal cu genunchii flectați, în ușoară abducție, membrele superioare întinse pe lângă corp (relaxează musculatura abdominală), examinatorul de partea rinichiului examinat. Pentru palparea rinichiului drept, mâna stângă este plasată posterior, în regiunea lombară (unghiul costo-vertebral), iar mâna dreaptă anterior, în hipocondrul drept, cu vârful degetelor sub rebordul costal paralel marginii laterale a dreptului abdominal. Pentru palparea rinichiului stâng, mâna dreaptă este plasată posterior, în regiunea lombară, iar mâna stângă anterior, în hipocondrul stâng. În timp ce bolnavul respiră profund, mâna situată în regiunea lombară încearcă să apropie cât mai mult rinichiul de cea plasată anterior. La sfârșitul expirului, mâna aflată în lombă împinge brusc și treptat rinichiul spre cea așezată anterior. Pentru a sesiza mai bine o ptoză renală, bolnavul poate fi examinat în ortostatism. Rinichiul are consistență fermă, suprafață netedă, este nedureros, coboară în inspir și are contact lombar. Procedeele bimanuale Guyon (sau manevra de balotare) este similar.

**Procedeele bimanuale Israel:** este similar cu procedeele anterioare, pacientul însă stă în decubit lateral, pe partea opusă rinichiului examinat, cu gamba flectată.

**Procedeele monomanuale Glenard:** folosite la copii și pacienți slabi. Bolnavul stă în decubit dorsal, cu genunchii flectați. Examinatorul palpează cu o singură mână (cu stânga pentru rinichiul drept, cu cea dreaptă pentru rinichiul stâng), cu policele plasate în hipocondru imediat sub rebordul costal și restul degetelor în regiunea lombară. Bolnavul este invitat să inspire profund. **Palparea rinichilor** trebuie făcută obligatoriu și în poziție ortostatică.

Prin palpare se pot decela: nefromegalii și ptoze renale. Principalele cauze de nefromegalie sunt: **unilaterală:** neoplasmul renal (nefromegalie dură, neregulată, uneori sensibilă); chistul renal localizat la un pol al rinichiului; **bilaterală:** boală polichistică renală (rinichi mari, cu suprafață neregulată, boselată, adesea proeminenți); hidronefroza (nefromegalie regulată, în tensiune); pionefroza rezultată din suprainfecția unei hidronefroze (rinichi mare, dureros).

Palparea globului vezical: în retenția acută de urină. Se palpează în regiunea hipogastrică o formațiune tumorală de

consistență elastică, renitentă, dureroasă, sferică, cu convexitatea în sus, care dispare după sondaj vezical.

Palparea punctelor reno-ureterale: dureroase în caz de litiază, inflamații reno-ureterale. Posterioare se palpează în regiunea lombară. Punctul costo-vertebral situat în unghiul format de coasta a 12-a și coloana vertebrală. La acest nivel se proiectează rinichiul, bazinetul și treimea superioară a ureterului. Punctul costo-muscular: la intersecția dintre coasta a 12-a și marginea externă a musculaturii lombare anterioare. Punctul ureteral superior (proiecția bazinetului renal): la intersecția dintre orizontala prin ombilic și marginea externă a mușchiului drept abdominal. Punctul ureteral mijlociu: la intersecția orizontalei prin spina iliacă antero-superioară și marginea externă a dreptului abdominal. Punctul ureteral inferior (ureterul terminal): se palpează prin tușeu rectal.

#### Diagnosticul explorativ în bolile renale

Pentru o investigație completă a aparatului reno-urinar trebuie parcurse anumite etape succesive: examenul macro-microscopic al urinei, explorarea funcțională renală, teste bacteriologice și imunologice, explorarea imagistică (ecografia, radiografia, tomografia), explorarea radioizotopică, explorarea morfologică.

#### Examenul urinei

O etapă importantă este recoltarea corectă a urinei, aceasta având particularități la nou-născuți și sugari. Colectarea urinei în pungi speciale de plastic prevăzute cu suprafețe adezive, care se aplică pe organele genitale, constituie metoda cea mai răspândită. Este important să se facă toaleta locală prin spălare cu apă și săpun, urmată de o clătire abundentă. Majoritatea examenelor se fac din urina proaspăt emisă de dimineață și includ: examen macroscopic, examen fizico-chimic, examen microscopic, examen bacteriologic.

**Aspectul macroscopic al urinei.** Urina este formată din apă în proporție de 95% și din substanțe dizolvate în proporție de 5%. Compoziția urinei variază în funcție de aportul lichidian, alimentație, activitatea fizică, metabolism. Urina normală este limpede, transparentă, culoarea variază între galben-deschis și galben-roșietic (determinată de urobilină, hematomporfirină), în funcție de concentrație.

#### Modificări patologice.

Urina tulbure semnifică: infecție urinară, piurie (urina opacă albicioasă), precipitarea sărurilor urinare (oxalați, urați), hematurie (roșie-brună), lipurie, chilurie (albicioasă-opacă).

Modificări de culoare ale urinei: urina incoloră în poliurii fiziologice sau patologice (diabet zaharat, diabet insipid, BRC); urina roșie-tulbure în macrohematurie glomerulară; urina roșie-transparentă în hemoglobinurie, mioglobinurie, porfirinurie; urina galben-brună, ca berea, în colaturie (în

ictere). Mirosuri patologice ale urinei: amoniacal (prin descompunerea ureei urinare) în infecție urinară, urina mult păstrată; miros „de mere acre”: la diabetici cu cetonurie; miros putred în infecții cu floră anaerobă.

#### **Proprietăți fizico-chimice ale urinei**

pH-ul urinar normal este slab acid (5,7-7,0), în condițiile unui regim alimentar echilibrat. La nou-născut pH-ul urinar este slab acid (5,4-5,9) compensator dereglărilor acidobazice din naștere. La sugar pH-ul urinar este 5,5-7,8 (acid – la alimentație artificială, alcalin – la alimentație naturală). pH-ul urinar acid <5,5: favorizează precipitarea cristalelor de acid uric, în condiții fiziologice determinat de regim bogat în carne, lactate acide, după eforturi fizice, stări febrile; în condiții patologice – în diabet zaharat cu acidoză, diaree, deshidratare, TBC renal, insuficiența renală cronică. pH-ul urinar alcalin >7,4 favorizează precipitarea fosfaților calcici și amoniaco-magnezieni, în condiții fiziologice determinat de regim lacto-vegetarian, în condiții patologice – de infecții urinare (se transformă ureea în NH<sub>3</sub>), alcaloze metabolice (vărsături).

Densitatea urinară: oferă informații despre capacitatea de concentrație și/sau diluție a rinichiului; osmolaritatea urinei exprimă relația dintre densitatea urinară și diureză (normal 800-1200 mosm/l).

În limite normale, densitatea urinei variază între 1010 și 1030 în cursul zilei, în funcție de dietă, aportul de lichide, pierderile renale și extra-renale, vârstă, fiind invers proporțională cu volumul diurezei. Această corelație se pierde în condiții patologice: boala renală cronică, leziuni ale tubilor renali distali.

Densitatea urinară în raport cu vârsta: în perioada neonatală relativ crescută – 1018 (oligurie tranzitorie), scade la sugar până la 1002-1006, preșcolar – 1010-1020, copil mare – 1010-1025.

#### **Modificări ale densității urinare**

Hipostenuria, densitatea urinară la valori de 1002-1008 (osmolaritatea 400-600 mosm), în condiții de diureză normală sau scăzută, indică scăderea capacității de concentrare a rinichiului. Poate fi în exces de lichide, diabet insipid, BRC, poliurie.

Izostenuria, densitatea urinară este constant scăzută, la valori de 1008-1010 (osmolaritatea 300 mosm, ca plasma), indiferent de volumul diurezei. Hiperstenurie >1030 (falsă în proteinurie, glucozurie, eliminare a substanțelor de contrast, oligurie, nefropatii dismetabolice).

#### **Sindromul urinar**

Sindromul urinar include unele manifestări biologice la examenul urinei cu semnificație diagnostică importantă:

proteinurie, hematurie, piurie, cilindurie și tulburări ale diurezei.

Proteinuria este o eliminare patologică a proteinelor serice prin urină. În limitele normale urina primară conține cantități mari de proteine, dar ele se reabsorb la nivelul tubului proximal. În urina finală proteinuria este sub 0,033 g/l sau 50-150 mg/24 ore. În funcție de cauze, deosebim proteinurie prerenală (hemoliza patologică, metabolism crescut, insuficiență cardiacă congestivă, efort); proteinurie renală (glomerulară, tubulară, mixtă), proteinurie postrenală (căi urinare, glande sexuale). Sunt importante vârsta, sexul, durata, prezența edemelor, HTA, funcția renală.

Proteinuria fiziologică (benignă) este o proteinurie tranzitorie, nu depășește 0,5 g/24 ore, apare în stări febrile, după ortostatism prelungit, după eforturi fizice, boli de piele, postprandial, la frig, arsuri, stres.

Proteinuria ortostatică apare la tineri după ortostatism prelungit (mers, stat în picioare îndelungat), dispare după repaus la pat. Proteinuria fiziologică dispare în câteva zile, nu este însoțită de alte modificări ale sedimentului urinar, mecanismul este creșterea fluxului sangvin renal și creșterea permeabilității capilarelor glomerulare, stază de sânge.

Proteinuria patologică este persistentă, poate fi proteinurie ușoară cu valori de 0,5-0,9 g/24 ore, proteinurie moderată 1-3 g/24 ore, proteinurie severă (rang nefrotic) >3,0-3,5 g/24 ore. Prin electroforeza proteinelor urinare se determină proteinuria selectivă (> 80% albumine, în sindrom nefrotic idiopatic), proteinurie neselectivă (< 80% albumine, globuline în glomerulonefrite).

Proteinuriile de genă glomerulară: sunt cele mai frecvente, datorate alterării permeabilității glomerulare, inclusiv pierderea încărcăturii electrostatice negative a membranei filtrului glomerular; apar în glomerulonefrite, sindrom nefrotic (SN), vasculite sistemice, neoplazii, nefropatii ereditare.

Proteinuria selectivă cu pierdere predominantă de albumine (> 80%) este în SN, are de obicei prognostic bun. Proteinuria glomerulară neselectivă cu eliminare < 80% albumine, restul globuline este în glomerulonefrite și are prognostic rezervat.

Proteinuriile de genă tubulară sunt determinate de reabsorbție scăzută, secreție tubulară de proteine. Nu depășește 0,5-2 g/24 ore, se pierd proteine cu greutate mică ( $\beta$ 2-microglobulina, lizozim, enzime, hormoni, imunoglobuline și sub 50% albumină). Cauze frecvente sunt pielonefritele, nefropatiile tubulointerstițiale, infarctul renal, tulburările de circulație renală, tromboza de venă renală, leziunile toxice exogene, cistinoza, galactozemia.

Proteinurii postrenale: afecțiuni ale tractului urinar (cistită, uretrită, vulvovaginită, litiază, neoplasme etc).

### Examenul microscopic al urinei

Sedimentul urinar evidențiază următoarele elemente: hematii, leucocite, celule epiteliale, cilindrii, bacterii, cristale urinare. Se face sedimentul simplu din urina de dimineață, sedimentul minuat (după Addis). În limitele normale sedimentul urinar simplu conține în câmpul microscopic: 0-2 hematii, 1-5 leucocite, câteva celule epiteliale plate, rareori cristale.

**Hematuria.** În mod normal, urina nu conține hematii, se admit 0-2 hematii/câmp microscopic, obiectiv mare, tranzitor. Hematuria este prezența sângelui în urină. Hematuria poate fi macroscopică sau microscopică, persistentă sau intermitentă, simptomatică sau asimptomatică. Hematuria microscopică: > 5-6 eritrocite/câmp sau > 5000 hematii/min. Hematuria macroscopică: colorația roșie-brună a urinei, câmp plin de hematii, >300000 hematii/min. Urina roșie-aprinsă, transparentă, prezența cheagurilor de sânge din căile urinare – hemoliză acută. Urina roșie-tulbure, aspect de „spălături de carne” – hematurie glomerulară. Hematuria falsă: cistită, uretrită, efort fizic mare, corp străin, după intervenții locale. Morfologic: hematii cu aspect normal, intacte, întregi – hematurie joasă. Hematii dismorfice, degradate, uneori conglomerate în cilindri hematici – hematurie înaltă (renală).

La copilul mic, hematuria poate fi produsă de tromboze ale venelor renale, infecții (sepsis, endocardită); nefroblastom; sindromul hemolítico-uremic, uropatii obstructive, polichistoză renală, hidronefroză, dereglări metabolice, nefrită ereditară. La copilul mare, hematuria are cauze glomerulare (glomerulonefritele, nefrita ereditară, IgA nefropatia) sau extraglomerulare (cistite, traumatisme, litiază, pielonefrită, tumori etc.).

**Leucocituria (piuria).** În mod normal sunt prezente 1-3 leucocite/ câmp microscopic la băieți și 1-5 leucocite/câmp la fete în sedimentul urinar centrifugat, urina de dimineață. Leucocituria orientează spre o infecție de tract urinar, dar infecția urinară poate fi prezentă și în absența leucocituriei.

Leucocituria poate fi în: apendicită acută, deshidratare acută, traumatisme, glomerulonefrită, litiază, boală chistică renală, nefrită interstițială, tubulopatii etc. Leucocituria neutrofilică pledează pentru infecție bacteriană.

Leucocituria masivă (piurie) este caracteristică pentru pielonefrită acută, pionefroză, tuberculoză renală. Leucocitele-conglomerate și cilindrii leucocitari indică originea renală a leucocituriei. Leucocituria în asociere cu proteinuria, cilindrii indică o afectare glomerulară. Leucocituria limfocitară indică o nefrită abacteriană.

**Celule epiteliale.** Valori normale – câteva celule (2-4) epiteliale plate/câmp microscopic, care apar prin descumare în inflamații urinare, sunt relativ frecvente, aspectul lor

poate sugera originea. Celule plate, poligonale provin din căile urinare inferioare, celule în formă de „rachetă” – din vezica urinară, celule cilindrice – din ureter. Celule mici, rotunde/ovale – din rinichi (frecvent cu proteinurie, cilindri), celule atipice – în neoplasme renale sau de căi urinare.

**Cilindrii urinari.** Cilindrii urinari sunt mulaje segmentare ale tubilor uriniferi distali, formate prin precipitarea diferitor substanțe celulare sau necelulare. Prezența lor indică un semn sigur de afectare renală. În mod normal, în urină sunt 0-2/câmp cilindri hialini.

#### Cilindrii acelulari:

- cilindrii hialini: prin coagularea proteinelor, în proteinurii glomerulare sau tubulare;
- cilindrii grăsoși: din grăsimi neutre, cristale de colesterol; însoțesc lipuria în sindromul nefrotic.

#### Cilindrii celulari:

cilindrii epiteliali: provin din descumarea uroepiteliului și denotă leziuni tubulare renale. Pot avea următoarele forme particulare:

- cilindrii granuloși: cilindri hialini ce conțin celule epiteliale descumate și degenerate granulare (suferință tubulară);
- cilindrii granulo-grăsoși: cilindri hialini ce conțin celule epiteliale descumate și degenerate grăsoși și granular (nefroptii inflamatorii);
- cilindrii leucocitari: conglomerate de leucocite, în inflamație tubulo-interstițială (pielonefrite);
- cilindrii hematici: conglomerate de hematii – indică hematurie de origine glomerulară;
- cilindrii ceroși: diametru mare, apar în faza terminală a insuficienței renale, au prognostic grav.

**Cristalele urinare.** Sunt săruri urinare precipitate sub formă de cristale, prezente și în sedimentul urinar normal. Semnifică o stare patologică numai dacă sunt în cantitate mare. Cresc în funcție de tipul alimentației, pH-ul urinar, predispoziție genetică. În urina acidă: conține cristale de acid uric, urați și oxalați. Urina alcalină: conține cristale de fosfați amoniac-magnezieni. Cristale de colesterol apar în sindromul nefrotic. Predominanța unui tip de cristale ridică riscul de urolitiază.

**Teste de evaluare cantitativă a urinei:** testul Neciporenko exprimă numărul de hematii, leucocite ce se conțin în 1 ml de urină. Valori normale: leucocite la fete – 4000, la băieți – 2000, eritrocite – 1000, cilindri absenți. Testul Addis-Hamburger exprimă numărul de hematii, leucocite, cilindri eliminați pe minut. Valori normale: leucocite < 2000, eritrocite < 1000, cilindri < 10/min.

**Examenul bacteriologic (urocultura).** Indicație – confirmarea diagnosticului de infecție urinară. Recoltare: după toaleta riguroasă a organelor genitale, urina de dimineață,

„jetul mijlociu”, vas steril. Se poate recolta prin cateterism vezical, puncție suprapubiană (rareori). În mod normal, urina este sterilă.

Prezența sub 10.000 bacterii/ml urină exclude infecția urinară (contaminarea). O creștere între 10.000 și 100.000 bacterii/ml urină se apreciază ca infecție suspectă (se repetă). Prezența a peste 100.000 ( $10^5$ ) bacterii/ml urină indică bacteriurie semnificativă, infecție urinară sigură. Asocierea bacteriurii cu leucocituria este sugestivă pentru infecția urinară.

### Explorarea funcției renale

#### Examenul biochimic sangvin

Filtrarea glomerulară (FG) se determină prin clearea creatininei endogene. *Estimarea ratei filtrării glomerulare (eRFG)* la copii se efectuează conform formulei Schwarz.

Estimarea RFG prin utilizarea creatininei serice și valorile taliei:

$$\text{RFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{K \times \text{talie (cm)}}{\text{Creatinina serică (mg/dl)}}$$

K – 0,33 sugari cu greutate mică la naștere (<2,5 kg greutate la naștere) în primul an de viață

0,45 – nou-născuți la termen, sugari normali în timpul primului an de viață

0,55 – copii sau fete adolescente

0,70 – băieți adolescenți

Valorile normale ale RFG sunt atinse după vârsta de 2 ani:

Nou-născut –  $26 \pm 2$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>

1-2 săptămâni –  $54 \pm 8$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>

6-12 luni –  $77 \pm 14$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>

1-2 ani –  $96 \pm 22$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>

Adult –  $118 \pm 18$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>

Sindromul de retenție azotată: produșii catabolismului proteic sunt eliminați prin urină (uree, creatinină, acid uric, aminoacizi, amoniac). Ureea serică are valori normale de 4,3-6,8 mmol/l.

Valori crescute determinate de cauze renale: glomerulonefrite, insuficiența renală, pielonefrite; cauze extrarenale: aport alimentar crescut de proteine, stres, hipertireoidism, stări febrile, infecții, intoxicații, arsuri. Valori scăzute – în hepatopatii.

Creatinina serică este testul specific pentru evaluarea funcției renale, valorile normale sunt de 0,044-0,088 mmol/l. Crește în leziune renală, distrofii musculare (miastenia gravă). Scade în diminuarea masei musculare, cașexie.

Ionogramă serică: potasiul seric scade în tubulopatii cu poliurie; crește în oligoanurii cu risc de deces prin sistolă ventriculară. În insuficiența renală: scad calciul, clorul și bicarbonații, cresc potasiul, fosfații, sulfații.

Echilibrul acido-bazic: în injurie renală se constată acidoză metabolică prin scăderea filtrării glomerulare a anionilor (fosfați, sulfați) și scăderea reabsorbției tubulare de bicarbonați.

**Capacitatea de diluție și concentrare renală:** densitatea urinară simplă, densitatea fracționată (proba Zimnițki).

Se colectează urina din 3 în 3 ore timp de 24 de ore. Se apreciază ritmul, volumul, densitatea fiecărei probe, diureza diurnă și nocturnă. Diferența dintre densitatea minimală și densitatea maximală >7. Raportul dintre diureza diurnă și cea nocturnă constituie 3(4):1. Densitatea scăzută (hipostenurie) în asociere cu diureză redusă constituie un semn al injuriei renale. Densitatea urinei de peste 1025-1030 indică nefropatie dismetabolică, stadiul inițial. Diureza diurnă este egală cu cea nocturnă sau prevalează cea nocturnă – dereglări tubulare.

### Explorări imagistice reno-urinare

Evidențiază sediul, conturul și dimensiunile rinichilor, unele malformații, litiaza, hidronefroza, tumorile, corticala, calice-pelvisul, chisturile renale, calcificările, vezica – reziduul, pereții, dimensiunile. Dimensiunile renale, cum ar fi diametrul antero-posterior (AP) și grosimea corticală, sunt măsurate în timpul evaluării ultrasonografice de rutină a rinichilor și aceste măsurări depind de vârstă, sex, greutate și înălțimea copilului.

**Studiul Doppler.** Ultrasonografia renală Doppler poate fi utilizată pentru evaluarea fluxului sangvin renal în rinichi nativi sau transplantați. Acestea includ tromboza venoasă renală, infarctul renal și stenoza arterei renale.

**Radiografia abdominală.** Poate identifica calculi radiopatici. Metoda este utilă pentru detectarea calcificărilor (incluzând nefrocalculoza severă). Poate detecta spina bifida și agenezia sacrală.

**Urografia intravenoasă excretorie:** detectează diferite modificări patologice (anomalii de poziție, dimensiuni, formă a rinichilor; anomalii ale calicelor renale: dilatate sau îngustate; dilatări ale ureterelor sau bazinetelor: uropatii obstructive; imagini lacunare: calculi; absența substanței de contrast: rinichi „mut” funcțional).

**Cistografia micțională retrogradă:** este utilizată în diagnosticul și evaluarea refluxului vezico-uretral (RVU).

**Tomografia computerizată** oferă informații exacte despre anomalii renourinare și caracterizează organele adiacente și structurile vasculare, fiind examenul de elecție în diagnosticul „maselor renale”.

**Rezonanța magnetică nucleară** oferă date precise despre prezența, poziția și orientarea rinichilor. Se utilizează rar în ITU, în special când infecția se asociază cu mase intrarenale, agenezie sau ectopie renală.

**Angiografia renală cu substrație digitală:** permite vizualizarea arterelor renale după injectarea i.v. a substanței de contrast (utilă în stenoze de vase, tumori, boală chistică etc.).

**Scintigrama radioizotopică cu  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA** (acid dietil-triaminopentaacetic), substanță care se regăsește în urina primară, furnizează date asupra perfuziei renale, filtrării glomerulare și a funcției de excreție, cu avantajul de a furniza informații separate despre funcționalitatea fiecărui rinichi.

**Scintigrafia renală cu  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA** reprezintă standardul de aur pentru detectarea cicatricelor renale, permițând evaluarea parenchimului renal.

**Cistoscopia:** permite vizualizarea directă a vezicii urinare prin cistoscop (inflamații, tumori – cu biopsie sau extirpare), calculi (cu extragere).

**Puncția-biopsie renală (PBR):** permite diagnosticul histologic al bolilor renale (glomerulare, tubulo-interstițiale sau vasculare). Se efectuează sub control ecografic. Preparatul se examinează în microscopie optică, electronică, imunofluorescentă. Indicații: sindromul nefrotic la copil sub 1 an sau după 10 ani, steroid-rezistent, impur; hematurie persistentă, asimptomatică; proteinurie persistentă, semnificativă; boală sistemică cu determinare renală.

## SEMIOLOGIA SINDROAMELOR RENALE SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Sindromul nefritic acut reprezintă un complex heterogen de afecțiuni de etiologie diversă, caracterizate prin debut acut, manifestări clinice, urinare și funcționale renale, cu scăderea rapidă a funcției renale – consecința leziunilor renale ce interesează inițial sau predominant glomerulele.

### **Simptomele și semnele clinice**

Debutul este acut, după 10-14 zile de la suportarea unei angine acute sau altei infecții streptococice, manifestată prin:

- edeme;
- hematurie;
- hipertensiune arterială;
- retenție de apă și sodiu.

**Hematuria** este macroscopică și poate reprezenta prima sau unica manifestare a unei afecțiuni glomerulare acute. Nu există sindrom nefritic acut fără hematurie macroscopică sau microscopică.

### **Edemul renal:**

- este principala manifestare clinică a sindromului nefritic acut;
- este una din expresiile hipervolemiei;
- depinde de nivelul oligoanuriei inițiale, și nu de cel al proteinuriei;

- se instalează rapid;
- regresează spontan după vindecarea leziunilor glomerulare.

### **Hipertensiunea arterială:**

- este sistolo-diaștolică;
- clinic, corelează cu oliguria/hipervolemia/aportul hidrosalin, iar paraclinic, cu hematuria;
- ameliorare/dispariție care corelează cu regresivitatea leziunilor glomerulare;
- participă ca factor principal în apariția fenomenelor de insuficiență ventriculară, a encefalopatiei nefritice.

### **Tulburări de diureză:**

- oliguria inițială: sindromul nefritic acut, poate debuta și ca sindrom de leziune renală acută (LRA);
- când boala debutează cu anurie și oligoanuria persistentă, prognosticul este nefavorabil.

### **Explorări paraclinice**

#### **Semnele urinare:**

##### **1. Proteinuria:**

- valorile obișnuite: 1-3 g/l;
- neselectivă; rareori, are caracter nefrotic.

##### **2. Hematuria:**

- coexistența cu cilindriuria eritrocitară sau aspectul dismorfic al eritrocitelor indică originea lor glomerulară.

3. **Cilindruria** însoțește proteinuria (cilindri hialini) și hematuria (cilindri eritrocitari).

#### **Semnele funcționale renale:**

- scăderea valorilor filtrării glomerulare;
- densitate urinară normală;
- valorile de peste 1020 ale densității urinare sugerează o proteinurie masivă.

#### **Semnele biomorale:**

- creșterea titrului antistreptolizinei-O (ASLO), anti-streptokinazei, antihialuronidazei etc. cu revenire la normal după 4-12 săptămâni – indicator biologic al unei infecții streptococice recente;
- prezența în secrețiile faringiene sau cutanate a streptococilor din grupul A;
- creșterea retenției azotate este moderată și corelează în special cu durata și severitatea oligoanuriei; revine la normal pe parcursul a 6-8 săptămâni;
- scăderea complementului seric (CS) și a fracției C3;
- prezența în urină a unor cantități mari de produși de degradare a fibrinei;
- evidențierea crioglobulinelor circulante;
- hiperinoză;
- prezența proteinei C reactive;
- hiperalfaglobulinemie.

## SINDROMUL NEFRITIC CRONIC

### Etiologie:

- glomerulonefrita cronică poststreptococică;
- alte glomerulonefrite cronice infecțioase;
- glomerulonefritele cronice primitive, cu depuneri mezangiale de tip membranos sau proliferativ, cu depuneri mezangiale de IgA/IgG, hematuria recurentă idiopatică, proteinuria permanentă izolată, bolile renale ereditare etc.

### Semnele clinice:

#### Hipertensiunea arterială:

- este sistolo-diastolică;
- apare precoce și este agravată de apariția BRC.

#### Edemele lipsesc în sindromul nefritic cronic.

#### Tulburările de diureză:

- oligurie în fazele de acutizare;
- poliuria ca prim mecanism de compensare a unei BRC;
- nicturia este prezentă, dar necaracteristică glomerulopatiilor cronice;
- poliuria – semn de vindecare a leziunilor glomerulare.

#### Reducerea capacității funcționale renale:

- scăderea clearance-ului creatininei sub 75% NFA;
- menținerea densității urinare normale la > 50% NFA.

### Explorări paraclinice

#### Semnele urinare:

##### 1. Hematuria:

- spontană, persistentă, microscopică;
- hematiile sunt dismorfe;
- macroscopică în acutizări și în maladia Berger;
- accentuată de afecțiunile intercurente;
- indicator al evoluției afecțiunii;
- corelată cu HTA;
- indicator al leziunilor proliferative și steroidrezistenței.

##### 2. Proteinuria:

- are valori de 0,5-2 g/zi;
- este neselectivă, persistentă;
- după apariția bolii renale cronice, scade cantitativ;
- scăderea spontană sau după tratament cu steroizi;
- indică o posibilă vindecare.

##### 3. Cilindruria:

- însoțește proteinuria și hematuria;
- poate lipsi în afara acutizărilor;
- odată cu BRC, apar cilindrii ceroși și giganți.

## SINDROMUL NEFRITIC RAPID PROGRESIV

### Etiologie:

- glomerulonefritele poststreptococice cu evoluție subacută și alte glomerulonefrite infecțioase;
- glomerulonefrita idiopatică extracapilară;
- leziunile glomerulare apărute în urma bolilor de sistem. Debutază și evoluează ca și sindromul nefritic acut, la care se adaugă:
- evoluția rapidă spre BRC terminală;
- proliferarea extracapilară, ca substrat morfologic.

## SINDROMUL NEFROTIC

Sindromul nefrotic (SN) este diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m<sup>2</sup>/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) și hipoalbuminemie (<2,5 mg/dl).

### Semnele clinice:

• *Edemul* este simptomul și semnul clinic obligatoriu. Edemele sunt localizate inițial pe față și gambe, apoi invadează seroasele, constituindu-se hidrotoraxul, ascita și, mai rar, hidropericardul, hidrocelul, edemul cerebral și laringian (disonie) sau pancreatic (crize abdominale dureroase). Edemele subcutanate sunt albe, moi, pufoase, depresibile, nedureroase și declive.

- *Oliguria* apare în perioada de constituire a edemului.
- *Simptome și semne generale:* paloare, astenie, inapetență, cefalee, dereglări psihice, subfebrilitate, hepatosplenomegalie.

Semnele de disconfort abdominal se asociază cu anorexie și diaree, atribuite adesea edemului peretelui intestinal, care trebuie evaluate printr-un examen al abdomenului, pentru a exclude peritonita.

• *Manifestările respiratorii* – consecință a distensiei abdominale, asociată sau nu cu revărsat pleural, ce se manifestă prin: polipnee, dispnee, cianoză.

- *Crizele nefrotice.*
- *Semnele de carență proteică.*

*Hipertensiunea arterială* lipsește în SN pur.

### Explorări paraclinice

#### Semnele urinare:

1. *Proteinuria:* >3,5 g/24 h/1,73 m<sup>2</sup>; proteinuria cantitativă este un indicator al evoluției bolii; calitativ, proteinuria se clasifică în: selectivă și neselectivă.

În *proteinuria selectivă*, electroforeza urinară indică prezența aproape exclusivă a albuminei și globulinelor, cum ar fi siderofilina și unele α<sub>2</sub>-globuline. Este prezentă în SN pur, steroid-sensibil.



În *proteinuria neselectivă* sunt prezente toate fracțiile globulinice ale plasmii și  $\gamma$ -globulinele cu greutate moleculară înaltă. Este prezentă în sindromul nefrotic impur, steroid-rezistent.

2. *Lipiduria*: nu depășește 1 g/24 h.

3. *Sedimentul urinar*: hematiile sau leucocitele lipsesc în SN pur; sunt prezenți cilindrii hialini, granuloși.

4. *Modificările electroliților urinari*: scăderea eliminării sodiului și creșterea eliminării potasiului.

#### **Semnele umorale:**

1. *Proteinele serice*:

- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie;
- hiperglobulinemie relativă, cu inversarea raportului albumine/globuline;
- hipogamaglobulinemie;
- creșterea nivelului macroglobulinelor și  $\beta$ -lipoproteinelor.

2. *Hiperlipidemia și hipercolesterolemia*.

3. *Markerii inflamației*:

- VSH cu valori înalte în faza activă a bolii;
- anemie hipocromă.

4. *Diselectrolitemii*.

#### **Explorarea stării funcționale a rinichilor**

- Nivelul ureei și creatininei serice este, de regulă, normal. În faza oligurică, poate crește moderat.
- Disfuncția glomerulară este evidentă în SN impur.

## **INFECȚIILE TRACTULUI URINAR (ITU)**

### **Definiție**

ITU reprezintă boli inflamatorii de etiologie infecțioasă ale tractului urinar și/sau interstițiului renal. Infecția poate afecta rinichii (pielonefrită sau abces renal), sistemul colector (pionefroză), ureterele (ureterită), vezica urinară (cistită), uretra (uretrită).

ITU cuprind un spectru de afecțiuni ale copilului, cu potențiale evolutive foarte diferite în ceea ce privește riscul recidivelor, complicațiilor posibile și, în special, producerea leziunilor parenchimatose renale și ale pielonefritei cronice.

### **Epidemiologie**

Incidența ITU este deosebit de înaltă la sugarii febrili (5-25%), iar recurența după prima ITU constituie 12-50%. Adesea, ITU se asociază (15-50%) cu reflux vezicoureteral primar (RVUP), iar nefropatia de reflux (cicatrice renale) reprezintă o posibilă cauză a hipertensiunii arteriale în copilărie și a BRC. Incidența ITU depinde de vârstă și de sex. În primul an de viață, incidența UTI este aproximativ 0,7% la fete și 2,7% la băieții necircumscși. În perioada neonatală, ITU este

mai mult comună la sugarii prematuri decât la sugarii născuți la termen. După un an, fetele au mult mai multe șanse să dezvolte ITU decât băieții.

### **Clasificarea ITU în funcție de nivelul afectării:**

#### **ITU „înaltă”:**

- pielonefrita acută;
- urosepsisul;
- abcesele nefritice și perinefritice.

#### **ITU „joasă”:**

- cistita;
- uretrita;
- bacteriuria asimptomatică.

### **Clasificarea ITU conform episodului:**

#### **a) prima infecție urinară;**

#### **b) infecții urinare recurente:**

- bacteriurie nerezolvată;
- bacteriurie persistentă.

*Prima infecție urinară* reprezintă primul episod diagnosticat. Diagnosticul ITU la sugar este favorizat, în mare măsură, de coexistența unor malformații obstructive ale tractului urinar, ignorate sau asimptomatice până la acest episod.

*Bacteriuria nerezolvată* este, în majoritatea cazurilor, consecința unui tratament inadecvat, a unor germeni rezistenți sau a infecțiilor cu germeni multipli, care au susceptibilități diferite la antibiotice.

*Bacteriuria persistentă* sau reinfecția este declarată în cazurile în care se constată pozitivarea uroculturilor după o sterilizare documentată a acestora. Persistența bacteriuriei pledează pentru prezența unei anomalii renourinare subiacente, care trebuie rapid identificată și tratată (de obicei, chirurgical).

### **Etiologie**

*Escherichia coli* (E. Coli) rămâne a fi uropatogenul predominant în ITU, înregistrând o pondere de 85-90% din cazuri. Alte bacterii care cauzează ITU sunt: *Klebsiella* (6-7%), *Proteus* (5-12%), *Enterococcus* (3-9%), *Pseudomonas* (2-6%), *Enterobacter*, *Citrobacter* și *Staphylococcus saprophyticus*.

Afecțiunile fungice ale ITU, cum ar fi infecțiile cu *Candida albicans*, coincid adesea cu tratamentul antibiotic recent, cateterizarea urinară sau imunosupresia. ITU simptomatice virale sunt rare; cu toate acestea, este cunoscut faptul că adenovirusurile cauzează cistită hemoragică, iar virusul polyoma este un organism cauzal asociat cu imunosupresia.

Componentul genetic prezintă un substrat important pentru dezvoltarea ITU. Genele care sunt posibil responsabile de sensibilitatea la ITU recurente includ HSPA1B, CXCR1, CXCR2, TLR2, TLR4 și TGF $\beta$ 1.

### **Factorii de risc în ITU și comorbiditățile severe:**

- fluxul urinar scăzut;

- istoricul anterior de ITU, febră recurentă de origine neclară;
- anomalii renale diagnosticate antenatal;
- antecedentele familiale de reflux vezico-ureteral sau de boală renală;
- constipația;
- golirea disfuncțională a vezicii urinare;
- formațiunile abdominale;
- leziunile spinale evidente;
- stagnarea în creștere;
- hipertensiunea arterială.

### Patogenie

Adeziunea bacteriană este un eveniment-cheie, care inițiază fiecare pas în patogenia ITU. Adeziunea bacteriană se referă la capacitatea germeilor de a adera la mucoase și la celulele uroteliale, colonizând astfel intestinul și apoi perineul, uretra, vezica urinară, sistemul pielo-caliceal și interstițiul renal. Aderarea are loc prin intermediul sistemelor de adeziune (pili sau fimbrii), realizându-se o legătură ireversibilă între adeziunile bacteriene și receptorii celulelor epiteliale.

### . Calea de invazie bacteriană

Germeii pot ajunge la nivelul tractului urinar pe mai multe căi: calea ascendentă, calea hematogenă. Calea hematogenă permite transmiterea germeilor de la un focar situat la distanță și a existenței unui factor favorizant, de regulă, obstructiv, al tractului urinar și este rezervat perioadei neonatale. *Calea ascendentă* reprezintă cea mai frecventă modalitate de propagare bacteriană responsabilă pentru ITU. Bacteriile provin de la nivelul tegumentelor perineale și de la nivelul intestinului. Din acest motiv, enterobacteriaceele, în special *Escherichia coli*, sunt implicate în producerea ITU.

### Factorii de virulență bacteriană care influențează infecția

- *E. coli* este cel mai frecvent germene incriminat în apariția ITU. Antigenii O (somatic) și K (flagelar) conferă virulență și uropatogenitate tulpinilor de *E. coli*.
- Serotipurile uropatogene de *E. coli* sunt: O1, O2, O4, O6, O7 și O75. Aceste serotipuri dispun de factori de virulență (protein-citolitice, protein-chelatoare de fier, polizaharide capsulare care atenuază activarea căii alternative a complementului). *E. coli* aderă la uroteliu prin intermediul adezinelor situate la vârful pililor sau fimbriilor ce proeminează pe suprafața bacteriană. Prin intermediul acestora, germenii se fixează, la nivelul tractului urinar, de receptorii specifici.
- Antigenii K (capsulari) ar conferi rezistență la fagocitoză. Alți antigeni produși de *E. coli* sunt antigenii O, aerobactinul, enterobactinul și hemolizina.

- *Proteus mirabilis* are fimbrii manozo-rezistente: secretă urează, hemolizina cu efect toxic pentru celulele tubului contort proximal și protează, care distruge IgA.
- *Klebsiella pneumoniae* are fimbrii manozo-sensibile, secretă aerobactină rezistentă la serul uman.
- *Streptococcus faecalis* aderă la uroteliu, trece în sânge, se multiplică, aderă la endocard.
- *Staphylococcus saprophyticus* aderă la uroteliu prin intermediul unui reziduu lactozaminic.

### Controlul imun și evaziunea patogenă

Deși bacteriile ascensionează în mod regulat în vezica urinară, instalarea unei infecții urinare nu este obligatorie. Mecanismele locale de apărare a peretelui vezicii urinare, cum ar fi prin producerea de mucus și secreția de peptide antimicrobiene de către uroepiteliu, restricționează atașamentul bacteriilor la celule uroepiteliale. Totodată, are loc un răspuns inflamator stimulat de TLR4, lipopolizaharidă (LPZ), stimulată de celulele epiteliale vezicale și de leucocite rezidente, culminând cu activarea căii factorului nuclear de transcripție kB (NF-kB), care, la rândul său, stimulează expresia citokinelor inflamatorii și chemoattractanților neutrofilii.

Acest mediu inflamator generează un influx masiv de neutrofile în țesutul și lumenul vezicii urinare, corelând cu un semn distinctiv diagnostic al ITU. În lumenul vezicii urinare, pe lângă peptidele antimicrobiene, mai sunt și alți factori solubili precum complexul lipocalin 2, lizozima, lactoferina, acestea creând astfel un mediu mai puțin prielnic pentru bacteriile colonizatoare. Peptidele antimicrobiene pot să exercite o activitate antimicrobiană directă, să crească recrutarea celulară înăscută sau să modifice condițiile de mediu, pentru a le face mai puțin favorabile uropatogenilor (de exemplu, prin separarea sideroforilor și substanțelor nutritive critice, cum ar fi fierul de bacterii).

Alți reglatori transcripționali ai gazdei, cum ar fi factorul 1a (HIF-1a) hipoxiaductibil, sunt, de asemenea, exprimați ca răspuns la bacterii, potențând componentele înăscute de apărare, cum ar fi oxidul nitric, catelicidina și β-defensina 2.

### Factorii de apărare ai tractului urinar:

- fluxul urinar care realizează un efect de spălare a tractului urinar;
- flora periuretrală saprofită ce se opune dezvoltării bacteriilor patogene;
- proteina Tamm-Horsfall;
- pH-ul urinar acid, anumite substanțe din urină (imunoglobuline Ig G, Ig A, lizozim, acizi organici, concentrație înaltă de uree);
- valvele vezico-ureterale;
- celulele epiteliale, polinucleare;
- mecanismele imune umorale și celulare.

Aparatul urinar posedă numeroși factori, prin intermediul cărora se opune atașării și agresiunii germeilor patogeni. Urina nu reprezintă un mediu favorabil dezvoltării germeilor, iar fluxul urinar îi îndepărtează de pe suprafața mucoasei tractului urinar. Atașarea germeilor este împiedicată de către fluxul urinar, de proteina Tamm-Horsfall. Staza urinară, datorată unor factori obstructivi, creează condiții favorabile atașării germeilor patogeni și dezvoltării lor.

Valvele vezico-uretrale împiedică ascensiunea germeilor. Refluxul vezico-ureteral favorizează ascensiunea germeilor din vezică până la nivelul rinichiului. Perturbările dinamicii tractului urinar permit dezvoltarea ITU. Un rol important le revine perturbărilor mecanismelor imune de apărare de la nivelul tractului urinar. Pacienții imunodeprimați prezintă mai frecvent o ITU, uneori cu evoluție severă. La nivelul țesutului renal sunt prezente limfocitele B și T. Pe măsură ce procesul se cronicizează, în infiltratul inflamator predomină limfocitele.

În cursul pielonefritei (PN) acute se produce un răspuns prin intermediul anticorpilor la nivel local și un răspuns sistemic. La nivelul rinichiului sunt prezenți anticorpi de tipul Ig G sau Ig A secretorie. Aceștia ar favoriza opsonizarea germeilor, permițând fagocitarea lor și împiedicând apariția leziunilor tisulare și propagarea infecției prin multiplicarea germeilor.

#### Semne și simptome

ITU la copii se traduce prin semne și simptome variate și adesea nespecifice. La nou-născuții și sugarii mici afecțiunea deseori îmbracă tabloul clinic al unei maladii infecțioase acute generale.

*Pielonefrita acută* se caracterizează prin:

- semne generale: tegumente palide, cianotice, febră neregulată cu debut brusc, în general de scurtă durată;
- dereglări gastrointestinale: vărsături, diaree, refuz de alimentație, ileus paralytic;
- manifestări nervoase: convulsii, meningism, stare de letargie sau iritabilitate, hipotonie;
- manifestări de șoc endotoxemic: colaps, sindrom de coagulare intravasculară;
- sindrom de deshidratare: ascensiune ponderală nesatisfăcătoare;
- icter.

În **primul an de viață și la copilul mic (1-3 ani)** simptomatologia ITU este nespecifică: stare febrilă prelungită, retard ponderal (pierdere prin vărsături și diaree), sindrom de deshidratare acută, sindrom neurologic (somniaț, convulsii), stare toxică; rareori, simptome de localizare a suferinței la nivelul tractului urinar: polakiurie, disurie (manifestare prin agitație, plâns în cursul micțiunii), hematurie, retenție de urină, rinichi palpabili.

La **copilul mare**, tabloul clinic al ITU se apropie de cel al adultului. În funcție de localizare, se distinge *pielonefrita acută* (febră 39-40°C, frison, dureri lombare spontane unilaterale sau bilaterale, la nivelul unghiului costovertebral).

Semnele specifice ale unei ITU joase (*cistită acută*) sunt: disuria, polakiuria diurnă sau nocturnă, durerile suprapubice, tenesmele vezicale, urinele tulburi (piurie), urinele hiperchrome (hematuria inițială sau terminală).

**Tabelul 2. Semnele și simptomele ITU la copii**

(conform ghidului National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2017).

Grupul de vârstă		Semnele și simptomele		
		Cele mai frecvente →		Mai puțin frecvente
Sugari < 3 luni		Febră Vomă Letargie Iritabilitate	Inapetență Stagnare în dezvoltarea fizică, neuropsihică	Dureri abdominale Icter Hematurie Miros „ofensiv” (fetid și/sau amoniacal) al urinei
Sugari și copii ≥ 3 luni	Preverbale	Febră	Dureri abdominale Dureri lombare Vomă Inapetență	Letargie Iritabilitate Hematurie Miros „ofensiv” (fetid și/sau amoniacal) al urinei Stagnare în dezvoltarea fizică, neuropsihică

Sugari și copii ≥ 3 luni	Verbale	Disurie	Golire disfuncțională a vezicii urinare Incontinență Dureri abdominale Dureri lombare	Febră Slăbiciune generală Vomă Hematurie Miros „ofensiv” (fetid și/sau amoniacal) al urinei Urină tulbure
-----------------------------	---------	---------	---	---

### Diferențierea ITU atipice de ITU recurentă

**ITU atipică** se caracterizează prin:

- stare gravă a bolnavului;
- flux urinar scăzut;
- formațiuni tumorală abdominală sau a vezicii urinare;
- creșterea nivelului creatininei în ser;
- septicemie;
- eșecul tratamentului adecvat cu antibiotice pe parcursul a 48 de ore;
- infecție non-*E. coli*.

**ITU recurentă** se caracterizează prin:

- două sau mai multe episoade de ITU manifestate prin pielonefrită acută/infecția tractului urinar superior;
- un episod de ITU manifestat prin pielonefrită acută/infecția tractului urinar superior în asociere cu unul sau mai multe episoade de ITU manifestate prin cistită/infecția tractului urinar inferior;
- trei sau mai multe episoade de ITU manifestate prin cistită/infecția tractului urinar inferior.

### Examene de laborator și instrumentale

Diagnosticul definitiv al ITU necesită izolarea agentului uropatogen în probele de urină. Urina trebuie colectată anterior inițierii terapiei antimicrobiene.

### Colectarea probelor de urină:

- săculețe (pungi adezive) – 10% din rezultate sunt fals-pozitive, necesită colectarea de două ori cu concentrația tulpinilor bacteriene de  $10^5$ /ml pentru confirmare;

- porția din mijloc în timpul urinării; de preferat colectarea a 2 probe cu concentrația tulpinilor bacteriene de  $10^4$ /ml pentru confirmare;

- cateterizarea – colectarea unei probe cu concentrația tulpinilor bacteriene de  $10^4$ /ml pentru confirmare;
- aspirarea suprapubiană – colectarea unei singure probe; oferă creșterea bacteriilor la orice concentrație de tulpini bacteriene/ml.

Cateterizarea transuretrală este o metodă mai puțin invazivă, dar mai contaminată, comparativ cu aspirarea suprapubiană. Rata de succes este foarte mare (99%), cu excepția fimozei fiziologice severe neretractive.

Pentru diagnosticarea ITU, adesea sunt utilizate bandele reactive („dipsticks”) și microscopia urinei. Majoritatea testelor sunt utilizate pentru a determina nivelul nitriților, esterazei leucocitare, leucocitelor și bacteriilor în urină.

**Testele screening** pozitive pentru esteraza leucocitară și nitriți sunt foarte sugestive în ITU. Testul negativ pentru esteraza leucocitară și nitriți este foarte specific pentru excluderea ITU. Esteraza leucocitară și nitriții sunt cei mai frecvenți markeri, combinați, de obicei, în testul „dipsticks”. Conversia nitraților în nitriți de către bacterii durează aproximativ 4 ore în vezica urinară. Și totuși, nitriții nu sunt un test foarte sensibil la copii, care nu își golească vezica urinară frecvent și nu toți agenții patogeni urinari reduc nitratul până la nitrit. Testul este util când rezultatul este pozitiv, deoarece este înalt sensibil cu rezultate fals pozitive foarte puține.

**Tabelul 3. Sensibilitatea și specificitatea componentelor urinei.**

Parametrii	Sensibilitatea, %	Specificitatea,%
Testul esterazei leucocitare	83%	78%
Testul cu nitriți	53%	98%
Testul esterazei leucocitare, testul cu nitriți pozitiv	93%	72%
Microscopia, leucocituria	73%	81%
Microscopia, bacteriuria	81%	83%
Testul esterazei leucocitare, testul cu nitriți sau bacteriuria pozitivă	99,8%	70%

Microscopia urinei este utilizată pentru detectarea piuriei și bacteriuriei. Doar bacteriuria are o sensibilitate mai mare, dacă se determină doar piuria, deși, dacă ambele sunt pozitive, există o probabilitate înaltă de ITU.

**Microscopia urinei.** Această metodă este standardul de evaluare a piuriei după centrifugarea urinei cu valoarea de referință de 5 leucocite în câmpul de vedere. În urina necentrifugată, >10 leucocite/ $\mu$ L prezintă sensibilitate pentru ITU.

Depistarea leucocituriei (piuriei) semnificative constituie un alt criteriu de diagnostic.

**Leucocituria** poate fi prezentă în următoarele situații în afara ITU: deshidratare, vaginite, iritații ureterale meatale (litiază renală, acidoză tubulară, nefrite interstițiale, polichistoză renală, glomerulonefrite). Hematuria și proteinuria nu prezintă valoare diagnostică pentru ITU.

**Tabelul 4. Interpretarea rezultatelor microscopiei urinei**  
conform ghidului NICE, 2017.

Rezultatul microscopiei	Piurie pozitivă	Piurie negativă
Bacteriurie pozitivă	Copilul trebuie considerat ca având ITU.	Copilul trebuie considerat ca având ITU.
Bacteriurie negativă	Dacă sunt prezente date clinice de ITU, este necesară inițierea terapiei antibioterice.	Copilul trebuie considerat că nu are ITU.

**Urocultura** reprezintă standardul de aur pentru confirmarea bacteriuriei semnificative și a infecției urinare. Urocultura se obține prin eliminarea spontană (mijlocul jetului) sau recoltarea cu recipiente, cateterizare, puncție suprapubiană. Criteriul standard de diagnostic constituie >100 000 bacterii/ml.

Conform ghidului Academiei Americane de Pediatrie (AAP), diagnosticul ITU trebuie să se bazeze pe prezența piuriei și a cel puțin 50 000 colonii/ml. Totuși, unele studii au demonstrat în probele proaspăt eliminate  $\leq 10^4$  colonii/ml, ceea ce poate indica ITU semnificativă.

Dacă urina se obține prin cateterizare, este considerată 1000-50 000 colonii/ml pozitivă și orice evaluări obținute

trebuie considerate semnificative. Culturile mixte indică o contaminare.

**Indicațiile pentru efectuarea uroculturii conform ghidului NICE:**

- sugarii și copiii cu pielonefrită acută/infecție a tractului urinar superior;
- sugarii și copiii cu risc înalt/mediu de afecțiune gravă;
- sugarii <3 luni;
- sugarii și copiii cu un rezultat pozitiv pentru esteraza leucocitară sau nitriți;
- sugarii și copiii cu ITU recurentă;
- sugarii și copiii cu o infecție care nu răspunde la tratament în decurs de 24-48 de ore.

**Tabelul 5. Criteriile ITU la copii.**

Metode	Ce poate fi depistat	Indicații
Aspirația suprapubiană	Orice număr de bacterii/ml (cel puțin 10 colonii identice)	Nou-născuți și sugari
Cateterizare	$\geq 1000$ -50000 tulpini/ml	Fete
Porția de mijloc a urinei	$\geq 10^4$ tulpini/ml	Băieți (dar nu în caz de fimoză)
Pungi adezive	$\geq 10^5$ tulpini/ml	Screeningul leucocituriei

**Tabelul 6. Criteriile de diagnosticare și probabilitatea ITU la copil.**

Metode de recoltare. Recoltarea din mijlocul jetului	Numărul coloniilor (cultură pură)	Probabilitatea infecției urinare
Băieți	$>10^4$	Infecție probabilă
Fete	3 probe: $>10^5$	95%
Cateterizare vezicală	2 probe: $>10^5$	90%
	1 probă: $>10^5$	80%
	$5 \times 10^4 - 10^5$	Suspiciune, se repetă
	$10^4 - 5 \times 10^4$	Pacient simptomatic; suspiciune, se repetă
	$10^4 - 5 \times 10^4$	Pacient asimptomatic; infecție improbabilă
	$<10^4$	Infecție improbabilă
	$>10^5$	95%
	$10^4 - 10^5$	Infecție improbabilă
	$10^3 - 10^4$	Suspiciune, se repetă
	$>10^3$	Suspiciune, se repetă
Puncție vezicală suprapubiană	Bacili gram-negativi: orice număr	$>99\%$
	Coci gram-pozitivi: câteva mii	$>99\%$

**Examenul sângelui**

Pentru monitorizarea pacienților cu ITU febrilă este necesară efectuarea hemoleucogramei și determinarea nivelului electroliților în ser. Proteina C reactivă are o specificitate mai scăzută pentru identificarea pacienților cu afectarea parenchimului renal, în timp ce nivelul procalcitoninei serice ( $> 0,5$  ng/ml) poate fi utilizat ca marker seric sigur. În cazul copiilor gravi, este necesară de asemenea efectuarea hemoculturii și a ecografiei tractului urinar.

**Investigațiile imagistice**

Scopurile investigației imagistice la un pacient cu ITU sunt: descoperirea unei eventuale malformații a tractului urinar; punerea în evidență a leziunilor renale cronice și cicatricelor – consecințe ale unei ITU nedignificate anterior sau netratate; stabilirea, în asociere cu datele clinice și paraclinice, a diagnosticului de pielonefrită acută (necompliată sau complicată).

Deoarece anomaliile urologice (RVU, duplicația sistemului colector și obstrucția urinară) pot predispuce la

dezvoltarea unei leziuni renale cronice, screeningul anomaliilor structurale urologice este considerat esențial pentru prevenirea pe termen lung a sechelelor.

**Ecografia renală prenatală** reprezintă una dintre cele mai importante investigații imagistice în evaluarea rinichiului și tractului urinar la copil. Rinichii pot fi vizualizați la sfârșitul primului trimestru de sarcină, iar malformațiile renourinare apar în a 20-a săptămână de viață intrauterină.

**Selectarea copiilor cu infecții urinare, care trebuie supuși investigațiilor imagistice:**

- Toți nou-născuții cu infecție urinară de la primul episod;
- Toți băieții, de orice vârstă, la primul puseu de infecție urinară;
- Toți pacienții cu infecții urinare recurente;
- Toți pacienții cu vârsta  $< 2$  ani sau mai mari, cu risc de malformații congenitale reno-urinare.

**Tabelul 7. Schema de investigare imagistică pentru sugarii < 6 luni**  
(ghidul NICE, 2017).

Investigația	Răspuns bun la tratament în primele 48 de ore	ITU <sup>a</sup> atipică	ITU <sup>a</sup> recurentă
USG în timpul infecției acute	Nu	Da <sup>a</sup>	Da
USG în primele 6 săptămâni	Da <sup>b</sup>	Nu	Nu
Scintigrafia cu DMSA după 4-6 luni de la infecția acută	Nu	Da	Da
Cistografia	Nu	Da	Da

a) Dacă sunt modificări patologice, se ia în considerare cistografia.

b) La un sugar sau copil cu ITU non-*E. coli*, care răspunde bine la antibiotice și fără alte caracteristici ale infecției atipice, USG poate fi efectuată planic în timp de 6 săptămâni.

**Tabelul 8. Schema de investigare imagistică pentru sugarii și copiii > 6 luni, dar < 3 ani** (ghidul NICE, 2017).

Investigația	Răspuns bun la tratament în primele 48 de ore	ITU atipică	ITU recurentă
USG în timpul infecției acute	Nu	Da <sup>b</sup>	Nu
USG în primele 6 săptămâni	Nu	Nu	Da
Scintigrafia cu DMSA după 4-6 luni de la infecția acută	Nu	Da	Da
Cistografia	Nu	Nu <sup>a</sup>	Nu <sup>a</sup>

a) Deoarece cistografia nu este o investigație de rutină, trebuie luată în considerare prezența:

- Dilatării bazinetelor;
- fluxului urinar scăzut;
- infecției non-*E. coli*;

- istoricului familial de RVU.

b) La un sugar sau copil cu ITU non-*E. coli*, care răspunde bine la antibiotice și fără alte caracteristici ale infecției atipice, USG poate fi efectuată planic pe parcursul a 6 săptămâni.

**Tabelul 9. Schema de investigare imagistică pentru copiii > 3 ani**  
(ghidul NICE, 2017).

Investigația	Răspuns bun la tratament în primele 48 de ore	ITU atipică	ITU recurentă
USG în timpul infecției acute	Nu	Da <sup>a,b</sup>	Nu
USG în primele 6 săptămâni	Nu	Nu	Da <sup>b</sup>
Scintigrafia cu DMSA după 4-6 luni de la infecția acută	Nu	Nu	Da
Cistografie	Nu	Nu	Nu

a) USG la copiii complianți trebuie să fie efectuată cu vezica urinară plină, pentru a evalua volumul vezicii urinare până la și după micțiune.

b) La copilul cu ITU non-*E. coli* care răspunde bine la antibioterapie și nu prezintă semne de infecție atipică, USG poate fi efectuată în mod planic în decursul a 2 săptămâni.

Anomaliile tractului urinar depistate prin investigații imagistice la copiii cu infecții urinare sunt întâlnite în 40-50% din cazuri. Cistografia micțională este standardul de aur în diagnosticarea și depistarea RVU.

**Cistografia micțională** se efectuează la pacienții cu:

- dereglări micționale (micțiuni rare, cu efort, întrerupte, jet slab, disurie, urină reziduală vezicală etc.);
- enurezis (după vârsta de 3-5 ani);
- incontinență diurnă de urină;
- infecție urinară recidivantă;
- rinichi afuncționali.

Cistografia micțională poate fi amânată cu 3-6 săptămâni după ultimul episod de ITU. Este bine cunoscut faptul că dilatația ureterală și hidronefroza incipientă fără obstrucție sau RVU pot fi văzute la pacienții cu ITU, în special la cei cu pielonefrită. Aceasta este o consecință a atoniei mușchilor ureterali, determinată de infecție. Studiile recente au evidențiat că dilatația ureterală este o caracteristică comună a ITU determinate de *E. coli* globo-pozitiv (ce posedă o adevină specifică pentru ariile globo ale receptorilor glicolipidici).

**Scintigrafia renală cu  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA** reprezintă standardul de aur pentru detectarea cicatricelor renale, permițând evaluarea parenchimului renal. Prezența unui defect de fixare parenchimotoasă sugerează pielonefrită, dar nu poate diferenția o formă acută de una cronică. Din acest motiv, momentul investigației trebuie ales la un interval mai mare (câteva luni) de la producerea infecției.

**Scintigrăma radioizotopică cu  $^{99}\text{Tc}$  DTPA** (acid dietiltriaminopentaacetic) furnizează date asupra perfuziei renale, filtrării glomerulare și a funcției de excreție, cu avantajul de a furniza informații separate despre funcționalitatea fiecărui rinichi.

**Factorii de risc pentru „leziunile” renale sunt:**

- vârsta mică (în special sub 1 an);
- întârzierea tratamentului antibacterian adecvat pentru pielonefrita acută;

- obstrucția anatomică sau neurogenă a căilor urinare;
- RVU sever (sistemul colector dilatat);
- episoadele recurente ale pielonefritei acute;
- „cicatricile” renale evidențiate pe scintigrafia  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA sau glucoheptanat sau la tomografia computerizată renală.

#### Diagnosticul diferențial

Diferențierea inițială dintre ITU „joasă” și ITU „înaltă” se bazează pe manifestările clinice ale pacientului. ITU „joasă” (uretricitita) se caracterizează atât prin disurie, frecvența și urgența micțiunilor, cât și prin sensibilitate suprapubiană. În contrast, prezența febrei și sensibilității la nivelul unghiului costovertebral/costomuscular în asociere cu alte simptome clinice de infecție urinară la un pacient cu piurie și bacteriurie este sugestivă pentru pielonefrita acută. În timp ce diferențierea clinică poate fi ușoară la cei mai mulți copii mari, semnele paraclinice de localizare a infecției urinare sunt, uneori, necesare la copilul mic, deoarece semnele clinice de pielonefrită nu sunt întotdeauna clare.

#### Tratamentul

Tratamentul prompt ar trebui inițiat odată ce diagnosticul ITU a fost confirmat. La copilul febril, tratamentul empiric trebuie început înainte de rezultatele uroculturii. Antibioticele vor fi administrate oral sau intravenos. Antibioticele trebuie administrate intravenos atunci când copilul prezintă aspect toxic și poate avea bacteriemie și/sau sepsis sau în cazul când nu poate tolera antibioticele orale. La stabilizarea stării generale sau când pacientul poate tolera administrarea medicamentelor pe cale orală, se va trece la administrarea *per os* (p/o).

Cu toate acestea, la copiii mai mari cu simptome ușoare, așteptarea rezultatelor uroculturii poate reduce la minimum utilizarea inutilă sau ineficientă a antibioticelor. În ceea ce privește durata tratamentului, ghidurile NICE recomandă tratamentul cu antibiotice timp de 7-10 zile. Conform ghidului AAP, durata tratamentului în ITU constituie 7-14 zile.

**Tabelul 10. Agenții antibacterieni utilizați în tratamentul infecțiilor urinare la copii**

(ghidul *European Association of Urology* (EAU/ESPU), 2015).

Chemoterapice	Doza zilnică		Adminstrare
	0-12 ani	Adolescenți	
Cefalosporine parenterale: de generația 3a (cefotaxim) de generația 3b (ceftazidim) ceftriaxon	100-200 mg/kg 100-150 mg/kg 75 mg/kg	3-6 g 2-6 g	i/v în 2-3 prize i/v în 2-3 prize i/v în 1 priză



Cefalosporine orale: de generația 3 (ceftibuten) de generația 3 (cefixim) de generația 2 (cefodoxim axetil) de generația 2 (cefuroxim axetil) de generația 1 (cefaclor)	9 mg/kg 8-12 mg/kg 8-10 mg/kg 20-30 mg/kg 50-100 mg/kg	0,4 g 0,4 g 0,4 g 0,5-1,0 g 1,5-4,0 g	p/o în 1-2 prize p/o în 1-2 prize p/o în 2 prize p/o în 3 prize p/o în 2-3 prize
Trimetoprim Trimetoprim/sulfametoxazol	5-6 mg/kg 5-6 mg/kg (TMP)	- 320 mg	p/o în 2 prize p/o în 2 prize
Ampicilină Amoxicilină Amoxicilină/acid clavulanic (parenteral) Amoxicilină/acid clavulanic (p/o)  Piperacilină	100-200 mg/kg 50-100 mg/kg 60-100 mg/kg 45 mg/kg (amoxicilină)  300 mg/kg/zi	3-6 g 1,5-6,0 g 3,6-6,6 g 1500/375 mg	i/v în 3-4 prize p/o în 2-3 prize i/v în 3 prize p/o în 3 prize
Tobramicină  Gentamicină	5 mg/kg  5 mg/kg	3-5 mg/kg, max. 0,4 g 3-5 mg/kg, max. 0,4 g	i/v în 1 priză  i/v în 1 priză
Ciprofloxacină	Copii și adolescenți (1-17 ani): 20-30 mg/kg (max. 400 mg) (parenteral) Copii și adolescenți (1-17 ani): 20-40 mg/kg (max. 750 mg) (p/o)		i/v în 3 prize p/o în 2 prize
Nitrofurantoină	3-5 mg/kg	-	p/o în 2 prize

**Tabelul 11. Recomandări pentru terapia antibacteriană în pielonefrită, în funcție de vârsta pacientului și severitatea infecției (ghidul EAU/ESPU, 2015).**

Diagnosticul	Antibioticul	Modul de administrare	Durata terapiei
Pielonefrită în primele 6 luni de viață	Ceftazidim și ampicilină sau aminoglicozide și ampicilină	3-7 zile, parenteral în perioada febrilă + 2 zile afebrile, apoi <i>per os</i>	10 - 14 zile
		Nou-născuți: terapie parenterală 7-14 zile, apoi terapie <i>per os</i>	14-21 zile
Pielonefrită necomplicată (fără dilatare sau RVU) după 6 luni de viață	Cefalosporine de generația 3	<i>Per os</i> (inițial parenteral, în caz de necesitate)	7-10 zile
Pielonefrită complicată (cu dilatare/reflux, disfuncție severă a vezicii?) și/sau urosepsis la orice vârstă	Ceftazidim și ampicilină sau aminoglicozide și ampicilină	7 zile parenteral, apoi <i>per os</i>	10-14 zile

**Tabelul 12. Recomandări pentru terapia antibacteriană în cistită și cistouretrită**  
(ghidul EAU/ESPU, 2015).

Chemoterapice	Doza zilnică	Administrare
Cefalosporine orale: de generația 1 (cefaclor) de generația 1 (cefalexin) de generația 2 (cefuroxim axetil) de generația 2 (cefprozidim axetil) de generația 3 (ceftibuten)	50-100 mg/kg 50 mg/kg 20-30 mg/kg 8-10 mg/kg 9 mg/kg	p/o în 2-3 prize p/o în 3-4 prize p/o în 2 prize p/o în 2 prize p/o în 1 prize
Trimetoprim Trimetoprim/sulfametoxazol	5-6 mg/kg 5-6 mg/kg (TMP)	p/o în 2 prize p/o în 3 prize
Amoxicilină/acid clavulanic	37,5-75,0 mg/kg	p/o în 3 prize
Nitrofurantoin	3-5 mg/kg	p/o în 2 prize

## GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

**Definiție.** Glomerulonefrita acută este o nefrită glomerulară mediată imun declanșată în urma infecției streptococice cu tulpinile specifice de streptococi beta-hemolitici din grupul A. Se caracterizează prin apariția bruscă a hematuriei, proteinuriei, edem și hipertensiune cu sau fără oligurie.

### Epidemiologie

Incidența globală a glomerulonefritei acute poststreptococice (GNAPS) la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani constituie 15,5 cazuri pe an la 100 000 de locuitori. Însă frecvența reală a maladiei nu este determinată, deoarece prevalează formele atipice asupra celor tipice, în raport de 4:1.

### Etiologie

GNAPS este o complicație tardivă a infecției cu tulpini nefritigene de streptococ  $\beta$ -hemolitic din grupul A. Poarta de intrare o constituie, cel mai adesea, căile respiratorii superioare (faringoamigdalitele etc.) și pielea (piodermitele). În producerea nefritei sunt incriminate anumite tipuri de tulpini (nefritigene): 1, 12, 4 și mai rar 3, 6, 25, 52, 55, 57, 60 (cel mai des - tipurile 12 (faringian) și 49, secundar unor infecții cutanate).

### Patogenie

GNAPS este o afecțiune mediată imun. În timpul infecției streptococice netratate, antigenul este eliberat în circulație în cantitate mare. Într-un interval de 6-10 zile sunt eliberați anticorpi specifici, care formează cu antigenul complexe imune circulante solubile. Leziunile glomerulare survin drept consecință a acțiunii locale a complementului înglobat în

complexele imune, care sunt reținute mecanic la nivelul glomerulelor, „ca într-o sită”.

Primii factori implicați în răspunsul imun față de antigenii streptococici sunt factorii genetici ai gazdei. Studii privind susceptibilitatea gazdei raportează o incidență crescută a HLA-DRW4 și HLA-DRB1 la pacienții cu GNAPS.

O implicație patogenetică importantă o au antigenii nefritogeni. NAP<sub>1r</sub> se leagă de plasmină și previne descompunerea acesteia în țesuturile glomerulare, ceea ce duce la leziuni tisulare locale. Plasmina este cunoscută pentru funcțiile sale fiziologice, care includ fibrinoliza, turnover al matricei extracelulare, vindecarea rănilor, angiogeneza și activarea metaloproteinelor. Leziunea glomerulară produsă de plasmină poate fi mediată prin degradarea proteinelor matrice extracelulare, cum ar fi fibronectina sau laminina. Efectul interacțiunilor date se traduce prin deteriorarea membranei bazale glomerulare.

Un rol nu mai puțin important revine exotoxinei B, care poate induce inflamație glomerulară chiar înainte de dezvoltarea complexelor imune. Ambii antigeni au o afinitate intrinsecă pentru peretele glomerular și pot activa C<sub>3</sub>.

**Producerea complexelor imune circulante.** În condițiile unui raport cantitativ optim între antigeni și anticorpi, reacția dintre ei duce la formarea unei rețele de precipitare, care este fagocitată de macrofage. În prezența unui exces de antigeni se formează complexe imune circulante, care nu pot fi fagocitate, circulă în sânge și nu sunt depozitate în diverse organe.

**Condițiile care favorizează depunerea complexelor imune circulante în rinichi:** suprafața endotelială mare, fluxul sangvin renal înalt, eventual afinități electrostatice sau

structurale între complexe și componentele filtrului glomerular. Pierderea barierei anionice a membranei bazale este responsabilă și de proteinurie.

În producerea bolii intervin fenomene autoimune reprezentate de mimicria moleculară dintre antigenii din membrana celulară a streptococului și MBG.

Complexele imune circulante se depun, în general, sub-endotelial sau în mezangiu, în timp ce complexe formate *in situ* se localizează subepitelial. Complexele imune pot fi evidențiate la microscopia optică, dar mai ales la cea electronică, sub formă de depozite granulare; la imunofluorescență ele conțin imunoglobuline și fracții de complement. Identificarea antigenului este, de regulă, dificilă sau imposibilă. Manifestările depind de localizarea complexelor și a leziunilor.

- Leziunile endoteliale și afectarea versantului subendotelial al membranelor bazale duc la atragerea leucocitelor, inflamație, perturbări ale hemostazei, cu o eventuală microangiopatie trombotică și vasoconstricție cu leziune renală acută.

- Leziunile mezangiale sunt, de regulă, mai atenuate și determină proteinurie, hematurie și insuficiență renală moderată.

- Leziunile membranare subepiteliale conduc la proteinurie importantă.

- Leziunile celulelor epiteliale sunt însoțite de semilune, cu insuficiență renală rapid progresivă.

### Fiziopatologie

Principala consecință a leziunilor histologice este scăderea filtratului glomerular, fără scăderea paralelă a fluxului sangvin renal. Ca urmare, scade fracțiunea filtrată și rezultă oligurie și oligoanurie, ale căror consecințe sunt hipervolemia și retenția de sodiu. Scăderea filtratului glomerular se asociază cu reabsorbția tubulară normală, iar reabsorbția tubulară de apă și sare deține un rol important în apariția edemelor și a hipertensiunii arteriale. O primă consecință clinică este reprezentată de edeme și hipervolemie, prin retenția de apă și sare din cursul fazei de debut a bolii, caracterizată prin oligurie. Hipervolemia poate fi însoțită sau nu de hipertensiune arterială.

### Semne și simptome

GNAPS este mai frecvent la copii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani și mai puțin frecvent înainte de vârsta de 3 ani. Pacientul tipic dezvoltă un sindrom nefritic acut la 1-2 săptămâni după o faringită streptococică antecedentă sau 3-6 săptămâni după o piodermie streptococică.

Clasic, sunt descrise următoarele sindroame: sindromul urinar, sindromul hipertensiv, sindromul edematos, sindromul de retenție azotată.

- **Hematuria** (macroscopică sau microscopică) este comparată divers: „spălătură de carne”, ceai concentrat, pepsi-cola, bere, cafea etc.

- **Sindromul edematos** este prezent în majoritatea cazurilor, de variabilă intensitate, cu toate caracterele edemelor renale (albe, moi, pufoase, localizate în țesut subcutanat lax bogat), moderate sau discrete.

- **Sindromul hipertensiv** este prezent în 50-90% din cazuri, cu valori înalte atât sistolice, cât și diastolice (hipertensiune arterială „mixtă”) - 120-180/80-120 mm Hg.

- **Sindromul de retenție azotată** are, de obicei, expresie biochimică.

Majoritatea pacienților prezintă **edeme și hematurie macroscopică** la debut, iar în 85% din cazuri, retenția hidrică este importantă. Intensitatea edemelor depinde de: gradul afectării glomerulare (reducerea filtrării glomerulare), aportul lichidian oral și intensitatea proteinuriei. Edemele sunt consecința expansiunii volumului extracelular, secundar diminuării excreției de Na și apă, fie prin dezechilibru glomerulo-tubular, fie prin hiperactivitatea sistemului renin-angiotensină. Hematuria este macroscopică la 1/3 din pacienți și microscopică - la 2/3. Recurența hematuriei macroscopice indică un nou puseu nefritic sau prezența maladiei Berger. Între hematurie și hipertensiunea arterială există o corelație semnificativă.

**Hipertensiunea arterială** se poate complica cu encefalopatie hipertensivă, fără a exista întotdeauna o relație directă între severitatea acesteia și apariția semnelor neurologice. Există o relație directă între severitatea HTA și retenția hidrică. De obicei, valorile sistolice nu depășesc 200 mm Hg și nici cele diastolice nu sunt mai mari de 120 mm Hg. Persistența HTA mai mult de trei-patru săptămâni sugerează o glomerulonefrită cronică (GNC) sau GN rapid progresivă.

**Encefalopatia hipertensivă** apare la aproximativ 5% din pacienții spitalizați cu glomerulonefrită acută (GNA) și este cea mai severă complicație precoce a sindromului nefritic. Studiile recente arată că valorile foarte înalte ale presiunii intravasculare induc vasodilatație cerebrală, având drept consecință alterarea barierei hematoencefalice și dezvoltarea edemului cerebral, cauzat de extravazarea plasmei prin pereții arteriolelor congestionate.

**Oliguria** este frecventă, dar anuria este mai puțin obișnuită. Oliguria poate fi asociată cu polakiuria, iar hematuria se poate asocia cu disuria. Durerile lombare și/sau abdominale pot fi deosebit de intense, mimând abdomenul acut. Pacienții pot prezenta vărsături, iar uneori, anorexie, stare de rău, letargie.

**Congestia circulatorie** este aparentă la majoritatea pacienților spitalizați, dar rareori este responsabilă de

simptomatologia precoce; poate duce la *insuficiență cardiacă congestivă*, manifestată clinic prin ortopnee, tahipnee, tuse, tahicardie, iar la copilul de vârstă mai mare se observă destinderea marcată a jugularelor.

Examenul fizic al plămânilor și abdomenului poate releva mișcări reduse ale diaframelor, raluri fine crepitante sau chiar semne clare de edem pulmonar acut. Hipertensiunea arterială se ameliorează, de obicei, odată cu reluarea diurezei și reprezintă un semn important de evoluție favorabilă.

#### Exame de laborator și instrumentale

**Examenul urinei** evidențiază prezența *hematuriei* macroscopice sau microscopice, de origine glomerulară (hematii cu aspect modificat în asociere cu cilindurie și proteinurie sub 3 g/zi). De asemenea, este prezentă *cilindruria*: cilindri hematici (cea mai mare valoare diagnostică), granuloși și hialini, leucociturie, densitate urinară normală sau ușor crescută (peste 1020), cu hiperosmolaritate (peste 500 mOsm/l).

#### Examenul sângelui

##### Sindromul de retenție azotată

**Funcția renală.** RFG și fluxul sangvin renal (FSR) sunt, de obicei, scăzute, ceea ce duce la creșterea nivelului ureei și creatininei serice. În formele moderate ale maladiei, RFG este, de obicei, sub 50% față de normal, astfel încât valorile înalte ale retenției azotate obligă evaluarea atentă a acesteia. Retenția de apă liberă duce la hiponatremie de diluție asociată. În cazul retenției azotate marcate se determină: acidoză, hiperpotasemie, hiperfosfatemie și scăderea concentrației plasmatică a bicarbonatului. Funcția tubulară este, de obicei, normală; modificările acesteia sugerează inflamație interstițială asociată sau o afecțiune preexistentă.

Analiza generală a sângelui poate evidenția o anemie normocromă ușoară datorată hemodiluției și hemolizei minime, în forme severe, *anemia* este marcată, sugerând forme rapid progresive de glomerulonefrită.

*Trombocitopenia* poate fi și ea întâlnită, însă este de intensitate medie și poate fi asociată, în unele cazuri, cu scăderea duratei de viață a trombocitelor. Numărul leucocitelor este normal, dacă nu se asociază o infecție intercurrentă.

**Factorii de coagulare** sunt modificați în faza de convalescență a glomerulonefritei acute; nivelul fibrinogenului crește (în plasmă), iar produșii de degradare a fibrinei pot fi depistați în urină.

*VSH are valori înalte*, reactanții de fază acută (probe inflamatorii nespecifice) - de obicei, pozitivi: fibrinogenul, proteina C reactivă (cresc  $\alpha_2$  și mai puțin  $\gamma$ -globulinele).

În *ionograma serică* se atestă hiponatremie de diluție (în formele cu oligoanurie); în prezența LRA: cresc valorile serice ale fosforului anorganic (se poate asocia hipocalcemia), sulfatilor, magneziului și potasiului.

#### Teste serologice

**Complementul seric** scade apreciabil: CS total și, mai ales, fracția C3 (ocasional și C4), încă de la debutul bolii, practic în 90% din cazuri și se menține astfel pe toată durata activă a maladiei. C3, de obicei, scade mult în faza acută a bolii și crește în convalescență. Hipergamaglobulinemia, cu creșterea fracțiilor IgG și IgM, este prezentă în 90% din cazuri, iar crio-globulinemia - în 75% din cazuri.

Tactica diagnostică presupune demonstrarea etiologiei streptococice fie prin demonstrarea directă a prezenței streptococului  $\beta$ -hemolitic de grup A în culturi faringiene sau cutanate, fie prin demonstrarea indirectă a infecției streptococice recente: titrul ASLO crescut la peste 80% din cazuri (nu este proporțional cu gravitatea bolii și nu este element de prognostic), mai puțin în infecțiile cutanate; alți markeri ai infecției streptococice: cel mai fidel test este titrul antidezoxiribonuclează B, inclusiv în infecția cutanată. Se mai folosesc: antihialuronidaza, antistreptokinaza, antistreptodornaza, antinicotinamid-adenin dinucleotidaza sau un complex de anticorpi steptozyme (acesta crește rata pozitivității la peste 95 % din cazuri).

*Ecografia rinichilor*, care atestă creșterea moderată a dimensiunilor rinichilor și hiperecogenitate înaltă.

*Radiografie pulmonară*, care poate confirma congestia în circulația pulmonară, eventual cardiomegalie moderată, cu normalizare pe măsura reluării diurezei.

*PBR* nu este recomandată în debutul tipic al GNAPS, deoarece datele clinice și paraclinice permit diagnosticarea GNAPS. Ea se efectuează doar în cazurile de evoluție atipică a bolii, atunci când există suspiciuni în privința stabilirii diagnosticului, cu scopul efectuării unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni, în special cu un puseu de GNC.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește în baza tabloului clinic și a datelor paraclinice (infecție streptococică în antecedente, debut cu oligurie, edeme, hipertensiune arterială și urini macroscopice hematurice) cu semne biologice sugestive: sindromul urinar de tip nefritic (oligurie, hematurie, proteinurie, cilindurie) sau sindromul de retenție azotată (uree, acid uric, creatinină cu valori serice ce depășesc valorile normale), asociate cu valori scăzute ale complementului seric și titrul ASLO crescut evocator pentru o infecție streptococică sunt elemente suficiente pentru confirmarea diagnosticului GNAPS.

**Diagnosticul diferențial** al GNAPS include majoritatea altor tipuri de glomerulonefrite (tabelul 13), inclusiv maladiile glomerulare primare - nefropatia glomerulară cu depozite de Ig A, glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP), sindromul Alport și unele forme de glomerulonefrită postinfecțioasă. Diagnosticul diferențial se face și cu

glomerulonefritele secundare (nefrita lupică, nefrită Henoch-Schönlein, boala Goodpasture), glomerulonefritele în cadrul vasculitelor asociate cu ANA, sindromul hemolitic uremic.

**Tablelul 13. Caracteristicile clinice distinctive ale unor glomerulonefrite și maladii glomerulare.**

Diagnosticul	Istoricul	Semne, simptome și rezultatele examenului clinic	Rezultatele examenului de laborator
Vasculitele ANCA asociate (granulomatoza Wegener, poliangiita microscopică)	Raportul fete/băieți constituie 4:1 în GW, Adulți de vârstă medie  Simptome asemănătoare cu ale gripei; prezente pe parcursul a 2 luni	Febră, pierdere în greutate, artralgie, rash purpuric, mononevrită (PAM)  Sinuzită cronică, epistaxis, dispnee, tuse, deformarea nasului în formă de șa (GW)	Infiltrate pulmonare la radiografie  Titrul ANCA pozitiv (c-ANCA în GW și p-ANCA în PAM)
Boala Goodpasture	De obicei, bărbați tineri cu vârsta de 20-30 de ani	Hemoptizie, durere în torace	Ac anti-MBG
Sindromul Alport	Istoric familial la sexul masculin de pierdere a auzului și disfuncție renală	Adesea – pierderea auzului, lenticonus anterior al ochilor	
Purpura Henoch-Schönlein		Purpură palpabilă (pe fese, părțile extensoare ale picioarelor), dureri abdominale colicative, durere sau tumefiere articulară, orhită (la băieți)	
Sindromul hemolitic uremic	Expunerea la carne insuficient pregătită	Diaree cu sânge, vome, paloare	Anemie hemolitică (schizocite în proba sangvină, nivelul LDH înalt, haptoglobină cu nivel scăzut), trombocitopenie, coprocultură pozitivă pentru <i>E. coli</i> O157:H7
Nefropatia glomerulară cu depozite de IgA	De obicei, se manifestă la preadolescenți – (adulți tineri în al doilea sau al treilea deceniu al vieții)	Simptome rinofaringiene și ITU sau gastrointestinale (GI)	
GNMP	Asociată cu hepatita virală cronică B	Asimptomatică în 50% din cazuri	Scăderea persistentă a titrului C3 în ser
LES	Raportul fete/băieți este de 4:1, la copii istoric familial de lupus sau maladii autoimune, preponderent la sexul feminin de origine africană, americană și hispanică	Rash malar sau discoid, fotosensibilitate, artralgiile, ulceratii orale sau nazale, serozită	Citopenie (anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie), ANA, anti-ADN dc.

**Tratamentul**

Tratamentul copilului cu GNAPS se va efectua în condiții de staționar.

În **oligurie și hipervolemie** (retenție de apă și sodiu), aportul de lichide nu va depăși cantitatea de urină excretată, la care se adaugă pierderile insensibile (15 ml/kg/24 h sau 400 ml/m<sup>2</sup>/24 h). Cântărirea zilnică a pacientului este cel mai bun indicator al unui echilibru hidric. Din momentul în care diureza s-a restabilit, nu este necesară nicio restricție privind cantitatea de lichide ingerată de bolnav.

Pacienții cu **edeme și hipertensiune arterială** beneficiază de un regim alimentar deosebit (cu un aport de sodiu de 1-2 g/m<sup>2</sup>/zi). În formele cu hipertensiune arterială severă, aportul de sodiu va fi redus la 300 mg/zi.

În **retenția azotată** se impune restricția de proteine. La un nivel al ureei sangvine de 100 mg/dl, aportul proteic va fi scăzut la 0,5 g proteine/kg/zi, timp de 2-4 săptămâni, până la normalizarea ureei și creatininei serice.

**Terapia antibacteriană**

Vor fi administrate *peniciline semisintetice cu acid clavulonic*:

– amoxicilină - 30 mg/kg/24 h, *per os*, în 2-3 prize, timp de 2 săptămâni, sau amoxicilină/acid clavulonic - 20-40 mg/kg/24 h, *per os*, în 3 prize, timp de 2 săptămâni;

*Macrolide:*

– Macropen copiilor cu masa < 30 kg 20-40 mg/kg/24 h în 3 prize, > 30 kg 400 mg în 3 prize, rulid 5-8 mg/kg/24 h, *per os*, în 2 prize timp de 10 zile.

*Cefalosporine generația II-IV:*

- Cefazolinum 50-100 mg/kg/24 h în 2 prize i/m
- Cefalexinum 25-50 mg/kg/24 h în 3 prize per os
- Cefuroximum 50-100 mg/kg/24 h în 2 prize i/m
- Cefatoximum 70-100 mg/kg/24 h în 2 prize i/m
- Cefepinum 50 mg/kg/24 h, în 2 prize i/v.

Durata tratamentului antibacterian va constitui 2-4 săptămâni, în funcție de caracterul focarului cronic infecțios.

**Tratamentul diuretic**

Diureticele tiazidice sunt agenți de prima linie, în timp ce diureticele de ansă trebuie utilizate în cazul edemelor mai semnificative sau cu un anumit grad de disfuncție renală, pentru a asigura potențialul de acțiune, deoarece diureticele tiazidice nu sunt eficiente atunci când funcția renală este mai mică de 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. De asemenea, aceste două diuretice pot fi asociate, dar diureticele care economisesc potasiul trebuie evitate, din cauza riscului existent de hiperkaliemie în GNAPS. S-a dovedit că diureticele de ansă, administrate în monoterapie, sunt mai eficiente decât alți agenți antihipertensivi.

Se vor administra: furosemid - în doză de 1-2 mg/kg/24 h; în caz de necesitate - 3-5 mg/kg/24 h, *per os*, parenteral; hidroclorotiazidul (hipotiazidul) va fi administrat în doză de 1 mg/kg/24 h, *per os*.

**Antihipertensive**

Pentru un control mai eficient al hipertensiunii arteriale, poate fi luată în considerare utilizarea unui blocant al canalelor de calciu sau a unui β-blocant.

Blocantele canalelor de calciu au fost asociate cu retenția de lichide și edem. Prin urmare, ele nu ar trebui să fie utilizate în monoterapie, ci în combinație cu un diuretic. β-blocantele pot provoca hiperkaliemie și, deci, trebuie utilizate cu vigilență, cu monitorizare paraclinică.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și inhibitorii receptorilor de angiotensină sunt utilizați cu precauție în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu GNAPS. Riscul utilizării acestor agenți rămâne a fi un potențial de afectare a funcției glomerulare și de hiperkaliemie. Deci, ei trebuie utilizați cu prudență.

**SINDROMUL NEFROTIC****Definiție.**

**Sindromul nefrotic (SN)** este diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive ( $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>/h sau raportul proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg), hipoalbuminemi-ei (< 25 g/l).

**Tabelul 14. Caracteristicile SN la copii**

(După: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012).

Clasificare	Definiții
<i>Sindrom nefrotic</i>	Edeme, RPUc $\geq 2000$ mg/g ( $\geq 200$ mg/mmol) sau proteină +++ la testul urinar "dipstick", hipoalbuminemie $\leq 2,5$ g/dl ( $\leq 25$ g/l)
<i>Remisiune completă</i>	RPUc < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) sau proteină < 1+ la testul urinar "dipstick" efectuat trei zile consecutiv

<i>Remisiune parțială</i>	Reducerea proteinuriei cu 50 % sau mai mult față de valorile inițiale și valorile RPuC între 200 și 2000 mg/g (20-200 mg/mmol)
<i>Lipsa remisiunii</i>	Eșecul reducerii proteinuriei cu 50 % față de valorile inițiale sau persistența RPuC > 2000 mg/g (200 mg/mmol)
<i>Respondent inițial</i>	Obținerea remisiunii complete după primele 4 săptămâni de corticoterapie
<i>Nonrespondent inițial/ rezistență steroidă</i>	Eșecul obținerii remisiunii complete după 8 săptămâni de corticoterapie
<i>Recidivă</i>	RPuC $\geq$ 2000 mg/g ( $\geq$ 200 mg/mmol) sau proteină +++ la testul urinar „dipstick” efectuat trei zile consecutiv
<i>Rar recidivant</i>	O recidivă în 6 luni de la răspunsul inițial sau până la 3 recidive în oricare perioadă de 12 luni
<i>Frecvent recidivant</i>	2 sau mai multe recidive în 6 luni de la răspunsul inițial sau 4 și mai multe recidive în oricare perioadă de 12 luni
<i>Steroid-dependență</i>	2 recidive consecutive pe parcursul corticoterapiei sau în 14 zile de la stoparea corticoterapiei
<i>Nonrespondent ulterior</i>	Proteinurie persistentă pe parcursul a 4 și mai multor săptămâni de corticoterapie după una sau mai multe remisiuni

RPuC – raportul proteină urinară/creatinină.

**Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS)** – normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni, după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete.

**Sindromul nefrotic steroid-dependent (SNSD)** – apariția recidivei în timpul micșorării dozei sau după 2 săptămâni de anulare a prednisolonului.

Noțiunea de **sindrom nefrotic steroid-rezistent (SNSR)** a fost introdusă de către *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)* și *Societatea Germană de Nefrologie Pediatrică (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie) (APN)* și constă în lipsa remisiunii urinare după 4 săptămâni de administrare a prednisolonului în doză de 60 mg/m<sup>2</sup>/zi.

O altă noțiune a fost formulată de către Societatea Franceză de Nefrologie Pediatrică: lipsa remisiunii urinare după 4 săptămâni de administrare a prednisolonului în doză (60 mg/m<sup>2</sup>/24 h) *per os* și efectuarea ulterioară a pulsterapiei cu metilprednisolon în doză (1000 mg/1,73 m<sup>2</sup>) nr. 3.

Conform ghidului KDIGO, SNSR se definește: lipsa remisiunii urinare după 4 săptămâni de administrare a prednisolonului în doză de 2 mg/kg/24 h (60 mg/m<sup>2</sup>/24 h) *per os*, urmat de prednisolon în doză de 1,5 mg/kg (40 mg/m<sup>2</sup>) timp de 4 săptămâni.

### Epidemiologie

Prevalența SN este estimată fiind de aproximativ 16 cazuri la 100.000 de copii. Incidența anuală a SN variază de la 2 la 7 cazuri noi la 100.000 de copii. În rândul copiilor mai

mici cu SN prevalența de sex relevă că băieții dezvoltă SN mai des decât fetele cu un raport de 2: 1, dar această diferență nu este actuală și în cazul adolescenților, la care nu se determină nici o diferență în funcție de sex și incidența sindromului dat.

### Clasificare

1. **Sindroame nefrotice congenitale** (cu mutații genetice dovedite):

- sindromul nefrotic congenital;
- sindromul nefrotic infantil;
- sindromul nefrotic familial;
- sindroamele nefrotice rezultate din nefropatiile ereditare:

- sindromul Lowe;
- sindromul Alport.

2. **Sindroame nefrotice idiopatice sau primitive:**

- nefroza lipoidă (leziuni glomerulare minime);
- glomeruloscleroza focală;
- glomerulonefrita membranoasă;
- glomerulonefrita proliferativă;
- glomerulonefrita cronică.

3. **Sindroame nefrotice secundare:**

- în infecțiile intrauterine (toxoplasmoză, citomegalovirus, sifilis congenital);
- în alte infecții (tuberculoză, hepatitele B, C etc.);
- în bolile sistemice ale țesutului conjunctiv;
- în disembiogeneza structurală renală, inclusiv în displazia hipoplazică;

- în bolile dismetabolice (deregări ale metabolismului triptofanului, glicogenoze, diabet zaharat etc.);
- în amiloidoză;
- în tromboze ale venelor renale;
- în intoxicații sau hipersensibilizare medicamentoasă;
- în bolile și sindroamele ereditare;
- în bolile cromozomiale;
- în sindroame rare (sarcoidoză, drepanocitoză etc.).

### Patogenie

Shaloub R.J. a fost primul care a emis ipoteza că sindromul nefrotic cu schimbări minimale (SNSM) este o dereglare a funcției celulelor T, în care citokinele modifică ultrastructura podocitelor. Această ipoteză a fost bazată pe observații indirecte, cum ar fi lipsa anticorpilor în rinichi, sensibilitatea la steroizi și ciclofosamidă, care modifică răspunsurile mediate celular și, în cele din urmă, asocierea cu boala Hodgkin. Dezvoltarea unui SN tranzitoriu la un nou-născut de la mamă cu sindrom nefrotic, dar și unele date experimentale similare au sugerat existența unui factor circulant ce afectează podocitele.

Astfel, prima ipoteză patogenică a fost că sindromul nefrotic ideopatic (SNI) este rezultatul unei disfuncții a limfocitelor T, ce generează creșterea nivelurilor plasmatiche ale unui factor de permeabilitate limfocit-derivat. Argumente în favoarea acestei ipoteze sunt: lipsa complexelor imune la nivel glomerular și răspunsul rapid la corticoterapie. Dar cea mai importantă dovadă sunt cazurile de transplant renal, în care SN a dispărut după transplantul rinichiului cu leziuni minime la pacienți fără SN. Și invers, dezvoltarea SN cu leziuni minime după transplantul unui rinichi normal la pacienții cu SN anterior. Implicarea imunității dobândite și a celulelor B este sugerată de rezultatele obținute pe modelele experimentale efectuate pe animale și om.

În general, rolul imunității dobândite a fost demonstrat prin intermediul modelelor experimentale pe animale cu SNSM, cu descoperirea unei molecule costimulatoare – CD 80, exprimată de celulele prezentatoare de antigen și de celulele B. Această moleculă costimulatoare este parte a așa-numitei *sinapse imunologice*, implicată în reglarea echilibrului dintre activarea și blocarea imunității. De fapt, CD 80 interacționează cu CD 28 asupra CD 4+, inducând activarea lor în celule efectoare, iar pe de altă parte, interacționează cu Ag 4 al limfocitelor T citotoxice (ALTC-4) asupra celulelor T<sub>reg</sub>, mediind blocarea maturării limfocitelor T efectoare.

CD 40 este o altă moleculă costimulatoare implicată în imunitatea dobândită. Nivelurile serice înalte ale anticorpilor anti-CD 40 au fost raportate recent în asociere cu recurențele proteinuriei în formele mai severe ale SNSM, care s-au soldat

cu GSFS. De fapt, studiile clinice și experimentale sugerează că GSFS prezintă o etapă în evoluția SNSM.

CD 40 aparține superfamiliei genei factorului de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), exprimată preferențial pe limfocitele B, monocite/macrofage și celule dendritice, toate implicate în răspunsul imun adaptiv. Legarea dintre CD 40 și ligandul său, exprimat pe limfocitele T și trombocite, declanșează un proces inflamator cu consecințe relevante. Cartografia epitopilor a sugerat modificarea imunogenității CD 40 la pacienții cu glomeruloscleroză și a anticorpilor anti-CD 40, pentru a putea identifica pacienții cu risc crescut de incompatibilitate posttransplant.

Stabilirea semnificației anticorpilor anti-CD 40 este crucială pentru înțelegerea mecanismului proteinuriei. O posibilitate ar fi saturarea cu CD 40 a celulelor prezentatoare de antigeni; astfel ar crește nivelul liganzilor liberi CD 40 (sCD40L), capabili să interacționeze cu CD 40 în podocite. Astfel, rezultatele cercetărilor asupra CD 80 și CD 40 reflectă statutul lor inflamator, în care sunt implicate celulele prezentatoare de Ag, care imită SNSM în fazele timpurii și tardive ale bolii.

Un grup de cercetători din Statele Unite au caracterizat factorul circulant de creștere a permeabilității în GSFS ca fiind factorul citokinic cardiotrofină-like-1 (*cardiotrophin-like cytokine factor 1-(CLC-1)*), membru al familiei interleukinei 6. S-a constatat că CLC-1 poate fi obținut *in vitro* din limfocitele T activate și că el, la rândul său, poate activa limfocitele B, stabilindu-se astfel niște verigi în imunopatogeneza SNI.

Modelele experimentale și studiile umane sugerează participarea speciilor reactive de oxigen (SRO) în patogeneza SNSM. SRO sunt reactanți tipici ai primei faze, fiind produse de celulele polimorfonucleare (PMN) ca răspuns al triggerilor infecțioși. Bertelli R. și coautorii au fost primii care au demonstrat că celulele PMN produc în cantități mari oxidanți la copiii afectați cu SNSM în timpul recidivei de proteinurie, ca urmare, probabil, a unei deteriorări a mecanismului de feedback negativ. Au fost demonstrate și dovezi indirecte, conform cărora activarea oxidanților *in vivo* a fost observată la pacienții cu SNSM la care o bună parte de albumină serică este oxidată, concomitent cu proteinuria.

Un alt factor implicat în patogenia SNI este receptorul solubil al activatorului de plasminogen tip urokinază (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor-su-PAR*). Su-PAR intervine în migrarea către locul inflamației a limfocitelor T activate, a monocitelor și neutrofilelor, se leagă de vitronectina și integrina podocitară, amplificând activitatea acestora. Activitatea integrinei podocitare scade în serul pacienților aflați în remisiune completă a proteinuriei și este blocată total prin utilizarea anticorpilor anti-su-PAR.



Rolul limfocitelor T nu este pe deplin elucidat. Pacienții cu SNI și modificări minime au un număr mai mare de limfocite T CD 8+ comparativ cu lotul de control. *In vitro*, limfocitele T ale pacienților cu SNI produc spontan IL-13. Limfocitele B, Ig E și Ig G4 care au în structura de suprafață receptori pentru IL-13 pot fi stimulate de către limfocitele T să producă Ig E și Ig G4 și acest efect poate fi blocat prin tratamentul cu anticorpi anti-IL-13.

La pacienții cu SN cu leziuni minime, celulele mononucleare periferice produc cantități mari de IL-10 și IL-13 în cazul recăderilor SNI. Unele studii au sugerat un dezechilibru de tip Th2, din cauza asocierii frecvente a SNI cu leziuni minime, cu atopia și maladiile alergice. Există însă și autori care au identificat un raport normal între subseturile de limfocite T (Th0/Th1/Th2). Prin urmare, încă nu este stabilit definitiv faptul că SNI este o boală determinată de Th2.

Au fost raportate niveluri înalte de IL-2 (cu rol în stimularea activității limfocitelor T), IL-4, IL-13 (ambele cu rol în sinteza Ig E, cu rol major în inflamația alergică), IL-10 (citokină cu rol antiinflamator), IL-12 (cu rol în polarizarea celulelor dendritice), IL-18, TNF- $\alpha$  (citokine proinflamatorii), factorul endotelial vascular de creștere (*vascular endothelial growth factor* (VEGF)).

Există studii limitate care au investigat efectul direct al citokinelor asupra dezvoltării proteinuriei. VEGF crește permeabilitatea capilară, însă perfuzia de VEGF nu a indus proteinurie pe modele animale. Din cauza că IL-13 are un rol important în inflamația alergică și datorită constatării creșterii expresiei CD 80 prin inducerea experimentală a proteinuriei IL-13 mediate, se presupune că legătura dintre alergii și SNI ar putea fi stimularea de către IL-13 a expresiei CD 80 pe membrana podocitelor fragile.

Datele în favoarea implicării fiziopatologice a limfocitelor B sunt indirecte, sugerate de răspunsul clinic favorabil al SN sever la tratamentul cu anticorpi anti-CD 20 (fosfoproteina glicozilată de pe suprafața limfocitelor B). Nu se cunosc exact mecanismele intervenției limfocitelor B, dar se presupune o posibilă acțiune anticorp-independentă a limfocitelor B asupra limfocitelor T sau, posibil, sinteza unor imunoglobuline anormale, identificate la 50% din pacienți. O nouă ipoteză este implicarea podocitelor în patogeneza SN, care a apărut după identificarea unei mutații a genei NPHS1, ce codifică sinteza nefrinei ca o cauză a SN congenital.

S-a constatat, pe modele experimentale și la pacienții cu SNI cu leziuni minime, că moleculele CD 80 induc modificări structurale ale citoscheletului, ce favorizează detașarea podocitelor și apariția proteinuriei, scopul fiziopatologic al acestei acțiuni fiind, probabil, cel de creștere a eliminării antigenilor în timpul episoadelor alergice sau infecțioase.

Studii experimentale referitoare la SN au arătat creșterea expresiei genelor pentru receptorii IL-4, IL-13 și CD 80 și scăderea expresiei genelor podocinei, nefrinei (proteină transmembranară din superfamilia Ig, care, în asociere cu podocina, asigură transmiterea semnalelor și promovează adeziunea intercelulară). Nivelurile CD 80 urinare sunt crescute în timpul recidivei SNSM, fără a fi crescute la pacienții cu GSFS sau cu SNSM în remisiune.

Rezumând cele expuse, SNI manifestat prin leziuni minime asociază expresia crescută a CD 80 la nivelul podocitelor și creșterea eliminării urinare de CD 80.

Shimada M. și coautorii consideră drept explicație patogenică a SNI o afectare imună a podocitului cu două etape-cheie.

*Prima etapă* este inducerea expresiei moleculei CD 80 pe suprafața podocitului de către un factor circulant (citokine, alergeni, componente microbiene). Creșterea expresiei CD 80 induce modificări structurale ale podocitelor și declanșarea proteinuriei.

*A doua etapă* este reprezentată de disfuncțiile mecanismelor de reglare a expresiei CD 80. Expresia CD 80 pe suprafața podocitelor este indusă de receptorii TLR3, TLR4, de lipopolizaharidele microbiene și de unele componente virale. Un deficit al reglării acestui proces (sinteza scăzută de IL-10, proteinei 4 asociată limfocitelor T citotoxice (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4* (CTLA-4)), molecule care în mod obișnuit inhibă expresia CD 80) ar putea să fie o altă explicație a proceselor patologice ce stau la baza dezvoltării SNI.

O altă moleculă cu un posibil rol în inducerea modificărilor podocitare cauzate de proteinurie este angiotensin-like-4 derivat din podocite (angptl 4), o glicoproteină exprimată în multe țesuturi, dar și la nivelul podocitelor, asemănătoare, structural și funcțional, cu angiotensin. Unele studii recente au constatat modificări calitative și cantitative în exprimarea angptl 4 în podocite, care pot inhiba activitatea lipoproteinlipazei, ducând la creșterea nivelurilor trigliceridelor în plasmă.

Clement L.C. și coautorii, în modelele experimentale și clinice ale SNSM, au raportat că expresia glomerulară a angptl 4 este înalt reglementată în ser și podocite. Angptl 4 inhibă lipaza lipoproteinelor legate de endoteliu, fapt ce condiționează creșterea nivelului trigliceridelor în plasmă, iar constatarea că la pacienții cu SNI cu leziuni minime este amplificată activitatea angptl 4 la nivelul țesutului adipos, asociată cu creșterea expresiei CD 80 pe suprafața podocitelor, sugerează un rol pentru această glicoproteină în inducerea SN, însă nu se cunoaște relația dintre angptl 4 și CD 80.

## Fiziopatologie

### Proteinuria

Creșterea permeabilității glomerulare pentru proteinele plasmatică este cauzată de alterarea funcției de barieră electrică și/sau dimensională a MBG. Pierderea proteinelor în urină depinde atât de mărimea și încărcătura electrică ale moleculei proteice, cât și de natura defectului de permeabilitate. Albumina este încărcată electronegativ și se pierde predominant în defectele de barieră electrică, cum se întâmplă în glomerulopatia cu leziuni minime. În afecțiunile asociate cu modificări structurale ale glomerulelor și cu defecte ale barierei dimensionale, se pierd în urină atât albumina, cât și proteine mai mari (Ig G).

Rata excreției de proteine este influențată de RFG, fluxul plasmatic renal, activitatea sistemului renină-angiotensină, sinteza albuminei și concentrația ei în plasmă, aportul proteic. Scăderea marcată a concentrației albuminei în ser este însoțită de scăderea proteinuriei; și invers, administrarea intravenoasă a albuminei este însoțită de creșterea proteinuriei. Gravitatea leziunilor glomerulare este corelată cu selectivitatea MBG.

### Hipoproteinemia

Pierderile urinare de albumină stimulează sinteza albuminei, compensând astfel, parțial, trecerea albuminei în urină și în spațiul interstițial; de asemenea, stimulează catabolismul proteic. Scăderea presiunii oncotice a plasmei, datorată hipoalbuminiei în sinusoidale hepatice, este stimulul sintezei albuminei.

Nivelul IgG în ser este scăzut, gradul scăderii necorelând cu magnitudinea pierderilor. Pe lângă pierderile renale, intervin inhibiția sintezei și creșterea excreției fracțiilor extrarenale. Pierderea proteinelor care leagă hormonii (*colecalciferol binding-protein*, *tiroxin binding-protein*) poate influența relația dintre fracția liberă, activă a hormonilor și fracția legată. Pierderea de cortizol binding-protein duce la alterarea distribuției hormonilor glucocorticoizi exogeni; ca urmare, bolnavii cu SN dezvoltă sindromul Cushing mai rapid decât nonnefroticii. Nivelul fibrinogenului și al factorilor V, VII, VIII, X ai coagulării poate să crească.

Antitrombina III este scăzută în hipoproteinemiile severe. Ca urmare, activitatea procoagulantă este înaltă, la aceasta adăugându-se disfuncția endotelială, creșterea numărului și adezivității trombocitelor, creșterea viscozității sangvine și hiperlipidemie.

### Hiperlipidemia

Hiperlipidemia în SN se caracterizează prin alterarea tuturor claselor de lipoproteine în ceea ce privește concentrația lor plasmatică, compoziția și rata de metabolizare. Sunt înalte raporturile colesterol/trigliceride și lipide/apolipoproteine.

Nivelul colesterolului total, al fosfolipidelor și al trigliceridelor în ser este înalt.

Hiperlipidemia poate precede instalarea hipoalbuminiei și poate persista după diminuarea/dispariția acesteia. Drept urmare a proteinuriei, scade catabolizarea lipoproteinelor și a chilomicronilor (în urină se pierde lipoprotein-lipaza – enzimă care catabolizează aceste lipoproteine).

### Homeostazia sodiului și mecanismul formării edemelor

Edemele generalizate reprezintă o caracteristică clinică majoră a copiilor cu SN. Studiile privind patogeniza edemelor în SN sugerează că ele pot apărea prin intermediul unor mecanisme foarte variabile, adică volumul intravascular *subumplere* versus *supraumplere*. În comparație cu adolescenții și adulții, nou-născuții și copiii mici au o proporție mai mare a corpului și interstițiului total și a volumului de fluide care se poate dubla sau tripla, din cauza edemului din SN.

Datorită anatomiei unice, proprietăților fiziologice și forțelor Starling ale capilarelor glomerulare, rinichiul joacă un rol central în retenția fluidelor corporale și a electroliților.

În conformitate cu *ipoteza de subumplere*, reducerea presiunii oncotice a plasmei promovează trecerea liberă netă a fluidului din spațiul intravascular, ceea ce duce la epuizarea volumului sau subumplere. Acest lucru determină activarea fiziologică adecvată sau compensatorie a mai multor mecanisme, în cele din urmă rezultând în retenție secundară de  $\text{Na}^+$  și de lichide, care vizează refacerea volumului intravascular și a tensiunii arteriale. Acesta este mecanismul cel mai răspândit la copiii cu SN.

Fenomenul menționat este în contrast cu cel de al doilea mecanism al SN – *ipoteza de supraumplere* – caracteristic glomerulonefritei poststreptococice acute și altor tulburări proteinurice inflamatorii, în care procesul fiziopatologic activează mai mulți mediatori ce mențin retenția primară de  $\text{Na}^+$ , având ca rezultat expansiunea volumului intravascular, creșterea presiunii hidraulice capilare și edemul.

Unul din factorii fundamentali este scăderea presiunii oncotice prin hipoalbuminemie. Scăderea albuminelor determină scăderea presiunii oncotice, cu trecerea lichidelor în spațiile interstițiale, urmată de edeme și hipovolemie. Hipovolemia determină secreția de renină-angiotensină-aldoosteron și, ulterior, de ADH, cu apariția edemelor.

Astfel, în producerea edemelor sunt implicate:

- pierderea barierei anionice a membranei bazale – responsabilă de proteinurie;
- o anomalie tubulară asociată, localizată la nivelul tubului colector – responsabilă de retenția hidrosodică;
- hipoproteinemia și creșterea complianței spațiului interstițial – favorizează acumularea în exces a lichidelor și protejează organismul de o supraîncărcare a spațiului intravascular.

### **Dereglarea echilibrului fluido-coagulant**

În SN se atestă o tendință de hipercoagulabilitate, explicată prin implicarea următoarelor mecanisme: creșterea concentrației principalilor factori plasmatici de coagulare – I, II, V, VII, VIII, X și XIII, creșterea concentrației fibrinogenului și scăderea concentrației factorilor IX, XI și XII.

Alterarea sistemului inhibitor al coagulării intervine în patogenia accidentelor tromboembolice prin: scăderea concentrației AT III, care apare în proteinurii mai mari de 10 g/24 h; apariția valorilor normale sau chiar crescute ale proteinei C și ale macroglobulinei, care pot compensa pierderile de AT III; creșterea sau scăderea valorilor proteinei S. În SN apar următoarele anomalii ale fibrinolizei: scăderea concentrației plasminogenului secundar pierderilor urinare; eliberarea activatorilor plasminogenului este normală sau crescută; scăderea inhibitorilor plasminei; anomalii plachetare: trombocitoză (rar întâlnită); trombocitele au o hiperadezivitate și hiperagregabilitate plachetară la ADP și colagen; hiperlipidemia din SN crește adezivitatea plachetară; alterarea încărcăturii negative a membranei trombocitelor; creșterea viscozității sangvine.

### **Histopatologie**

În majoritatea cazurilor, SNI are 3 forme histopatologice: 1) cu leziuni minime în glomerule; 2) cu proliferare mezangială difuză (GNMzP); 3) glomeruloscleroza focală segmentară (GSFS). SN în care sunt prezente complexe imune în țesutul renal include: glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP), glomerulonefrita membranoasă (GNM) și altele, care se întâlnesc rar în rândul copiilor.

1. SNI cu leziuni glomerulare minime sau fără leziuni (cca 85%). În această formă de SNI, glomerulele apar optice normale (inclusiv la imunofluorescență) sau cu o minimă creștere a numărului de celule mezangiale și a matricei mezangiale. Microscopia electronică evidențiază fuzionarea și tendința de dispariție a proceselor podocitare. Peste 95% dintre copiii cu această formă răspund favorabil la corticoterapie.

2. SNI cu proliferare mezangială difuză (cca 5%). Circa 50-60% dintre copiii cu această formă răspund favorabil la corticoterapie.

3. Glomeruloscleroza focală segmentară (cca 10%) debutează în medulară (de aceea, uneori, biopsia renală poate fi eronat interpretată drept formă cu leziuni glomerulare minime). Această formă este adesea progresivă, afectând în final toate glomerulele. Totuși, cca 20% dintre copii răspund favorabil la corticosteroizi și la citotoxice.

### **Semne și simptome**

Edemul este simptomul și semnul clinic obligatoriu. Edeemele sunt localizate inițial pe față și gambe, apoi invadează seroasele, constituindu-se hidrotoraxul, ascita și, mai rar,

hidropericardul, hidrocelul, edemul cerebral și laringian (disfonie) sau pancreatic (crize abdominale dureroase). Edeemele subcutanate sunt albe, moi, pufoase, depresibile, nedureroase și declive.

*Oliguria* apare în perioada de constituire a edemului. Simptomele și semnele generale sunt: paloare, astenie, inapetență, cefalee, tulburări psihice, subfebrilitate, hepatosplenomegalie. Hipertensiunea arterială lipsește în SN pur.

Semnele de disconfort abdominal sunt asociate cu anorexie și diaree, atribuite adesea edemului peretelui intestinal. Ele trebuie evaluate printr-un examen al abdomenului, pentru a exclude peritonita.

Manifestările respiratorii – consecință a destinderii abdomenului, asociată sau nu cu revărsat pleural, ce se manifestă prin: polipnee, dispnee, cianoză.

Malnutriția apare în SN cu evoluție îndelungată și proteinurie masivă, agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei de lungă durată.

### **Examene de laborator și instrumentale**

1. *Proteinuria*: minimum 3,5 g/24 h/1,73 m<sup>2</sup>; de regulă, cu valori de 5-10 g/24 h. Proteinuria cantitativă este un indicator al evoluției bolii; calitativ, proteinuria se clasifică în „selectivă” și „neselectivă”:

– în *proteinuria selectivă*, electroforeza urinară indică prezența aproape exclusivă a albuminei și globulinelor, cum ar fi siderofilina și unele  $\alpha_2$ -globuline; este prezentă în SN pur, steroid-sensibil;

– în *proteinuria neselectivă* sunt prezente toate fracțiile globulinice ale plasmei și gama-globulinele cu greutate moleculară înaltă; este prezentă în sindromul nefrotic impur, steroid-rezistent.

2. *Lipiduria*: nu depășește 1 g/24 h.

3. *Sedimentul urinar*: hematiile sau leucocitele lipsesc în SN pur; sunt prezenți cilindrii hialini, granuloși (de regulă, rareori).

4. *Modificările electroliților urinari*: scăderea eliminării sodiului și creșterea eliminării potasiului.

### **Semnele umorale:**

1. *Proteinele serice*:

– hipoproteinemie cu hipoalbuminemie;

– hiperglobulinemie relativă, cu inversarea raportului albumine/globuline;

– hipogamaglobulinemie;

– creșterea nivelului macroglobulinelor și  $\beta$ -lipoproteinelor.

2. *Hiperlipidemia și hipercolesterolemia*.

3. *Markerii inflamației*:

– VSH cu valori înalte în faza activă a bolii;

– anemie hipocromă.

4. *Diselectrolitemia în SN*:

- hiponatremie cu creșterea Na total;
- kaliemie cu valori normale sau ușor scăzute, datorată pierderilor urinare produse sub acțiunea combinată a hiperaldosteronismului secundar și a tratamentului diuretic sau corticosteroid;

- calcemie scăzută, mai ales fracția legată de proteine.

#### **Explorarea stării funcționale a rinichilor**

- Nivelul ureei și creatininei în ser este, de regulă, normal. În faza de oligurie poate fi moderat crescut.

- Disfuncția glomerulară este evidentă în SN impur. Pentru stabilirea diagnosticului de SN se vor efectua:
- Examen radiologic (torace, abdomen, sinusuri);
- Ecografie renală;
- Teste pentru hepatitele B, C, HIV;
- Testul Mantoux;
- Funcția glandei tiroide;
- Biopsie renală;
- Testare genetică.

**Testele serologice** (ANA, anti-ADN dc, ANCA, complementul seric, fracțiile C3, C4, CH 50, crioglobuline, CIC etc.) completează investigațiile paraclinice în cazul pacienților cu SN secundar (LES, poliarterită nodoasă, dermatomi-ozite etc.).

#### **Indicații pentru biopsia renală în SN:**

- SN la vârsta de 6-12 ani;
- SN steroid-dependent: apariția steroid-dependenței sau SN frecvent recidivant după administrarea citostaticelor;
- SN steroid-rezistent;
- hipertensiune persistentă, hematurie, scăderea funcției renale;
- suspectarea GN secundare (amiloidoză, vasculite sistemice sau maladii ale țesutului conjunctiv etc).

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe criteriile ce definesc SN: vârsta mică la debut, lipsa afectărilor funcțiilor renale, valorile normale ale complementului seric și răspunsul favorabil la corticoterapie.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu edemele de altă natură decât cel renal: enteropatia exsudativă, edemul angioneurotic, hepatopatiile cronice, malnutriția cardiacă, edemele endocrine etc.

#### **Tratamentul**

##### **Tratamentul primului episod al SNSS**

Medicamentul de elecție în tratamentul SN la copil este prednisolonul.

Conform ghidului KDIGO, tratamentul primului episod al SN include administrarea prednisolonului *per os* zilnic, în doza de 60 mg/m<sup>2</sup>/24 h sau 2 mg/kg/24 h (maximum 60 mg/24 h), timp de 4-6 săptămâni, apoi 1,5 mg (maximum 40

mg/48 h) într-o singură priză, timp de 2-5 luni, cu scăderea treptată a dozei.

##### **Tratamentul recidivelor SNSS la copii**

Recidivă a SN se constată în cazul proteinuriei mai ≥ de 4 mg/m<sup>2</sup>/oră, pe parcursul a 3 zile consecutive.

##### **Tratamentul recidivelor rare ale SNSS**

- Recidivele rare ale SNSS la copii se tratează cu prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup> sau 2 mg/kg (maximum 60 mg/24 h) doză unică zilnică până când copilul obține remisie completă pentru cel puțin 3 zile.

- După obținerea remisiei se administrează prednisolon, în doza (40 mg/m<sup>2</sup> sau 1,5 mg/kg, maximum 40 mg/48 h) într-o singură priză în zile alternante, timp de cel puțin 4 săptămâni (KDIGO 2012).

##### **Tratamentul SN frecvent recidivant și SNSS SD**

- Recăderile la copiii cu recidive frecvente (FR) sau steroido-dependență (SD) ale SNSS se tratează cu prednisolon zilnic, până la obținerea remisiunii pentru cel puțin 3 zile, urmate de cura de prednisolon în zile alternante cel puțin 3 luni.

- La copiii cu SD SNSS, tratamentul inefficient cu prednisolon în zile alternante se substituie cu terapia zilnică cu prednisolon în doze minime, cu scopul menținerii remisiunii fără efecte adverse majore.

##### **Tratamentul SN frecvent recidivant cu agenți ce economisesc steroizii**

Se recomandă, de asemenea, agenți de alchilare copiilor cu SN FR și SD SNSS, care dezvoltă efecte adverse legate de steroizi.

Ciclofosfamida se administrează în doză de 2 mg/kg/24 h timp de 8-12 săptămâni, doza maximă cumulativă constituie 168 mg/kg.

O alternativă a ciclofosfamidei poate fi clorambucilul, care se administrează în doză de 0,1-0,2 mg/kg/24 h, timp de 8 săptămâni, doza maximă cumulativă fiind de 11,2 mg/kg.

Se recomandă, de asemenea, levamizolul în doză de 2,5 mg/kg/48 h timp de cel puțin 12 luni, deoarece majoritatea copiilor prezintă recidive ale SN la stoparea levamizolului.

**Ciclosporina A (CyA)** se administrează în doză de 4-5 mg/kg/24 h în două prize pe parcursul a 3, 6, 12 luni, cu scăderea treptată a dozei până la 0,1 mg/kg/săptămână, sub controlul nivelului seric inițial al CyA Co (80-160 ng/ml). În lipsa manifestărilor nefrotoxice și a efectelor adverse, CyA se administrează, pe parcursul a 1-2 ani, cu efectuarea biopsiei renale repetate, cu scopul excluderii modificărilor morfologice și a nefrotoxicității ciclosporinice.

Principalele efecte adverse ale CyA sunt disfuncția renală, HTA, hipertrofia gingiilor și hipertricoza.

**Tacrolimusul** este un imunosupresor selectiv, ce se utilizează în tratamentul SD SNSS. Se administrează în cazul

efectelor adverse ale CyA în doza inițială de 0,1 mg/kg/24 h, *per os*, divizată în 2 prize, cu ajustarea dozei ulterioare sub controlul concentrației tacrolimusului în sânge (nivelul inițial – 5-10 ng/ml), în asocieri cu prednisolon (1 mg/kg/48 h, dar nu mai mult de 40 mg/48 h), cel puțin 12 luni, deoarece majoritatea copiilor prezintă recidivă la stoparea tacrolimusului. Tacrolimusul poate determina disfuncția renală, HTA, însă semnificativ mai puțin hipertricoza; diabetul zaharat asociat cu tratamentul cu tacrolimus a fost descris la copiii cu SN.

#### **Micofenolatul de mofetil (MMF)**

La copiii MMF se administrează în doza inițială de 1200 mg/m<sup>2</sup>/24 h sau 30 mg/kg/zi în 2 prize, în combinație cu administrarea prednisolonului prin metoda alternativă, cu scăderea treptată a dozei până la anularea deplină. Durata terapiei cu MMF constituie cel puțin 12 luni, deoarece majoritatea copiilor prezintă recidivă la stoparea lui. Efectele adverse ale MMF, comparativ cu alte preparate imunosupresoare, sunt mai puțin exprimate și se manifestă prin dureri în abdomen, diaree, anemie, leucopenie și trombocitopenie. MMF nu induce nefrotoxicitatea.

**Rituximabul** – anticorp monoclonal anti-CD20 – este un mediator al proliferării și diferențierii limfocitelor B. Rituximabul se recomandă pentru utilizare doar în cazul SD SNSS cu recidive frecvente, în pofida combinațiilor optimele dintre prednison și inhibitorii calcineurinei (CNI), și/sau care manifestă reacții adverse grave.

Rituximabul se administrează la copiii cu SD SNSS în doza de 375 mg/1,75 m<sup>2</sup>, intravenos, o dată în săptămână, pe parcursul a 2-4 săptămâni, cu creșterea duratei remisiunii în 80% din cazuri.

#### **Tratamentul dietetic**

##### 1. Restricția de sodiu.

Restricția de sodiu reprezintă un component major în tratamentul edemelor asociate cu SN. Conform dovezilor publicate, nu există standarde referitoare la restricțiile de sodiu, dar datele empirice atestă că aportul de sodiu trebuie să fie limitat la 2-3 g/zi (coraportat la 5-7,5 g/zi sare). Nu este necesară restricționarea fluidelor, decât în cazul edemelor însoțite de insuficiență renală oligurică sau hiponatremie.

##### 2. Ajustarea restricției de sodiu.

Restricțiile de sodiu trebuie ajustate în funcție de evoluția edemelor și consumul alimentar al pacientului. În majoritatea cazurilor de SN, scăderea proteinuriei are loc în decursul a 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu steroizi, urmată de faza diuretică, care nu necesită restricții de sodiu. În cazurile în care SN refractar este însoțit de proteinurie persistentă și edeme severe, restricțiile de sodiu sunt recomandate cu scopul îmbunătățirii eficienței agenților diuretici.

##### 3. Aportul de proteine.

SN provoacă pierderea masivă a proteinelor, ceea ce duce la hipoalbuminemie. La copiii cu SN, pe parcursul a 2 săptămâni de la începerea terapiei cu steroizi, are loc scăderea proteinuriei, iar nivelul albuminei serice revine la normal.

La copii, aportul de proteine se bazează pe necesarul de nutrienți pentru copiii sănătoși de aceeași vârstă, luând în considerare atât probabilitatea de progresare până la insuficiență renală, cât și stagnarea în creștere.

#### 4. Aportul energetic (caloric).

La copiii cu SN, fără restricție de proteine, lipsesc datele referitoare la consumul mai mare de calorii. Este necesar un aport de calorii conform vârstei copilului.

#### **Tratamentul simptomatic**

##### **Managementul edemelor**

**Diureticele de ansă** sunt agenți cu cea mai înaltă eficiență, inhibând 20-30% din resorbția de sodiu în tubii renali. Agenții trec din fluxul sangvin în lumen prin veziculele proximale, unde inhibă apoi transportul de Na-K-2Cl în segmentul ascendent al ansei Henle, crescând astfel eliminarea sodiului, potasiului și a clorului. Furosemidul este cel mai des utilizat diuretic de ansă, administrat oral sau i/v. La administrarea pe cale orală, durata acțiunii constituie 4-6 ore, iar administrat intravenos – 2-3 ore. Volumul urinei depinde de doză. La doze mai mari, volumul urinei crește. După administrarea i/v în doza de 1-2 mg/kg, tratamentul cu furosemid poate fi continuat în doza de 0,1-0,4 mg/kg/h. Efectele secundare ale terapiei cu diuretice includ: dezechilibrul electrolic, alcaloza, calculi în rinichi, pierderea auzului.

**Diureticele tiazidice** inhibă co-transportatorul (NCTT) Na-Cl sensibil la tiazide în tubul renal distal, astfel stimulând eliminarea sodiului și a clorului. În SN la copii, resorbția sodiului în tubul renal distal crește și, prin urmare, diureticele tiazidice, care acționează țintit, sunt considerate a fi promițătoare. Diureticele tiazidice sunt utilizate atunci când diureticele de ansă nu pot controla edemele. Ele sunt administrate cu prudență în hipokaliemie.

**Antagoniștii de aldosteron** inhibă legarea aldosteronului de receptorii mineralocorticoizi în tubul colector și suprimă reabsorbția prin canalele de sodiu. Antagoniștii de aldosteron au un efect diuretic mai redus, dar economisesc potasiul. Prin urmare, ei sunt utilizați în combinație cu diureticele de ansă sau tiazidice și pot preveni hipokaliemia. Efectele secundare ale antagoniștilor de aldosteron sunt hiperkaliemia și ginecomastia.

**Perfuzia de albumină umană** promovează transferul sodiului și fluidelor din interstițiu în spațiul intravascular prin creșterea osmolarității sângelui.

Indicațiile pentru perfuzia de albumină:

1) simptomele sau semnele de șoc, determinate de scăderea volumului circulant efectiv;

2) edemele refractare, care nu răspund la agenții diuretici.

Scăderea volumului circulant efectiv apare adesea în cazul proteinuriei masive și în infecții, diaree sau exces de agenți diuretici. Perfuzia de albumină umană trebuie utilizată conform necesității după evaluarea simptomelor, a stării de hidratare și distribuția fluidelor. Pentru insuficiența circulatorie, fluidele extracelulare, cum ar fi soluția fiziologică salină, sunt administrate i/v în doză de 10-20 ml/kg timp de 30-60 de minute. Când simptomele circulatorii nu se ameliorează, albumina umană cu concentrație înaltă (20-25%) este administrată în perfuzie în doză de 0,5-1,0 g/kg pe parcursul a 2-4 ore.

**Edemele refractare** care nu răspund la agenții diuretici sunt însoțite de hipoalbuminemie. Terapia asociată - albumină umană+agenți diuretici - poate crește eliminarea sodiului și fluidelor din organism. După administrarea concentrației de albumină umană (20-25%) în doză de 0,5-1,0 g/kg timp de 2-4 ore, la sfârșitul perfuziei se va administra i/v furosemid în doză de 1-2 mg/kg. În cazul persistenței proteinuriei severe, administrarea albuminei umane poate fi repetată, deoarece efectul ei este temporar.

#### Dislipidemia

La copiii cu SNI, dislipidemia se corijează imediat după dispariția proteinuriei. O dislipidemie intermitentă nu are consecințe pe termen lung. Uneori, copiii cu SNI au factori de risc pentru maladii cardiovasculare severe, adițional dislipidemie (hipertensiunea arterială, obezitatea indusă de steroizi, insulinorezistența). Tratamentul dislipidemie cu inhibitorii CoA-hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductazei a demonstrat un efect benefic la pacienții adulți cu SNI, dar nu există date privind efectele pe termen lung asupra stării de sănătate cardiovasculare.

#### Suplimente cu calciu și vitamina D

Steroizii cauzează osteoporoză prin inhibarea osteoblastelor și creșterea reabsorbției osoase, iar durata terapiei cu steroizi și doza cumulativă corelează cu densitatea osoasă. În același timp, excreția urinară 25 (OH)D<sub>3</sub> poate contribui la apariția osteoporozei. Conform Societății Italiene de

Nefrologie Pediatrică (*Italian Society for Pediatric Nephrology* (SINePe)), nu se recomandă suplimentarea cu preparate de calciu și vitamina D la primul episod sau în SNSS în lipsa deficitului de vit. D, suspectat sau confirmat.

#### Gastroprotectoare

Studiile recente indică un risc înalt de ulcer gastric în următoarele situații:

- tratament cu steroizi pe parcursul a 4-6 săptămâni;
- doze cumulative de steroizi mai mari de 1000 mg;
- tratament concomitent cu antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) și aspirină.

Conform datelor SINePe, în SN nu se recomandă administrarea profilactică de rutină a inhibitorilor pompei de protoni în combinație cu tratamentul cu steroizi. Inhibitorii pompei de protoni ar trebui administrați doar copiilor cu simptome gastrice rezistente la tratamentul cu alginat sau cu alți factori de risc (reflux gastroesofagian cu/sau fără esofagită și cu necesitatea administrării concomitente a altor preparate gastroprotectoare).

Evenimentele tromboembolice în SN sunt o complicație clasică, determinată de diferiți factori: hiperviscositate, pierderi urinare de factori anticoagulanți, hiperlipidemie și hipertrombocitoză.

Conform datelor SINePe, se recomandă profilaxia anticoagulantă/antiplacentară la copiii cu afectare cardiovasculară (care au urmat anterior tratament anticoagulant/antiplacentar) și la copiii cu cateter venos central. De asemenea, terapia anticoagulantă/antiplacentară trebuie abordată în cazul SN și complicațiilor septicte concomitente.

#### Tratamentul SNSR

La copiii cu SNSR, în calitate de terapie inițială se recomandă administrarea CNIs. Durata tratamentului cu CNIs constituie minimum 6 luni. Tratamentul va fi întrerupt în lipsa remisiunii parțiale sau complete a proteinuriei, dar va continua minimum 12 luni, dacă se va atinge cel puțin o remisiune parțială după 6 luni. CyA se administrează atât în monoterapie, cât și în combinație cu administrarea *per os* a prednisolonului sau în asociere cu pulsterapia cu metilprednisolon (MP).

**Tabelul 15. Puls-terapia cu metilprednisolon (protocolul Mendoza S.).**

Săptămâni	MP, 30 mg/kg, i/v	Numărul ședințelor	Prednisolon, 2 mg/kg/48/h	Ciclofosfamidă, 2-2,5 mg/kg/24 h, oral
1-2	Peste o zi (3 ori pe săptămână)	6	-	-
3-10	1 dată în săptămână	8	2 mg/kg, peste o zi	+

11-18	1 dată în 2 săptămâni	4	2 mg/kg, peste o zi	-
19-50	1 dată în lună	8	micșorarea dozei	-
51-82	1 dată în 2 luni	4	micșorarea dozei	-

**Tabelul 16. Pulsterapie cu metilprednisolon (schema Waldo).**

Săptămâni	MP, 30 mg/kg, i/v	Prednisolon	Ciclosporina A
1-2	3 ori pe săptămână	-	-
3-8	1 dată în săptămână	2 mg/kg/48 h	6 mg/kg/24 h
9-29	-	1 mg/kg/48 h	3 mg/kg/24 h
30-54	-	0,5 mg/kg/48 h	3 mg/kg/24 h

În cazul copiilor care nu reușesc să obțină remisiune la terapia cu CNIs este recomandat să fie luat în considerare micofenolatul mofetil, corticosteroizii în doze mari sau o combinație a acestor agenți. Totodată nu se recomandă administrarea ciclofosfamidei copiilor cu SNSR. În SNSR se recomandă IECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină ca terapie adițională celei cu CNIs pentru scăderea proteinuriei.

În cazul pacienților cu o recidivă a SN după remisiune completă, se recomandă să fie reluată terapia utilizând oricare dintre următoarele opțiuni: corticosteroizi orali; revenirea la agentul imunosupresor anterior de succes; un agent imunosupresiv alternativ pentru a reduce la minimum toxicitatea cumulativă potențială.

## GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTARĂ

**Definiție.** Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) reprezintă o maladie glomerulară determinată de leziune glomerulară progresivă non-proliferativă, inițial focală (cuprinde numai o parte a glomerulilor) și segmentară (numai unii lobuli ai glomerulilor lezați).

### Epidemiologie

Studii recente relevă că SN cu leziuni de glomeruloscleroză focală segmentară primară – entitate clinico-paraclinică asociată cu proteinurie și BRC la copii și adulții tineri – însumează 5-20% din toate cazurile de SN idiopatic. Unii autori raportează prevalența GSFS primară de până la 35% din totalul glomerulonefritelor cu proteinurie, fiind în continuă creștere în ultimii 20 de ani și totodată una din primele cauze de SNSR la copil. Incidența anuală a GSFS este de 7/1 milion. Potrivit statisticii NAPRTCS, aproximativ 60% din copiii cu GSFS, în pofida tratamentului medical pe parcursul

a 24 de luni de la introducerea lor în registrul dat, ajung la dializă sau transplant renal.

### Clasificare

- GSFS primitive sau idiopatice;
- GSFS secundare.

Formele de GSFS secundare pot fi clasificate:

1. GSFS familială. În prezent, sunt cunoscute mutații genetice care pot corela cu GSFS, cum ar fi mutațiile la nivelul:  $\gamma$ -actininei 4, podocinei, WT-1, proteinei asociate CD<sub>2</sub> sau citopatiilor mitocondriale.

2. GSFS asociată cu infecții virale: virusul imunodeficienței umane, parvovirusul B19, virusul hepatic B.

3. GSFS secundară medicației cu heroină,  $\gamma$ -interferon, litiu.

4. GSFS secundară hipertrofiei și/sau hiperfiltrării glomerulare, care poate să apară în următoarele entități:

a) reducerea masei renale: oligomeganefronie, agenezie renală unilaterală, displazie renală, necroză corticală, nefropatie de reflux, nefrectomie unilaterală sau heminefrectomie, nefropatii cronice;

b) bolile cu afectare renală secundară: diabet zaharat, HTA, obezitate, malformații congenitale cronice, siclemie.

5. GSFS secundare unor boli maligne: limfoame.

6. GSFS nespecifică sau neprecizată: nefropatia IgA, nefrita lupică, sindromul Alport, microangiopatia trombotică.

### Patogenie

Injuria podocitară constituie implicația patogenetică primordială. Aceasta este urmată de detașarea sau moartea celulei. Acest mecanism tinde să reducă sub un anumit prag numărul de podocite, astfel leziunea progresând spre glomeruloscleroză. Reducerea numărului de podocite favorizează aderența capilarului glomerular la capsula Bowman, celulele epiteliale parietale proliferază, produc matrice extracelulară

și migrează spre ghemul capilar. Ulterior, prin depunerea fibrelor de colagen în matricea produsă de celulele epiteliale, apare scleroza segmentară. În zona în care capilarele aderă la membrana Bowman, filtratul glomerular poate trece în interstițiu, unde determină un proces inflamator interstițial. Astfel, leziunea glomerulară segmentară progresează spre scleroză globală, cu degenerescența tubului și fibroză interstițială. Filtrarea în direcție peritubulară poate duce la degenerescența tubului și formarea glomerulelor atubulare. Unele glomerule atubulare pot să se dezvolte în chisturi glomerulare atubulare. Alteori, filtrarea în direcție greșită lipsește; în această situație, procesul de fibroză se limitează la stadiul de cicatrice segmentară.

Procesul de fibroză nu afectează toate glomerulele; unele prezintă un proces de fibroză, altele – nu. Procesul de fibroză nu interesează glomerula în totalitate, de aceea, se definește o glomeruloscleroză segmentară și focală.

În cazul GSFS secundare unul din mecanismele importante implicate este vasodilatația renală cu creșterea presiunii intraglomerulare. Acest mecanism este responsabil de producerea, pe de o parte, a leziunilor podocitare, iar pe de altă parte, de producerea unor denudări ale MBG, modificări ce conduc la leziuni de scleroză.

În cazul reducerii numărului de nefroni, se produce o hipertrofie compensatorie a nefronilor restanți. Hipertrofia glomerulară nu este însoțită de multiplicarea podocitelor. Drept urmare, la nivelul MBG apar zone denudate, celulele podocitare nefiind capabile să acopere întreaga suprafață a MBG. Astfel, se pierde bariera de filtrare reprezentată de diafragma cu fantă și apar zone în care piciorușele podocitelor sunt îndepărtate. Prin urmare, prin spațiile create are loc trecerea soluțiilor din plasmă, ce antrenează albumina și alte proteine plasmatică rezultând proteinuria. Concomitent se produc microtromboze, microanevrisme, expansiune mezangială, ocluzia capilarelor prin acumularea hialinei. Aceste modificări structurale patologice pot conduce la colapsul segmentar al ghemului capilar și la depunere de hialină în zona colabată. Apoi urmează procesul de fibroză, realizându-se scleroza segmentară sau scleroza globală, dacă procesul de fibroză cuprinde întreaga glomerulă.

### Semne și simptome

Debutul bolii este acut, cu tabloul clinic și biologic al sindromului nefrotic: proteinurie  $\geq 3,5$  g/24 h, edeme, hipoproteinemie, hipoalbuminemie. Sindromul nefrotic se întâlnește la aproximativ 90% din copii. Se asociază cu hipertensiunea arterială, microhematuria, afectarea funcțională renală. Uneori, se poate realiza sub aspectul unui sindrom nefritic cronic. Mai rar, GSFS se poate manifesta prin proteinurie asimptomatică.

### Examinări de laborator și instrumentale

În sindromul nefrotic:

- hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiper- $\alpha_2$ -globulinemie;
- dislipidemie;
- CIC crescute uneori;
- C3 normal, rareori scăzut;
- IgG adesea scăzută.

*Examenul urinei:*

- proteinurie nefrotică  $\geq 3,5$  g/24 h, de tip neselectiv; uneori, lipidurie asociată;
- microhematurie;
- în caz de asociere cu leziuni proliferativ-mezangiale se pot întâlni hematurii importante.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește în baza tabloului clinic-biologic și se precizează prin intermediul examenului morfopatologic.

**Diagnosticul diferențial** se face între GSFS primitivă și GSFS secundară, în care sunt prezente elementele clinico-biologice ale acestora: infecție cu virus HIV, reflux vezico-ureteral în nefropatia de reflux etc.

Leziuni de GSFS pot fi evidențiate la bolnavii cu LES, vasculite, glomerulonefrite proliferative focale, nefroangioscleroză, diabet zaharat etc.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte nefropatii glomerulare primitive, care pot prezenta tabloul clinic-biologic al sindromului nefrotic sau nefritic. Biopsia renală permite diferențierea acestora și precizarea diagnosticului.

### Tratament

Tratamentul urmărește reducerea proteinuriei (inducerea remisiunii, complete sau parțiale) și păstrarea funcției renale.

Terapia sindromului nefrotic al GSFS cuprinde:

- tratament dietetic;
- terapie non-imunosupresivă;
- terapie imunosupresivă.
- Respectarea dietei include: restricția de sodiu, măsuri de reducere a proteinuriei, prevenire a complicațiilor, edemelor, controlul HTA. Ingestia de proteine va fi de 1-1,3 g/kg/zi. Se va evita aportul în exces de proteine, pentru a nu promova proteinuria și deteriorarea funcției renale.
- Terapia non-imunosupresoare cuprinde:
  - *Tratamentul diuretic:* Se vor administra diuretice de ansă: furosemid oral sau parenteral (în funcție de amploarea edemelor), în combinație cu spironolactonă sau triamteren.
  - *Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei* pentru reducerea proteinuriei.



• *Tratamentul cu antibiotice* se administrează în complicațiile infecțioase care pot însoți afecțiunea, în special sub tratament cu steroizi și imunosupresoare.

– Terapie imunosupresivă.

**Tratamentul corticoterapic** este utilizat ca tratament inițial la copii cu GSFS. Astfel, conform studiului ISKDS, prednisolonul se administrează în doză 2 mg/kg/24 h timp de 1 lună, apoi 40 mg/48 h timp 1 lună, cu reducerea treptată a dozei. Durata tratamentului cu corticoizi la copii cu SN și GSFS primitivă constituie 6 luni. Medicația imunosupresoare se recomandă la bolnavii cu GSFS la care nu s-a obținut rezultat la tratamentul corticoterapic, la cei cu SNSD, SNSR și cu recăderi frecvente.

Se pot utiliza următoarele scheme de tratament:

Ciclofosfamidă – 10-12 mg/kg i/v în perfuzie, o dată în 2 săptămâni (de repetat de două ori), apoi 15 mg/kg o dată în 3-4 săptămâni, în combinație cu prednisolon – 1 mg/kg/48 h, *per os*, timp de 6-12 luni, cu scăderea lentă a dozei până la anularea completă.

Ciclofosfamidă – 2-2,5 mg/kg/24 h, *per os*, timp de 8-12 săptămâni în combinație cu prednisolon – 1 mg/kg/24 h, *per os*, timp de 3-6 săptămâni, apoi în aceeași doză peste o zi, cu scăderea dozei până la anularea completă peste 8-12 săptămâni.

La copiii cu GSFS și SNSR se administrează CyA în doză de 4-5 mg/kg/24h (150 mg/m<sup>2</sup>/24 h), în 2 prize, sub controlul concentrației CyA în sânge (nivelul inițial C<sub>0</sub> 80-160 ng/ml), pe parcursul a 3 luni, apoi 2,5 mg/kg/24 h până la 9 luni, și mai mult cu reducerea treptată a dozei CyA cu 0,1 mg/kg săptămânal, până la anularea completă, iar în lipsa nefrotoxicității poate fi administrat timp de 1-2 ani în combinație cu prednisolon – 1 mg/kg/48 h cu scăderea dozei și anularea completă. CyA poate fi administrat atât în monoterapie, cât și

în combinație cu pulsterapia cu metilprednisolon sau prednisolon *per os*.

O altă schemă de tratament al GSFS cu SNSR este protocolul Mendoza și Valdo.

Tacrolimusul se administrează în doză de 0,1 mg/kg/24 h *per os* cu corecția ulterioară a dozei sub controlul concentrației preparatului în sânge (nivelul inițial constituie 5-10 mg/ml), în combinație cu prednisolon 1 mg/kg/48 h, cu scăderea treptată a dozei până la anularea completă.

**Transplantul renal** este o altă opțiune terapeutică. Recidiva bolii se constată pe greafa renală în 20% din cazuri. Tratamentul recurenței GSFS post-transplant utilizează corticoterapie și medicație imunosupresoare.

## GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ

**Definiție.** Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) este o maladie glomerulară, care se caracterizează din punct de vedere histologic prin proliferarea celulelor mezangiale, expansiunea celulelor și matricei mezangiale în spațiile subendoteliale și îngroșarea peretelui capilarelor glomerulare, asociind adesea depozite de complexe imune sau nonimune și complement, iar din punct de vedere patogenetic – prin scăderea persistentă a nivelului complementului seric și clinic prin sindrom nefrotic, hematurie microscopică sau macroscopică, hipertensiune arterială și evoluție progresivă spre BRC.

### Clasificare

Noua clasificare a GNMP se bazează pe colorarea imunofluorescenței (IF). Această clasificare bazată pe fiziopatologie este cea mai utilă pentru clinicieni.

### Clasificarea GNMP

Clasificarea bazată pe microscopie	Clasificarea bazată pe imunofluorescență
GNMP de tipul I – subendotelial GNMP de tipul II (boala depozitelor dense); GNMP de tipul III cu depozite intramembranare și subepiteliale	GNMP mediată de complexe imune, Ig și de complement GNMP mediată de complement – Glomerulopatia C <sub>3</sub> GNMP fără depozite de imunoglobuline și de complement negativă la imunofluorescență (microangiopatia trombotică)

### Condiții asociate cu GNMP mediată prin complexe imune și complement:

*Boli autoimune:*

- lupusul eritematos sistemic;
- sindromul Sjögren;
- artrita reumatoidă;
- sclerodermia;

– boala celiacă.

*Infecții cronice:*

- hepatitele virale B și C (asociate cu crioglobulinemia de tipul II);
- endocardita bacteriană;
- abcesele viscerale;
- micoplasma.

**Paraproteinemii:**

- limfoamele;
- gamapatii monoclonale;
- leucemiile.

**Epidemiologie**

Incidența GNMP se estimează la aproximativ 1-2 cazuri la 10<sup>6</sup> pacienți pediatrici. La nivel mondial, există o variație geografică considerabilă în frecvența GNMP. Are o distribuție bimodală în funcție de vârstă, este mai frecventă în rândul copiilor sub 14 ani și la adulți cu vârsta cuprinsă între 55 și 60 de ani.

**Patogenie**

GNMP este mediată imun, mecanismele imune având o implicare diferită în raport cu tipurile de GNMP. Hipocomplementemia este caracteristică tuturor celor trei tipuri de GNMP, valori scăzute ale C<sub>3</sub> fiind întâlnite în 75% din cazurile cu GNMP. În tipul I, activarea complementului seric are loc pe cale clasică, iar în tipul III – pe cale alternativă.

Caracteristica distinctivă a GNMP tipurile I, III și boala depozitelor dense (BDD) este hipocomplementemia cauzată de prezența autoanticorpilor, numiți *factori nefritici* (FNs), către epitopii proteinelor complementului. Frația C<sub>3</sub> a complementului are o concentrație scăzută la 80-95% dintre pacienții cu GNMP tipurile I și III sau BDD.

Patru mecanisme distincte sunt considerate a fi responsabile de hipocomplementemie:

- 1) complexe imune circulante, care activează complementul pe calea clasică;
- 2) FNs, care intervine asupra controlului normal al cascadei complementului;
- 3) inhibarea sintezei fracției C<sub>3</sub> a complementului mediată de circulația produselor degradate C<sub>3</sub>;
- 4) deficiențele genetice sau mutații ale proteinelor reglatoare ale complementului.

Aproximativ 40% dintre pacienții cu GNMP tipul I cu un nivel seric scăzut al C<sub>3</sub> vor avea concomitent un nivel seric scăzut al C<sub>4</sub>, sugerând calea clasică de activare a complementului. Ocazional pot fi decelate niveluri serice reduse ale altor fracții ale complementului, cum ar fi C<sub>1q</sub> sau C<sub>2</sub>, implicate în calea clasică de activare a complementului. FNs care stabilizează activitatea convertazei căii clasice (NF<sub>c</sub>), (C<sub>4</sub>bC<sub>2</sub>a), de asemenea, sunt prezenți la unii pacienți. Perturbarea complementului în GNMP tipul III este diferită de cea din GNMP I și BDD, cu niveluri de C<sub>4</sub> de obicei normale, iar pacienții sever hipocomplementemici (C<sub>3</sub> ≤ 30 mg / dl) au, de obicei, niveluri scăzute de C<sub>5</sub> și properdină, precum și de unul sau mai mulți dintre componenții terminali: C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>9</sub>. Scăderea ultimilor componenți se detectează doar la 10% dintre cei cu GNMP tipul I și nu se întâlnește în BDD.

FNs în GNMP tipul III sunt, probabil, responsabili de nivelurile semnificativ scăzute ale componenților terminali (FN<sub>t</sub>). FN<sub>t</sub> diferă de cea întâlnită în GNMP tipul I (FN<sub>c</sub>) și BDD (FN<sub>a</sub>) prin aceea că *in vitro* acesta transformă C<sub>3</sub> în maximum 4 h, comparativ cu 30 min. Conversia este dependentă de properdină și, fiziopatologic, stabilizează convertaza cu compoziția ei (C3bB<sub>n</sub>). Profilul complementului și prezența frecventă a FN<sub>a</sub> sunt distinctive pentru BDD care este caracterizat printr-un nivel semnificativ diminuat al C<sub>3</sub>, comparativ cu nivelurile normale sau aproape normale ale altor componente.

Astfel, nivelul scăzut de properdină, C<sub>4</sub> sau C<sub>5</sub> înregistrat în celelalte tipuri de GNMP, în glomerulonefrita acută postinfecțioasă, precum și în nefrita lupică, nu sunt prezente în BDD.

Scăderea C<sub>3</sub> este produsă de activarea C<sub>3</sub> local de către convertaza căii alternative C<sub>3</sub>bB<sub>b</sub>, care a fost stabilizată de către FN a ansei de amplificare (NF<sub>a</sub>) sau de anomalii funcționale ale factorului H complementar care este verigă-cheie în reglarea căii alternative a complementului. Convertaza C<sub>3</sub>-dependentă, C<sub>3</sub>bB<sub>b</sub>, stabilizată de FN<sub>a</sub>, are o durată de viață de 15 ori mai mare comparativ cu cea a convertazei native. Factorul C<sub>3</sub> activat este rapid inactivat de factorii H și I, apoi degenerat până la fragmentele C<sub>3c</sub> și C<sub>3dg</sub>. Toți acești trei produși derivați pot fi găsiți în circulație.

În concluzie, hipocomplementemia se datorează inhibării sintezei fracției C<sub>3</sub> care, la rândul ei, este atribuită unui feedback negativ, determinat de produsele de degradare a C<sub>3</sub> circulante.

Se presupune că GNMP idiopatică de tipul I se datorează complexelor imune circulante cu structura [IgG (anticorp) – antigen necunoscut - C<sub>3</sub>], care se depozitează în spațiul sub-endotelial glomerular, provocând un răspuns inflamator ce include proliferarea mezangială marcată.

**Semne și simptome**

Prezentarea clinică a GNMP în general se încadrează în: sindrom nefrotic, sindrom nefritic acut sau hematurie și proteinurie asimptomatică descoperite întâmplător.

**Microhematuria și proteinuria asimptomatică**

Aproximativ 50% dintre copiii cu GNMP sunt aparent sănătoși și prezintă hematurie și proteinurie izolată. Funcția renală și albumina serică au, de obicei, un nivel normal.

**Sindromul nefrotic.** Edemul este semnul clinic dominant și este prezent la aproximativ o treime din pacienții cu GNMP. Acești pacienți au, de obicei, proteinurie semnificativă însoțită de hematurie microscopică și cilindri granulari. Concentrațiile serice de albumină și IgG sunt scăzute și aproximativ 70-80% vor avea un nivel scăzut al C<sub>3</sub>. În absența

unui tratament eficient, sindromul nefrotic se asociază cu un prognostic nefavorabil.

**Sindromul nefritic acut.** Hematuria masivă asociată cu sindromul nefritic acut este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienții cu GNMP. În multe cazuri se atestă o hipoalbumemie ușoară. Funcția renală este normală, însă uneori pacienții pot dezvolta glomerulonefrită rapid progresivă. De regulă, acești pacienți au un nivel seric scăzut al  $C_3$ , făcând dificilă diferențierea cu glomerulonefrita acută poststreptococică.

**Manifestările clinice asociate.** Hipertensiunea arterială se poate manifesta la o serie de pacienți. Encefalopatie hipertensivă rară în debut a fost observată atât în grupul celor tratați, cât și în grupul celor netratați. Fatigabilitatea, slăbiciunea generală și pierderea în greutate caracterizează debutul la aproximativ 25% dintre pacienții cu GNMP.

#### Examene de laborator și instrumentale

##### Modificări urinare

- Proteinurie, cel mai frecvent de rang nefrotic  $>3,5g/24h$
- Hematurie dismorfă, ce caracterizează originea sa glomerulară.

##### Modificări sangvine

- Ureea, creatinina serică crescută
- RFG scăzută
- Hipoproteinemie
- Dislipidemie
- Anemie hipocromă.

##### Modificări ale sistemului complementar

– Valorile  $C_3$  sunt scăzute în toate cele trei tipuri de GNMP

- Scăderea  $C_1, C_2, C_4$  în GNMP tipul I
- Prezența  $C_4NeF$  (NFC) în GNMP tipul I
- Prezența  $C_3NeF(NFa)$  în GNMP tipul II
- Componentele căii terminale a complementului ( $C_3NeFt$ ) sunt scăzute în GNMP tipul III.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește pe baza datelor clinice, paraclinice și este confirmat prin biopsie renală.

**Diagnosticul diferențial** se efectuează cu formele secundare ale GNMP.

#### Tratamentul

Studiile clinice randomizate privind tratamentul GNMP la copii și adulți sunt controversate și neuniforme. Eficacitatea regimurilor terapeutice în GNMP este analizată în baza ratei de supraviețuire atestată în studiile observaționale retrospective, de obicei, necontrolate, cu un număr mic de pacienți.

În cazul GNMP cu SN și scăderea progresivă a funcției renale în calitate de terapie inițială se recomandă administrarea ciclofosfamidei *per os* sau MMF în asociere cu doze mici de steroizi peste o zi sau zilnic pe termen până la 6 luni.

Mai multe rapoarte recente sugerează că administrarea MMF ar putea fi utilă în tratamentul GNMP tipul I. Studii limitate relatează despre administrarea tacrolimusului în SNSR. Alte studii clinice controlate prospective de tratament nu au arătat niciun beneficiu pe termen lung în utilizarea agenților antiplachetari, dipiridamolului și warfarinei.

## GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ

**Definiție.** Glomerulonefrita membranoasă (GNM) reprezintă un grup de afecțiuni glomerulare manifestate, în majoritatea cazurilor, prin SN caracterizate morfologic prin îngroșarea difuză și uniformă a membranei bazale glomerulare și prin depozite imune localizate subepitelial, în absența proliferării celulare sau a modificărilor inflamatorii glomerulare.

#### Epidemiologie

Glomerulonefrita membranoasă reprezintă o entitate histologică rară la copii, care de obicei se prezintă cu SN sau proteinurie asimptomatică. Deși este una dintre cele mai frecvente cauze ale SN primar la adulți, aceasta reprezintă  $<5\%$  din cazuri la copii. La copii au fost descrise mai puțin de 200 de cazuri. Deși se întâlnește mai frecvent la adulți, această patologie a fost descrisă, chiar și la nou-născuți. Datele studiului ISKDC au demonstrat o incidență a GNM de 1,5% la copiii cu SN. Datele altor studii au raportat o incidență a GNM de 1% la copiii cu vârsta de 1 și 12 ani și de 22% la copiii cu vârste între 13 și 19 ani. Alte studii au raportat incidențe ale GNM idiopatice la copii de 1,2-4,5%. Vârsta medie a variat între 7 și 12 ani în diferite studii. Nu există nicio distribuție specifică de gen, raportul băieți/fete variind de la 3:1 la 1:1.

Conform Raportului *United Network for Organ Sharing* (USRDS), GNM reprezintă 0,6% din cazurile de BRC în stadiu terminal la copii, cu vârsta medie la debutul BRC terminale de 16 ani.

#### Etiologie

- I. GNM primară
- II. GNM secundară

##### 1. Infecțiile

- hepatita B sau C;
- endocardita;
- sepsisul;
- sifilisul congenital etc.

##### 2. Maladiile determinate imunologic

- vasculitele sistemice;
- artritele reumatoide;
- lupusul eritematos sistemic;
- colita ulcerosă;
- dermatomiozita;

- sindromul Sjögren;
- scleroza sistemică etc.

### 3. Dereglările metabolismului

### 4. Medicamentele, toxinele și metalele grele

### 5. Tumorile și maladiile sistemului sanguin

### 6. Dereglările tubulare

### 7. Neoplaziile

### 8. Cauze diverse:

- tromboza venei renale;
- deficitul de IgA;
- sindromul Fanconi;
- transplantul de celule stem;
- trombocitopenia idiopatică etc.

### Patogenie

Pentru explicarea nefropatiei membranoase umane au fost emise trei ipoteze:

1. Depunerea glomerulară a unor complexe imune circulante, compuse dintr-un antigen oligovalent cu greutate moleculară mică și un anticorp cu afinitate joasă. Localizarea subepitelială apare în cazul complexelor imune cu dimensiuni relativ mici, formate din exces de antigeni. Condițiile excesului de antigeni există în situațiile cu antigenemie îndelungată.

2. Depunerea subepitelială a unui autoanticorp circulant, care reacționează cu un antigen glomerular nativ localizat fie de-a lungul laminei externe a MBG, fie în veziculele acoperite de clathrina membranei podocitelor. Natura exactă a antigenilor glomerulari nu a fost identificată, dar au fost propuse pentru acest rol dipeptidil-peptidaza IV (DDP IV), endopeptidaza neutră (NEP), proteina asociată receptorului LDL și receptorului  $\alpha_2$ -macroglobulinei ( $\alpha_2$ -MRAP). Mecanismul poate fi incriminat în situațiile cu activare policlonală a limfocitelor B, așa cum se întâmplă în bolile autoimune.

3. Depunerea subepitelială a unui anticorp circulant care reacționează cu un antigen extrinsec renal, „plantat” glomerular datorită afinității electrostatice, dimensiunilor și solubilității sale. Prin acest mecanism pot fi explicate multe GNM secundare. A fost descrisă existența unei IgG cationice, care apare ca răspuns la variații agenți externi și care ar constitui antigenul cu proprietatea de fixare subepitelială.

Ultimele două ipoteze prezentate constituie mecanismul formării *in situ* (în peretele capilar glomerular) a complexelor imune. În baza studiilor acumulate s-a concluzionat că GNM umană este consecința formării complexelor Ag-Ac *in situ*, fie cu antigen nativ renal, fie cu antigeni exogeni sau endogeni „plantați” glomerular. Rareori, intervine mecanismul de depunere a complexelor imune preformate în circulație.

Glomerulonefrita membranoasă se caracterizează prin formarea CIC în spațiul subepitelial pe suprafața externă a MBG. Depozitele imune sunt alcătuite din imunoglobuline

(preponderent IgG 4), componentele complementului ( $C_3$ ,  $C_5b-9$ ) și antigeni care, de cele mai multe ori, nu sunt depistați. Spațiul subepitelial este separat de circulație de un strat de celule endoteliale și MBG, care servește drept barieră eficientă pentru trecerea CIC preformați. Prezența CIC în spațiile subepiteliale sugerează formarea *in situ* a antigenilor podocitelor, antigenilor exogeni și reasamblarea CIC care au fost depozitați în aria subendotelială și care disociază și trec prin MBG, pentru a se reface *in situ* sub podocite.

În glomerulonefrita membranoasă  $C_3$  și  $C_5b-9$ , complexul membranal de atac (MAC) poate fi depistat în depozitele imune subepiteliale.  $C_5b-9$  se inserează în membrana podocitară și cauzează activarea celulară cu eliberarea speciilor reactive de oxigen, proteaze și ecosanoizi care afectează MBG.  $C_5b-9$  este treptat înglobat de către celulă, transportat în corpuscule multiveziculare la suprafața lumenului și se elimină prin exocitoză în spațiul urinar. Excreția urinară de  $C_5b-9$  corelează cu perioada depozitării active a complexelor imuni.

Inserarea  $C_5b-9$  în membrana podocitului duce la producerea SRO și creșterea peroxidului de  $H_2$ . SRO poate liza direct MBG, sporind efectele proteazelor sau cauzând ulterior leziuni prin peroxidarea lipidelor din membrana celulară podocitară. Proteazele, de asemenea, sunt implicate în inițierea unor leziuni ale MBG în GNM. Glomerulonefrita membranoasă reprezintă o patologie care afectează podocitele prin intermediul complementului, urmată de inserarea  $C_5b-9$  în stratul bilipidic al membranei celulare podocitare. În locul lizei celulare rezultă un șir de semnale care duc la activarea celulară cu schimbarea structurii și funcției podocitului.

Mecanismele implicate în dezvoltarea GNM includ:

- Inducerea podocitelor pentru a produce radicali liberi de oxigen;
- Stimularea podocitelor pentru a produce diverse proteaze pentru a provoca daune MBG;
- Influențarea unei structuri de schelet microfilament în podocite, prin separarea și redistribuirea proteinelor nefrină și podocină, care sunt componente majore ale membranei;
- up-reglarea ciclooxigenazei 2 (COX-2) în podocite, provocând deteriorarea reticulului endoplasmic;
- Creșterea matricei extracelulare prin promovarea producției de TGF- $\beta$  de către podocite, ceea ce duce la îngroșarea MBG și scleroza glomerulară;
- Promovarea apoptozei podocitelor.

Concluzionând cele expuse mai sus, este cert că leziunile podocitelor rezultă din activarea complementului în spațiul urinar și că acestea sunt responsabile de proteinuria nefrotică, iar leziunile tubulo-interstițiale sunt determinate atât de fragmentele active ale complementului, cât și de proteinuria masivă.

**Semne și simptome**

Tabloul clinic al GNM este similar cu cel al SNI, dar copiii cu GNM pot prezenta și anasarca, microhematurie și HTA. Aproximativ 40-75% dintre pacienții cu GNM prezintă sindrom nefrotic. Clinic, copiii cu GNM prezintă proteinurie, care poate fi neselectivă și asociată cu hematurie microscopică. Proteinuria asimptomatică de grad nefrotic a fost raportată la 16-38% din pacienți. Hipertensiunea arterială și reducerea filtratului glomerular se întâlnesc rar la debutul bolii; ele apar pe măsura progresării maladiei. Particularitățile decurgerii GNM la copil: mai frecvent este determinată de cauze secundare, se manifestă prin macrohematurie și remisiune spontană; are un caracter recidivant, reacție pozitivă la tratamentul inițial cu glucocorticoizi; rareori se complică cu tromboze și progresie spre BRC.

**Examene de laborator și instrumentale**

Diagnosticul GNM include:

- RFG;
- creatinina serică;
- ureea serică;
- albumina serică;
- profilul lipidic;
- microscopia urinei;
- proteinuria (timp de 24 h);
- CIC.

Pentru a determina etiologia bolii, se examinează:

- anticorpii antinucleari;
- markerii hepatici (AgHbs, HVC);
- nivelul complementului;
- crioglobulinele;
- nivelul C<sub>5</sub>b-9 urinar;
- nivelul β<sub>2</sub> microglobulinei;
- examene radiologice;
- examene ecografice;
- biopsie renală etc.

**Diagnostic pozitiv**

Diagnosticul pozitiv de GNM se stabilește în baza datelor clinice, paraclinice și histologice confirmate prin biopsia renală.

**Diagnosticul diferențial**

GNM ideopatică trebuie diferențiată de cauze secundare. Pentru aceasta sunt utile manifestările clinice, paraclinice și aspectele histologice specifice fiecărei etiologii.

**Tratamentul**

Tratamentul GNM idiopatic la copii se bazează pe excluderea cauzelor secundare ale bolii, iar tratamentul formelor secundare pe stabilirea etiologiei bolii. Tratamentul GNM include: terapia nonimunopresoare și strategiile imunopresoare.

**Terapia non-imunosupresoare**

Pe parcursul primelor 6 luni de la diagnosticare, terapia imunopresivă nu este recomandată, luând în considerare numărul semnificativ al pacienților care pot avea o remisiune spontană a bolii. În această perioadă trebuie de inițiat o terapie de suport, care permite controlul de durată al edemelor, anasaricii și apariția complicațiilor SN.

**Tratamentul de suport** include:

- Dietă hiposodată, care reduce anasarca; restricția de proteine nu este recomandată, pentru a reduce rata de progresare a BRC.
- Diureticele se folosesc în controlul edemelor. Cele mai utilizate sunt diureticele de ansă. În anasarca masivă se recomandă o combinație de diuretice.

**În cazul proteinuriei izolate (< de 3 g/24 h), fără dereglarea funcției renale**, se administrează IECA și blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și controlul proteinuriei (enalapril sau lizinopril – 0,08 mg/kg/zi, cu creșterea ulterioară a dozei la intervale de 2-4 săptămâni; losartan – 25-100 mg/zi).

**Tratamentul imunopresor**

Deoarece GNM este rar întâlnită la copii, nu există studii clinice randomizate în tratamentul ei. Eficacitatea terapiei imunopresoare poate fi evaluată în baza studiilor efectuate la adulți.

**NEFROPATIA GLOMERULARĂ CU DEPOZITE DE IGA**

**Definiție.** Nefropatia glomerulară cu depozite de IgA (NG IgA) reprezintă o patologie glomerulară, caracterizată prin prezența depozitelor mezangiale de imunoglobuline, majoritatea fiind din clasa IgA.

**Epidemiologie**

NG IgA este cea mai frecventă boală glomerulară din Europa, cu o incidență de 8-25 / 1.000.000 la adulți și de 3-5 / 1.000.000 la copii. În Europa, NG IgA este depistată la 20% dintre copiii cu afecțiuni glomerulare diagnosticate prin biopsie renală. Evoluția în timpul copilăriei este, în general, bună, dar pe termen lung (după 20 de ani) progresia poate avea loc la aproximativ 20% dintre copii.

În țări precum Japonia și Coreea, unde se efectuează screeningul anual al copiilor de vârstă școlară, NG IgA este diagnosticată la 30-40% dintre copiii care au fost supuși unei biopsii renale diagnostice pentru hematurie cu sau fără proteinurie.

**Clasificare****Clasificarea nefropatiei glomerulare cu depozite de IgA**

<b>Nefropatii cu IgA primitive:</b>
glomerulonefrita cu IgA idiopatică izolată (boala Berger);
boala sistemică (purpura Henoch-Schönlein).
<b>Nefropatii cu IgA secundare:</b>
<b>Afecțiuni ale ficatului:</b>
hepatopatia cronică cu distorsiunea anatomică a sistemului biliar;
șuntul porto-sistemic.
<b>Afecțiuni ale tractului gastrointestinal:</b>
boala celiacă;
boala Crohn.
<b>Afecțiuni ale aparatului respirator:</b>
bronșiolita obstructivă cronică;
pneumopatia interstițială idiopatică;
sarcoidoza.
<b>Afecțiuni ale pielii:</b>
dermatita herpetiformă;
psoriazisul.
<b>Boli parazitare</b>
<b>Afecțiuni divese:</b>
sindromul Sjögren;
LES;
crioglobulinemia.

**Etiopatogenie**

Patogenia bolii implică factori imunologici și nonimunologici. Factorii imunologici sunt reprezentați de CIC și mecanismele imunității celulare.

Sunt descrise următoarele anomalii fundamentale în nefropatia glomerulară cu depozite de IgA:

- o concentrație înaltă de IgA (în special IgA1) la nivelul sistemului imunitar, mucoaselor (MALT) și măduvei osoase;
- o glicozilare anormală a moleculelor de IgA1 serice;
- o depozitare intensă de IgA1 polimerice anormal glicozilate în mezangiul glomerular;

- un proces inflamator glomerular, indus de depozitarea de IgA.

Oprimă ipoteză emisă a fost *depunerea CIC la nivelul mezangiului glomerular*.

Prezența acestor depozite la nivelul mezangiului glomerular este neclară, fapt dovedit prin dificultatea reproducerii bolii la animal.

Din punct de vedere biochimic, există două tipuri de IgA: serică și secretorie.

*IgA serică* reprezintă 15-20% din totalul Ig serice; ea are două forme: monomerică și polimerică.

*IgA monomerică* reprezintă 90% din *IgA serică*, fiind produsă de limfocitele circulante și celulele plasmactice din splină și măduva osoasă. *IgA polimerică* este produsă de limfocite și celulele plasmactice în tractul gastrointestinal și în aparatul respirator, fiind sintetizată sub formă de monomer, în lumen este secretată sub formă de dimer, care este protejat de acțiunea enzimelor proteolitice prin legătură necovalentă specifică.

*IgA serică* are 2 subclase: *IgA1* și *IgA2*. Aproximativ 90% din *IgA serică* este reprezentată de *IgA1* din măduva osoasă, pe când *IgA2* este prezentă preponderent la nivelul mucoasei tractului gastrointestinal și aparatului respirator. Principala trăsătură caracteristică a preparatelor bioptice este prezența depozitelor de *IgA* la nivelul mezangiului glomerular. Majoritatea cercetătorilor au indicat faptul că subclasa predominantă este *IgA1* forma polimerică. Debutul NG *IgA* deseori este asociat cu infecția căilor respiratorii superioare, astfel a fost demonstrat că NG *IgA* rezultă din hiperactivarea sistemului imunitar al mucoasei. O serie de studii au sugerat rolul patogenetic al complementului activat pe cale alternativă. Această ipoteză este susținută de faptul că paralel cu *IgA* se depistează  $C_3$  și properdina, în absența  $C1q$  și  $C_4$ . În NG *IgA*,  $C_3$  este depozitat la nivel renal, fiind produs tot de celulele mezangiale.

*IgA secretorie* prezintă la nivelul secrețiilor mucoase este dimerică, fiind numită *IgAs* (de tip secretor).

În nefropatia glomerulară cu depozite de *IgA* sunt implicate Ig de tip seric, și nu secretor. Mecanismul depozitării *IgA* la nivelul mezangiului nu este complet elucidat. Se știe că nu este o secreție locală, ci *IgA* sunt secretate la distanță, iar apoi – depuse sau captate de mezangiu.

Fixarea *IgA* în mezangiu poate fi explicată prin câteva mecanisme:

1. producerea insuficientă a *IgA* la nivel de mucoasă drept răspuns la stimulul antigenic duce la producerea crescută a *IgA1* polimerice la nivelul măduvei osoase, fapt ce provoacă creșterea nivelului seric al *IgA*;

2. galactozilarea deficitară a IgA1 poate micșora clearance-ul hepatic al acesteia și stimula atașarea complexelor cu IgA1 la celulele mezangiale;

3. depozitele renale de IgA1 servesc drept factor trigger pentru sinteza diferitor citokine și factori de creștere de către celulele renale și celulele inflamatorii circulante.

Molecula IgA are o zonă cu structură deosebită, cu rol esențial în metabolismul moleculei, așa-numita zonă-balama, care cuprinde o secvență de aminoacizi bogăți în prolină, serină și treonină, situată între zonele C1α și C2α ale lanțului α1. În IgA2 această regiune lipsește. În această regiune mono- și oligozaharidele, O-galactozilații sunt legați de 3-8 reziduuri ale serinei și treoninei. Zaharurile terminale ale acestor lanțuri laterale glucidice sunt, în mod normal, acidul sialic și galactoza.

Galactoza facilitează legarea IgA1 de receptorul asialoglicoproteic (ASGP-R) – principalul receptor al IgA 1 în ficat, capabil de legarea și degradarea moleculei. La bolnavii cu NG IgA, o fracțiune a moleculei de IgA1 are un defect de galactozilare în regiunea „balamalei”.

Consecințele clivării zonei glucidice alterează profund distribuția tisulară și eliminarea reziduurilor galactozice, creând captarea IgA1 de către rinichi. Legarea între două molecule de IgA este crescută la bolnavii cu NG IgA. IgA hipogalactozilată poate forma complexe imune cu IgA sau cu IgG și, astfel, evită captarea de către ficat cu depunere renală.

În nefropatia glomerulară cu depozite de IgA s-a demonstrat și alterarea O-galactozilării IgA1 prin reducerea activității β<sub>1</sub>, 3 galactozil-transferazei leucocitare din celulele B. Această alterare poate determina:

- legarea IgA1 de celulele mezangiale FcαR și/sau proteinele matricei mezangiale;
- formarea complexelor IgA nefritogene;
- creșterea legării IgA1 depozitate la FcαR leucocitar și activarea ulterioară a leucocitelor;
- activarea celulelor mezangiale pe calea creșterii legării FcαR, producând creșterea matricei extracelulare și inițierea cascadei inflamatorii. Acest defect enzimatic ar putea constitui anomalia patogenică fundamentală în nefropatia glomerulară cu depozite de IgA.

În nefropatia glomerulară cu depozite de IgA a fost demonstrată existența unei anomalii a limfocitelor T, și anume: deficitul de generare a celulelor Th IgA specifice. Astfel s-a demonstrat:

- reducerea numărului de limfocite CD<sub>8</sub>+CD<sub>11</sub> (limfocite T real supresoare), care pot fi responsabile de hiperreactivitatea limfocitelor T<sub>4</sub>;
- creșterea relativă a numărului limfocitelor CD<sub>8</sub>+CD<sub>11</sub> (limfocite T citotoxice efectoare), care sunt responsabile de

producția sporită a factorului chemotactic derivat din limfocite, ceea ce conduce la apariția infiltratelor cu celule polimorfo-nucleare în interstițiu;

- scăderea populației CD4+ CD45R+ (limfocite supresoare cu rol de inducție a acțiunii supresoare a limfocitelor CD8).

Factorul genetic este considerat ca factor predispozant și marker de prognostic nefavorabil în NG IgA. Astfel, s-a demonstrat existența antigenilor HLA-B<sub>25</sub> în purpura Henoch-Schonlein și B<sub>35</sub>, și DR<sub>4</sub> în boala Berger. Au fost cercetați antigenii HLA la bolnavii cu acest tip de nefropatie și s-a demonstrat că prevalează semnificativ antigenii BW<sub>35</sub>, DR<sub>4</sub>, CW<sub>1</sub>, BI<sub>2</sub> și DE<sub>4</sub>.

Depozitele de IgA polimerică pot induce sinteza și eliberarea de către celulele renale și celulele inflamatorii circulante a diferitor citokine, factori de creștere, complement, angiotensina II, ceea ce duce la leziuni inflamatorii care constituie trăsături histopatologice caracteristice proliferării mezangiale și depozitării matricei extracelulare.

Studiile efectuate la copiii cu NG IgA au demonstrat ca proliferarea mezangială rezultă, parțial, din producerea locală de citokine (IL-1, IL-6, TNF, PDGF, TGF-β și VEGF). Depozitele mezangiale de C<sub>3</sub> cu activarea complementului în mezangiu, stresul oxidativ excesiv pot media afectarea glomerulară în nefropatia cu IgA. Gradul de lezare glomerulară în nefropatia cu IgA corelează cu gradul de depleție a podocitelor. Studii recente au concluzionat că depleția podocitelor, determinată de dereglarea apoptozei, poate fi mecanismul principal în dezvoltarea glomerulosclerozei. La pacienții cu NG IgA, IgA1 poate induce, pe cale directă sau indirectă, apoptoza podocitelor, accelerând astfel progresarea acestei maladii.

Studiile recente au demonstrat că depozitele mezangiale de IgA duc la dezvoltarea leziunilor tubulointerstițiale în NG IgA. Este cunoscut faptul că, drept răspuns la fixarea IgA la nivel mezangial, celulele mezangiale produc citokine inflamatorii. Acești mediatori pot altera dimensiunile porilor barierei glomerulare și ajung în lumenul tubular, activând, la acest nivel, celulele epiteliale, cu producerea locală a mediatorilor chemotactici și amplificarea inflamației.

#### Semne și simptome

Tabloul clinic al NIGIA este variat. Unii pacienți sunt asimptomatici, prezentând hematurie microscopică cu/sau fără proteinurie, iar alții prezintă episoade recurente de macrohematurie. În unele cazuri, pacienții se adresează cu tabloul unui sindrom nefritic acut sau, mai rar, cu leziune renală acută.

Nefropatia glomerulară cu depozite de IgA poate să apară la orice vârstă, dar e mai frecventă în deceniile II și III.

Afectează mai mult băieții decât fetele, raportul băieți/ fete variind de la 2:1 la 6:1. Vârsta medie de debut la băieți constituie 9,3 ani, iar la fete 10,3 ani.

Deseori, macrohematuria se asociază cu o infecție a aparatului respirator superior și mult mai rar – cu alte infecții ce afectează mucoasele (boala diareică acută, sinuzita etc.). Uneori, episoadele de macrohematurie se asociază cu lombalgii. Intervalul de timp între infecția respiratorie acută și apariția hematuriei constituie 1-2 zile, comparativ cu 1-2 săptămâni în cazul GN postinfecțioase.

La pacienții asimptomatici, hematuria microscopică este practic persistentă, proteinuria este constantă. În debutul maladiei valorile tensiunii arteriale și funcția renală nu sunt afectate.

În debutul maladiei, afectarea glomerulară este cea mai severă la pacienții cu sindrom nefritic sau nefrotic. Simptomele caracteristice ale acestor pacienți sunt: macrohematuria, HTA moderată, 10% din copii prezintă edeme nefrotice, leziunea renală acută reversibilă asociată cu episoade de macrohematurie. Și doar un grup mic de pacienți prezintă la examenul morfopatologic depozite cu semilune difuze, având o evoluție rapid progresivă a maladiei.

#### Examen de laborator și instrumentale

Pentru formularea diagnosticului, investigațiile paraclinice trebuie să pună în evidență:

- Nivelul seric al IgA rareori are valoare diagnostică, fiind majorat în 30-50% cazuri la adulți și doar în 8-16% cazuri la copii.
- Nivelul seric al fracțiilor complementului este de obicei normal, C<sub>3</sub> poate fi determinat în cazul primului episod de hematurie pentru a diferenția de GN postinfecțioasă sau GN membranoproliferativă.

De asemenea, pot fi determinați Ac antistreptococi.

Investigațiile de mai sus nu au valoare diagnostică în cazul în care hematuria are o durată mai mare de 3 luni, de aceea vor fi efectuate examinări suplimentare:

- Determinarea creatininei serice pentru estimarea funcției renale;
- Determinarea ratei filtrării glomerulare;
- Nivelul proteinelor plasmatică se va determina în cazul proteinuriei masive.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește în baza tabloului clinic-biologic și morfopatologic care evidențiază depozite preponderente de IgA.

#### Diagnosticul diferențial

**Nefropatiile glomerulare** în care predomină hematuria: purpura Henoch-Schonlein; GNA difuză poststreptococică; GNA proliferativă; GNA proliferativă focală și segmentară; nefropatia lupică; sindromul Alport; boala

membranelor subțiri, boli interne: cardiovasculare; sindroame hemoragice, hematuria iatrogenă.

#### Tratamentul

Tactica terapeutică a pacienților cu NG IgA depinde de prezența și expresivitatea manifestărilor clinice și modificărilor morfologice; de factorii de progresare a bolii (hipertensiune arterială și proteinurie); de starea funcțională a rinichilor.

Tratamentul pacienților cu NG IgA este îndreptat spre încetinirea progresării bolii și include corecția hipertensiunii arteriale și reducerea proteinuriei.

#### Terapia antihipertensivă și antiproteinurică

Conform ghidului KDIGO, în tratamentul pacienților cu NG IgA se administrează IECA sau BRA; în cazul proteinuriei de la (0,5 până la 1,0g/zi / 1,73 m<sup>2</sup>) captopril – 0,5-1,0 mg/kg/24 h, *per os*, în 2-3 prize; enalapril – 0,1 mg/kg/24 h, *per os*, în 1-2 prize. În caz de necesitate se va majora doza de IECA sau BRA până se va obține o proteinurie <1 g/zi.

#### Glucocorticoizii

Dacă proteinuria este >1 g/zi și se menține pe parcursul a 3-6 luni (pe fundalul tratamentului cu IECA și BRA), iar RFG >50 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, este necesară inițierea tratamentului cu prednisolon timp de 6 luni.

#### Preparatele imunosupresoare

Conform ghidului KDIGO, nu este recomandată administrarea steroizilor în combinație cu ciclofosfamida sau azathioprina la pacienții cu NG IgA (cu excepția cazurilor de NG IgA cu semilune sau scăderea progresivă a funcției renale). De asemenea, nu se recomandă administrarea MMF în tratamentul NG IgA. Uleiul de pește se administrează în cazul persistenței proteinuriei >1g/zi după 3-6 luni de administrare a IECA sau BRA.

#### Terapia de substituție a funcției renale

Pentru bolnavii cu BRC în stadiul terminal se impun două metode terapeutice:

1. hemodializa;
2. transplantul renal.

Recidiva bolii poate să apară în 2/3 din cazuri, la un interval de 2-3 ani, și se manifestă prin hematurie macroscopică cu proteinurie moderată.

## GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

**Definiție.** Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este o entitate clinico-patologică ce se caracterizează printr-o pierdere rapidă a funcțiilor renale – de la câteva săptămâni până la câteva luni – cu afectarea extensivă a glomerulelor cu semilune.



### Epidemiologie

Glomerulonefrita cu semilune este depistată în aproximativ 5% din biopsiile renale neselectate la copii. Conform NAPRTCS, glomerulonefrita cu semilune idiopatică constituie 1,8% la pacienții cu transplant renal. Această cifră este subestimată, deoarece în baza de date sunt incluse și alte patologii, inclusiv glomerulonefrita membranoproliferativă (2,7%), bolile sistemice imune (0,4%), granulomatoza Wegener (0,5%), glomerulonefrita cronică (3,4%), precum și

nefropatia glomerulară cu depozite de IgA, purpura Henoch-Schönlein (2,5%), care s-ar putea prezenta ca glomerulonefrita rapid progresivă.

După datele majorității rapoartelor, glomerulonefrita cu complexe imune este cel mai comun model de glomerulonefrită cu semilune și constituie la copii peste 75-80%. Glomerulonefrita cu semilune pauci-imună, fiind comună la adulți, la copii este rar întâlnită (în 15-20% din cazuri).

### Clasificare

**Tabelul 17. Clasificarea glomerulonefritei rapid progresive în baza microscopiei imunofluorescente.**

Tipul	Incidența	Maladiile
<b>Tipul I: asociată cu anticorpi anti-MBG</b>	≤ 10%	GN anti-MBG (fără hemoragie pulmonară); Sindromul Goodpasture (cu hemoragie pulmonară).
<b>Tipul II: cu depunere de complexe imune</b>	≤ 40%	<i>Cauze postinfecțioase:</i> Anticorpi antistreptococi (GN poststreptococică); Endocardită infecțioasă; Hepatită virală B; Abces visceral sau sepsis. <i>Maladii ale țesutului conjunctiv:</i> Autoanticorpi anti-ADN (nefrita lupică); Complexe imune cu IgA (GN în vasculita asociată cu imunoglobulină A); Crioglobuline mixte IgG-IgM (GN crioglobulinemică). <i>Alte glomerulopatii:</i> Nefropatie IgA; GN membranoproliferativă; GN crescentică idiopatică.
<b>Tipul III: pauci-imună</b>	≤ 50%	Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită; Granuloame pulmonare necrotizante; Boala limitată la nivel renal (GN crescentică idiopatică); Poliangiita microscopică.
<b>Tipul IV: Anticorpi dublu pozitivi</b>	rare	Aceleași afecțiuni ca pentru tipul I și tipul II.

### Etiologie

– **GMRP primitivă sau idiopatică**

– **GMRP secundară**

#### GMRP în asociere cu boli infecțioase:

- glomerulonefrita acută poststreptococică;
- glomerulonefrita în endocardita infecțioasă;
- glomerulonefrita de șunt;
- glomerulonefrita în cazul purtătorilor HBsAg;
- glomerulonefrita indusă de paraziți;
- glomerulonefrita după infecții virale.

#### GMRP asociată cu bolile de sistem:

- lupus eritematos sistemic;
- purpura Henoch-Schönlein;
- crioglobulinemia;
- artrita reumatoidă juvenilă.

#### GMRP asociată cu medicamente:

- peniciline;
- hidralazine;
- hidrocarburi.

#### GMRP după transplant renal

**GNRP în urma sindromului hemolitic uremic.****Patogenie**

GNRP se caracterizează prin formarea de semilune, iar clinic se manifestă printr-o evoluție rapid progresivă.

**Mecanismul leziunilor primare glomerulare include:**

- *Complexe imune circulante*
- Depunerile imune în diferite părți ale glomerulilor;
- GN postinfecțioase, nefropatie IgA, nefrită lupică.
- *Anticorpi anti-MBG*
- Anticorpi circulanți direcționați împotriva unui antigen intrinsec pentru MBG;
- Depunere liniară de IgG de-a lungul MBG;
- Boala anticorpilor anti-MBG (sindrom Goodpasture).
- *Pauci-imună*
- Anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (ANCA);
- Glomerulonefrita necrotizantă fără depozite imune;
- Vasculita ANCA asociată.

Ca rezultat al acțiunii acestora la nivelul glomerulului, se produc leziuni ale MBG și capsulei Bowman.

Studiile experimentale au demonstrat că evenimentele inițiale care duc la apariția semilunelor constau în depozitarea sau formarea complexelor imune în peretele capilar glomerular, care activează moleculele de adeziune intracelulară. Sunt activate monocitele și leucocitele polimorfonuclearelor, care exprimă liganzi prin care se fixează pe peretele capilar. Aici, aceste celule eliberează enzime și radicali liberi de O<sub>2</sub>, care produc rupturi ale MBG. Fibrinogenul pătrunde în spațiul urinar prin rupturile peretelui capilar. La suprafața celulei, monocitele activate exprimă un factor procoagulant care produce polimerizarea fibrinei. Sinteza locală de hialuronat poate activa celulele T prin intermediul receptorului CD44 de pe suprafața lor. Celulele T activate eliberează IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  și TNF- $\beta$ , care stimulează producția de collagen și inhibă activatorii plasminogenului, întârziind fibrinoliza locală. Fibrele de collagen se acumulează printre celule, iar semilunele celulare se transformă în semilune fibrocelulare.

Apariția fibrinogenului în spațiul urinar și polimerizarea sa în fibrină cu ajutorul sau fără intervenția trombinei este crucială în producerea semilunelor și în transformarea monocitelor. Proliferarea extracapilară masivă, cu formarea semilunelor, obstruează spațiul urinar Bowman, comprimă glomerula, reduce filtrarea glomerulară și formarea urinei primare. Fibroza semilunelor face ca leziunile să fie ireversibile.

**Semne și simptome**

Pacienții cu GNRP prezintă simptome determinate de sindromul nefritic: hematurie macroscopică (60-90% din cazuri), oligurie (60-100%), HTA (60-80%) și edeme (60-80%). Boala se poate complica cu crize hipertensive, edem pulmonar și insuficiență cardiacă. Ocazional, GNRP are

debut insidios, cu simptomele inițiale (oboseala și edemul). Sindromul nefrotic se întâlnește rareori și poate fi observat la pacienții cu insuficiență renală moderată.

Acuzele sistemice implică aparatul respirator (tuse, sinuzite), pielea (erupții vasculare pe membrele inferioare), sistemul osos și muscular (dureri în articulații) și/sau sistemul nervos (convulsii, modificări senzitive), acestea fiind comune la pacienții cu GNRP „pauci-imună” și cu/sau ANCA pozitivă. Pacienții cu maladii asociate cu anticorpi anti-MBG pot prezenta hemoptizis și mai rar hemoragii pulmonare. Complicații similare pot fi depistate în granulomatoza Wegener, LES, purpura Henoch-Schönlein și GN severă cu edem pulmonar.

**Examene de laborator și instrumentale**

Explorările paraclinice au o mare importanță în stabilirea diagnosticului și sunt grupate în explorări ale urinei și ale sângelui.

**Sumarul urinei:**

- oligoanuria (sub 500 ml/24 h) care, în câteva zile, ajunge până la anurie;
- proteinuria – constantă și în cantitate mică, datorită oliguriei; uneori depășește 3,5 g/24 h, este neselectivă asociată cu IgG, IgA și, mai ales, cu produși de degradare a fibrinei;
- ureea urinară scăzută;
- natriuria redusă;
- hematuria – constantă, cu hematii dismorfice, inițial microscopică.

Sedimentul urinar relevă cilindri eritrocitari, granuloși și chiar leucocitari.

**Explorările sângelui**

Ureea, acidul uric și creatinina serică sunt crescute; apare acidoza metabolică și hiperpotasemia. Albumina serică este scăzută, crește nivelul  $\alpha_2$  și  $\gamma$ -globulinelor, iar al  $\beta$ -globulinelor este normal; apar produși de degradare a fibrinogenului (PDF) în sânge, crește IgG, IgA, iar nivelul IgM este normal. Complementul seric are un nivel normal în 90% din cazuri. În sânge apar crioglobuline IgM, IgG sau mixte. În 30% din cazuri apar Ac anti-MBG, CIC și ANCA. Titrul ASLO este normal. Datele serologice sunt utile în stabilirea diagnosticului diferențial al GNRP. În hemoleucogramă se atestă anemie, leucocitoză și trombocitoză. Investigațiile imagistice renale pun în evidență rinichi de dimensiuni crescute sau normale, deseori se observă ștergerea diferențierii cortico-medulare.

**Tablel 18. Evaluarea paraclinică a pacienților cu GNRP.**

Hemoleucograma completă; frotiul sângelui periferic pentru determinarea tipului anemiei; numărul reticulocitelor

Nivelul seric de uree, creatinină, electroliți, calciu, fosfați
Sumarul urinei (proteinuria); microscopia pentru eritrocite, leucocite și cilindri
Fracțiile complementului ( $C_3$ , $C_4$ , $CH_{50}$ )
ASLO, ANA, Ac anti-ADN dublu catenar
Ac anti-citoplasmatici nucleari (anti-proteinaza 3, anti-mieloperoxidaza)
Ac anti-MBG (IgG)
Nivelul seric al crioglobulinei, markerilor hepatici
Radiografie, TC a cutiei toracice, sinusurilor (în cazul sindromului Goodpasture, granulomatozei Wegener), ultrasonografia rinichilor
Biopsie renală (microscopie optică, imunofluorescență, microscopie electronică)

### Teste serologice

Investigațiile serologice sunt necesare pentru determinarea cauzei bolii și monitorizarea activității ei. Niveluri scăzute ale fracției complementului seric total ( $CH_{50}$ ) și fracției 3 a complementului sunt determinate în GN post-infecțioasă, LES, GN membranoproliferativă și sunt invers proporționale cu activitatea bolii. Titrele pozitive ale ASLO

și anti-dezoxiribonucleazei B sugerează o infecție streptococică în ultimele 3 luni. Nivelul ANCA crescut sugerează o vasculită în evoluție și este crescut la pacienții cu GN progresivă pauci-imună. În majoritatea cazurilor, titrul ANCA posedă specificitate pentru mieloperoxidază și proteinaza 3. Afectarea renală în cadrul vasculitei și GN pauci-imună indusă medicamentos sunt asociate cu ANCA specifică pentru mieloperoxidază, care, prin imunofluorescență, prezintă infiltrate perinucleare.

### Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al GNRP trebuie să includă evaluarea în primul rând a cauzelor secundare și altor forme ale glomerulonefritei primare.

Alte maladii cu care este necesar să se efectueze un diagnostic diferențial:

1. amiloidoza;
2. sindromul antifosfolipidic;
3. hipertensiunea malignă;
4. poliarterita nodoasă.

**Diagnosticul pozitiv** se stabilește în baza datelor clinice, paraclinice, PBR care evidențiază semilune în peste 60% din glomerule furnizează date despre tipul de GNRP și oferă indici de prognostic și tratament.

### Tratamentul

Strategiile standard de tratament implică utilizarea corticosteroizilor, agenților imunosupresivi și plasmaferezei. În tabel sunt prezentate modalitățile de tratament al GNRP.

**Tabelul 19. Tratamentul glomerulonefritei rapid progresive.**

Faza de inducere (3-6 luni)	Faza de menținere (2-5 ani)
Metilprednisolon: 15-20 mg/kg (maximum 1 g), i/v, zilnic, 3-6 doze	Azatioprină: 1,5-2 mg/kg/24 h 12-18 luni
Prednisolon: 1,5-2 mg/kg/24 h p/o timp de 4 săptămâni, diminuare cu 0,5 mg/kg zilnic, 3 luni; 0,5-1 mg/kg/48 h 3 luni	Prednisolon: 0,5-1,0 mg/kg, în zile alternante; diminuare tardivă
Ciclofosfamida: 500-750 mg/m <sup>2</sup> , i/v, fiecare 3-4 săptămâni, 6 pulsuri	Micophenolat de mofetil (1000-1200 mg/m <sup>2</sup> /24 h), în cazul în care activitatea maladiei nu este controlată.
Plasmaferază (volum dublu) în zile alternante, 2 săptămâni	
<b>Agenți medicamentoși în maladia refractară</b>	
Imunoglobulină (intravenos), anticorpi $\alpha$ -TNF (infiximab), anti-CD20 (rituximab)	

### Inducerea

Tratamentul include pulstherapia intravenoasă cu metilprednisolon (15-20 mg/kg, maximum 1 g/zi) pentru 3-6 zile, urmată de doze mari de prednisolon, *per os* (1,5-2 mg/kg/24

h) pentru 4 săptămâni, cu diminuarea dozei până la 0,5 mg/kg/zi timp de 3 luni și ulterior prednisolon peste o zi, timp de 6-12 luni.

Ciclofosfamida se administrează în doză de 2 mg/kg/zi *per os*, iar intravenos – începând cu 500 mg/m<sup>2</sup>, cu creșterea dozei la fiecare 3-4 săptămâni până la doza maximă de 750 mg/m<sup>2</sup>. Odată cu obținerea remisiunii clinice după 3 luni de tratament cu ciclofosamidă *per os* și 3-6 luni de administrare intravenoasă, pacienții ulterior sunt transferați la etapa de menținere a tratamentului.

#### Plasmafereza

Plasmafereza a fost utilizată în tratamentul GN progresive, având un succes variabil. Mecanismul de acțiune nu este complet elucidat, dar se consideră că în timpul plasmaferezei se înlătură autoanticorpii patogeni, factorii de coagulare și citokinele. Inițierea precoce a plasmaferezei în combinație cu corticosteroizi și ciclofosamidă a oferit dovezi promițătoare în ameliorarea funcției renale la pacienții cu GNRP și injurie renală.

#### Etapa de menținere

Cerințele față de terapia de menținere în GN progresivă depind de maladia de bază. Majoritatea pacienților cu maladii ANCA asociate necesită menținerea remisiunii pe termen lung cu imunosupresoare, din cauza riscului de recădere. Tratamentul cu ciclofosamidă a fost utilizat la adulți, însă presupune un risc înalt și de aceea nu se aplică la copii. Azatioprina nu este recomandată în faza de inducere, dar se utilizează în etapa de menținere a terapiei. Terapia de întreținere trebuie continuată timp de cel puțin 18 luni la pacienții care rămân în remisiune.

## SINDROMUL ALPORT

**Definiție.** Sindromul Alport (SA) sau nefrita ereditară este o maladie heterogenă genetică renală, cauzată de mutații ale genelor ce codifică colagenul de tip IV, component ubicuitar al membranelor bazale. Aceste alterații genetice sunt asociate cu o variabilitate marcată a prezentării clinice și a evoluției bolii.

**Epidemiologie.** Prevalența estimată în SUA constituie 20:100.000 și în Europa de la 1 la 9: 100.000. Majoritatea cazurilor (85%) sunt legate de X, restul fiind în principal autozomal-recesive. Boala reprezintă aproximativ 3% dintre copii și 0,2% dintre adulții cu insuficiență renală cronică și > 1% dintre pacienții cărora li se administrează terapia de substituție renală.

#### Etiopatogenie

Membranele bazale sunt structuri cu o compoziție chimică complexă, fiind constituite din material proteic colagen și necolagen, hidroxilizine, hidrați de carbon și lipide. Colagenul de tip IV este un component ubicuitar al membranelor bazale. Există șase izoforme de colagen de tip IV,  $\alpha 1$

(IV) - $\alpha 6$  (IV), codificate de șase gene, COL4A1 - COL4A6. Izoformele  $\alpha 1$  (IV) și  $\alpha 2$  (IV) sunt omniprezente în toate membranele bazale, pe când celelalte izoforme au o distribuție tisulară mai restrânsă. Membranele bazale glomerulare, cohleare, de la nivelul plămânului, capsulele lentilei, membranele Bruch și Descement din ochi conțin izoformele  $\alpha 3$  (IV),  $\alpha 4$  (IV) și  $\alpha 5$  (IV). Membranele bazale epidermice conțin  $\alpha 6$  (IV).

Cele 6 gene pentru proteine sunt aranjate în perechi tandem, pe diferiți cromozomi, într-o orientare cap la cap, cu suprapunerea de promotori, respectiv genele  $\alpha 1$  (IV) și  $\alpha 2$  (IV) cap la cap pe cromozomul 13q34, genele  $\alpha 3$  (IV) și  $\alpha 4$  (IV) pe cromozomul 2q35-37 și genele  $\alpha 5$  (IV) și  $\alpha 6$  (IV) pe cromozomul Xq22.

O variantă X-linkată este determinată de mutații în gena COL4A6, iar varianta X-linkată asociată cu leiomiomatoza este cauzată de deleții ce implică atât gena COL4A5, cât și gena vecină COL4A6. Variantele autozomal-recesive sunt determinate de mutații în una din genele COL4A3 sau COL4A4, iar mutațiile responsabile de varianta autozomal-dominantă sunt încă necunoscute.

Diverse defecte genetice se traduc prin sinteza colagenului IV anormal, ușor dezintegrat și fragmentat de unele colagenaze. Modificarea structurală a rețelei de colagen reduce rezistența mecanică a membranei bazale, rezultând în condițiile de presiune hidrostatică mare, specifice capilarului glomerular-lamelare și spărturi. O implicație patogenetică remarcabilă o are modificarea interacțiunii dintre podocite și matrice.

Structura anormală a colagenului devine nerecunoscută de podocite, ceea ce le determină să producă factori de creștere (TGF- $\beta$ , factor de creștere a țesutului conjunctiv) și metalloproteaze pentru a repara membrana bazală. Însă aceasta nu poate fi restabilită în absența lanțurilor  $\alpha 5$  (IV), inițiindu-se fibrozarea și sclerozarea la acest nivel. Insuficiența mecanică a membranelor bazale este cauza celorlalte manifestări clinice: keratoconus și surditate.

#### Semne și simptome

Primele simptome ale maladii pot fi descoperite destul de precoce, mai ales la sexul masculin (până la 1 an – în 14% din cazuri, după 6 ani – în 72% din cazuri). La copii, hematuria macro- și microscopică sunt simptome majore și pot fi observate chiar de la naștere. Totodată, maladia poate fi depistată și în perioada adultă.

- Hematuria are caracter persistent și este prezentă la toți pacienții. În unele cazuri, când este intermitentă, se depistază la câteva zile după infecții respiratorii. Durata macrohematuriei este variabilă. Proteinuria crește progresiv odată cu vârsta, după 15 ani depășind 1 g/24 ore, cu dezvoltarea sindromului nefrotic în 40% din cazuri. Pielografia intravenoasă

evidenți-ază rinichii și căile urinare, de obicei, în limitele normale. Leucocituria și piuria se depistează accidental. În funcție de vârsta progresării spre BRC, au fost separate două sindroame: progresiv sau „juvenil” – BRC se stabilește la vârsta de 20-30 ani; nonprogresiv sau forma „adultă” – vârsta stabilirii BRC este în jur de 40 ani. La sexul feminin, spre deosebire de cel masculin, evoluția este moderată, progresând spre BRC mai lent. Totuși, sunt descrise forme „juvenile” și la sexul feminin.

- Surditatea de percepție are o frecvență de 80-90% la sexul masculin și de cca 30% la sexul feminin. Interesează inițial doar tonurile înalte și, de aceea, poate trece neobservată dacă nu se practică sistematic audiometria. Apare la vârsta școlară și progresaază eventual până la surditate.

- Afectarea oculară este mai rară decât afectarea cohleei. Aceasta este extrem de specifică, keratoconusul (30%) și petele perimaculare (80%) fiind întâlnite doar în sindromul Alport. Examenul oftalmologic este important, pentru că în 40% dintre cazuri, leziunile oculare pot precede proteinuria.

- Leiomiomatoza esofagiană și a arborelui traheo-bronșic se atestă la unii pacienți, la care sunt prezente mutațiile la nivelul COL4A5 și COL4A6.

#### Exame de laborator și instrumentale

Diagnosticul sindromului Alport este suspectat atunci când pacientul prezintă hematurie glomerulară sau insuficiență renală și un istoric familial al sindromului Alport sau insuficiență renală fără altă cauză evidentă. De aceea este necesar de efectuat teste pentru microalbuminurie / proteinurie, audiometrie, examen oftalmologic și, de preferință, biopsie renală pentru ultrastructura MBG, compoziția de colagen IV și o evaluare a deteriorării.

Diagnosticul sindromului Alport este foarte probabil dacă există hematurie glomerulară și un istoric familial al sindromului Alport fără altă cauză a hematuriei; dacă este prezentă o pierdere bilaterală a auzului senzorial, lenticon sau retinopatie; sau dacă MBG nu are lanțul  $\alpha 5$  de colagen IV.

Diagnosticul sindromului Alport este confirmat prin demonstrarea unei MBG lamelat sau COL4A5 sau a două mutații COL4A3 sau COL4A4.

Diagnosticul pozitiv în sindromul Alport se bazează pe următoarele criterii:

- istoric familial de nefrită asociată cu BRC;
- hematurie macroscopică/microscopică;
- hipoacuzie;
- tulburări de vedere;
- examen histopatologic cu leziuni caracteristice sau confirmare genetică.

Indicații pentru testarea genetică:

- Confirmarea diagnosticului de sindrom Alport.

- Identificarea modului de moștenire (aceasta indică riscul de insuficiență renală pentru alți membri ai familiei).

- Excluderea bolii membranelor bazale subțiri (BMBS) la persoanele cu hematurie persistentă pentru precizarea riscului de debut precoce al insuficienței renale în boala X-lincată pe baza caracteristicilor de mutație a ADN-ului sau asociațiilor raportate anterior.

- Diagnosticul prenatal precoce la femeii cu risc de sarcină afectată.

#### Tratamentul

În lipsa unui tratament specific, atitudinea terapeutică urmărește limitarea progresiei BRC:

- Monitorizarea microalbuminuriei și proteinuriei trebuie inițiată de la vârsta de 1 an la copiii din grupul de risc sau îndată ce se stabilește un diagnostic de sindrom Alport și repetată cel puțin anual.

- Persoanele cu proteinurie și semnificație clinică (raportul proteină/creatinină constant mai mare de 0,2 mg/mg sau excreția de proteine urinare mai mare de 4 mg/m<sup>2</sup>/h într-o perioadă de timp) ar necesita un tratament.

- Tratamentul trebuie inițiat la băieții cu microalbuminurie la care riscul de dezvoltare a BRC până la 30 de ani este înalt, cum ar fi cei cu deleții COL4A5, mutații nonsens sau splicing, sau antecedente de BRC înainte de vârsta de 30 de ani și la rudele de sex masculin.

**Terapia de prima linie** includ inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei:

Ramiprilum – doza inițială 1-2 mg/m<sup>2</sup>/zi; se crește cu 1-2 mg/m<sup>2</sup>/zi la fiecare 3 luni; doză maximă 6 mg/m<sup>2</sup>/zi

Enalaprilum – 0,08-0,6 mg/kg/zi

Lisinoprilum – 0,08-0,6 mg/kg/zi

**Terapia de linia a 2-a include** blocanții receptorului de angiotensină și aldosteron:

Losartanum – 12,5 mg/m<sup>2</sup>/zi; doză se dublează la fiecare 3 luni, până la atingerea efectului negativ; doză maximă de 50 mg/m<sup>2</sup>/zi.

Tratamentul adițional cu spironolactonă este utilizat ca o alternativă la terapia ineficientă cu BRA.

#### Tratamentul de substituție:

- Dializă cronică;
- Transplant renal.

## SINDROMUL NEFROTIC CONGENITAL

**Definiție.** Sindromul nefrotic congenital (SNC) de tip finlandez este cea mai severă formă a SNC și este cauzat de mutații în gena NPHS1 sau NPHS2, care codifică nefrina și podocina, componente esențiale ale barierei de filtrare glomerulară. Se manifestă de la naștere sau în primele 3 luni de

viață, prin proteinurie  $> 1 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ , hipoalbuminemie  $< 1 \text{ g/l}$  asociate cu simptomatologia respectivă.

### **Epidemiologie**

Incidența sindromului nefrotic congenital constituie 1 caz la 10.000 de nașteri în Finlanda. Sindromul nefrotic congenital I de tip finlandez a fost descris inițial în Finlanda. Ulterior, a fost descris și în alte țări, în familii fără ascendență finlandeză.

### **Etiologie**

Prototipul clasic al SN congenital este cauzat de o mutație recesivă a genei NPHS1 care codifică nefrina, proteina constituantă a membranei cu fante podocitare. La nivel mondial, peste 200 de mutații au fost identificate în gena NPHS1 și este cert că majoritatea pacienților au mutații individuale. Se mai descrie SN defectiv în gene, care codifică podocina NPHS2, SN defectiv de gena ACTN-4, care codifică alfa actin 4, sindromul Denys-Drash, care este defectiv de gena WT1.

### **Patogenie**

Alterațiile genetice conduc spre tulburări ale filtrului glomerular. Ca urmare, se modifică încărcătura electrică a filtrului glomerular și se produc leziuni morfologice evidente ale acestuia, care au drept consecință o pierdere de proteine în urină. Pierderea de proteine în urină determină hipoproteinemie, care nu este compensată de sinteza hepatică.

Ca urmare, va scădea presiunea coloid-osmotică, care va determina trecerea apei din spațiul extravascular în spațiul interstițial. În consecință se produc edemele. În același timp, se constată o creștere a permeabilității vasculare care favorizează acest proces. În urma difuziunii lichidelor în spațiul extracelular apare scăderea volumului plasmatic ce antrenează stimularea sistemului renină-angiotensină aldosteron, realizându-se un hiperaldosteronism secundar. Se produce o retenție crescută de sodiu însoțită de cea de apă, ceea ce favorizează formarea de edeme.

Retenția de apă este favorizată de acțiunea crescută a ADH, perturbarea sintezei hormonului natriuretic atrial și de stimularea sistemului simpatic. Se accentuează retenția de sodiu. Sindromul dislipidemic survine consecutiv hipoproteinemiei. Se produce lipidurie importantă. Tulburările metabolismului lipidic, în special creșterea colesterolului seric, HDL uneori însoțită de hipertrigliceridemie, pot determina leziuni aterosclerotice, care pot antrena tulburări cardiovasculare. Pierderea imunoglobulinelor și uneori a fracțiilor complementului antrenează stări infecțioase consecutive.

### **Semne și simptome**

Majoritatea copiilor cu acest sindrom sunt născuți prematur, cu greutate mică la naștere. Placenta este mărită în volum, cântărind mai mult de 25% din greutatea de la naștere. Edemul este prezent la naștere sau apare în câteva zile. Boala

se transmite pe cale autozomal-recesivă. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate la vârsta de 1 lună. În 50% din cazuri se obține o anamneză familială pozitivă.

Cel mai constant semn este curba ponderală absolut nesatisfăcătoare, dar se înregistrează și convulsii, episoade repetate de infecții foarte severe (septicemie, meningită, pneumonie, peritonită), anomalii de coagulare (scurtarea parțială a timpului de tromboplastină, evenimente trombotice), reflux gastro-esofagian și tulburări de deglutiție.

Complicațiile maladiei includ: retardul dezvoltării fizice, ascita, infecțiile bacteriene grave, pilorostenoză și complicațiile trombotice. Jumătate din pacienți decedază în primele 6 luni de viață, iar ceilalți – până la 4 ani. Cea mai frecventă cauză a decesului este infecția.

### **Examene de laborator și instrumentale**

Proteinuria, în debut – selectivă, devine neselectivă în continuare. În ser se depistează hipoalbuminemie și hiperlipidemie, creatinina este în limitele normale sau moderat sporită. Ecografia renală evidențiază mărirea în dimensiuni a rinichilor, cu ecogenitate crescută a cortexului renal, și micșorarea diferențierii între cortex și medulă, cu vizualizarea nesatisfăcătoare a piramelor. Dilatarea tubulară poate fi greșit interpretată ca polichistoză renală autozomal-recesivă.

Diagnosticul prenatal se efectuează prin determinarea  $\alpha$ -fetoproteinei în lichidul amniotic. Nivelul  $\alpha$ -proteinei atinge valori de 250,000–500,000  $\mu\text{g/L}$ . O altă metodă de diagnostic prenatal al sindromului nefrotic congenital de tip finlandez este determinarea mutației genei NPHS1 în biopsatul corionului.

### **Tratament**

Sugarii cu forme severe ale SNC de obicei sunt la alimentație bogată în energie (130 kcal/kg/zi) și proteine (3-4 g/kg/zi). Cantitatea pierderilor de proteine în urină este crucială pentru deciziile terapeutice în cazul sugarilor cu SN congenital. Constant, proteinuria duce inevitabil la instalarea edemului. În formele severe de SN congenital s-au recomandat infuzii de albumină, pentru reducerea edemului, creșterea producției de urină și îmbunătățirea nutriției. Această strategie necesită o funcție renală suficientă; în caz contrar, poate apărea supraîncărcarea fluidă cu consecințe potențial severe, cum ar fi insuficiența cardiacă sau edemul pulmonar. Pe de altă parte, managementul pacienților cu proteinurie moderată (2 până la 5 g/l) presupune o tactică fără albumină parenterală.

Infuziile zilnice de albumină sunt necesare în SN sever și se pot administra până la trei perfuzii pe zi. În mod normal, albumină de 20% -25%, infuzată în perfuzie (3 până la 4 g/kg/zi). Evoluția patologiei duce, de asemenea, la o pierdere progresivă a globulinei care leagă tiroxina, cu o creștere

consecventă a TSH, care necesită terapie hormonală substitutivă cu tiroxina (la doza inițială de 6,25-12,5 μg/kg).

La sugarii cu SNC primar pentru reducerea excreției de proteine se utilizează IECA și indometacina. Blocarea axei renină-angiotensină nu numai că reduce presiunea de perfuzie glomerulară, dar și exercită protecție asupra podocitelor.

În cazul copiilor cu proteinurie severă persistentă, se recomandă nefrectomia bilaterală timpurie, ulterior acești copii sunt supuși ședințelor de dializă și propuși unui transplant renal. Se va efectua profilaxia trombozelor, complicațiilor infecțioase. Nu se recomandă corticoterapia sau terapia imunosupresivă, singura opțiune terapeutică fiind transplantul renal.

## LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ

**Definiție.** Leziunea renală acută (LRA) este definită funcțional drept o scădere rapidă a ratei de filtrare glomerulară, ceea ce duce la acumularea produșilor de creatinină și metaboliților azotați în sânge, prin incapacitatea rinichilor de a regla homeostazia fluidelor și electroliților.

### Epidemiologie

Rata incidenței LRA la copiii spitalizați în unitățile de terapie intensivă constituie 8-89%.

Studiul *Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology* (AWARE) este un studiu prospectiv, multicentric, observațional, efectuat pe un lot de 4683 de bolnavi critici, internați în secții de terapie intensivă

din 32 de spitale din Asia, Australia, Europa și America de Nord.

Conform studiului AWARE, incidența LRA a constituit 26,9%, iar incidența LRA severe (KDIGO stadiul 2 sau 3) a fost de 11,6%.

Incidența LRA indusă medicamentos constituie 25% din cazuri. Conform studiului NINJA, scăderea cu 38% a expunerii la medicamente nefrotice a redus rata LRA cu 64%.

Sepsisul, mai ales șocul septic, reprezintă una dintre principalele cauze ale LRA. Prevalența LRA determinată de stările septice constituie 9-40% din cazuri, cu o rată înaltă a mortalității – până la 70%.

### Clasificare

#### Clasificarea etiopatogenică a LRA:

- LRA prerenală (LRA funcțională, oligoanurie prerenală);
- LRA renală (LRA intrinsecă, organică, parenchimotoasă);
- LRA postrenală (mecanică, obstructivă).

#### Clasificarea evolutivă a LRA:

- stadiul de debut;
- stadiul de oligoanurie;
- stadiul de restabilire a diurezei;
- stadiul de recuperare.

#### Clasificarea în funcție de gradul de păstrare a diurezei:

- LRA nonoligurică;
- LRA oligurică.

**Tabelul 20. Clasificarea LRA conform ghidului KDIGO, 2012.**

<b>Stadiul 1</b>	Creșterea nivelului creatininei serice (SCr) de 1,5-1,9 ori față de valorile inițiale sau creșterea nivelului SCr $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 26,5$ μmol/L)	Debitul urinar $< 0,5$ ml/kg/oră în decurs de 6-12 ore
<b>Stadiul 2</b>	Creșterea nivelului SCr de 2,0-2,9 ori față de valorile inițiale	Debitul urinar $< 0,5$ ml/kg/oră în decurs de $\geq 12$ ore
<b>Stadiul 3</b>	Creșterea nivelului SCr de 3,0 ori față de valorile inițiale sau creșterea nivelului SCr până la 4,0 mg/dl (353,6 μmol/l), sau inițierea tratamentului de substituție renală la pacienții $< 18$ ani, scăderea RFG până la 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Debitul urinar $< 0,3$ ml/kg/h în decurs de $\geq 24$ ore sau anurie $\geq 12$ ore

### Etiologia

#### Etiologia LRA la nou-născuți

##### 1. Cauze prerenale:

a) micșorarea volumului real intravascular (șoc):

- hemoragie perinatală;
- deshidratare;
- sepsis, traumatism al țesuturilor;

- pierderi gastrointestinale;
- hipoalbuminemie;
- b) micșorarea volumului efectiv intravascular:
  - – insuficiență cardiacă congestivă, pericardite, tamponada cordului.

##### 2. Cauze renale:

a) necroză tubulară acută:

- necroză tubulară hipoxică/ischemică;
- medicamente nefrotoxice:
- aminoglicozide;
- substanțe de contrast intravenoase;
- indometacină;
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (cap-topril, enalapril);
- amfotericină B;
- acyclovir;
- ceftazidim;
- meticilină;
- diuretice de ansă (furosemid, tiazide);
- b) *nefrită tubulo-interstițială acută*;
- c) *leziuni vasculare*:
- tromboza arterei/vene renale;
- necroză corticală;
- d) *unele infecții*:
- sepsis;
- pielonefrită;
- infecție specifică (toxoplasmă, candida);
- e) *anomalii renale congenitale*:
- boala rinichiului polichistic;
- agenezia renală;
- displazia renală.

### 3. Cauze postrenale:

#### a) anomalii congenitale:

- valve ale uretrei posterioare;
- obstrucție a joncțiunii vezicale ureterale;
- obstrucție a joncțiunii uretero-pelvine;
- reflux vezico-ureteral sever;
- sindromul prune-Belly;
- b) *cauze dobândite*:
- traumatisme;
- leziuni oncologice (tumora Wilms);
- nefrolitiază obstructivă;
- disfuncție neurogenă a vezicii urinare.

### Etiologia LRA la copiii de vârstă fragedă și la școlari

#### • **Glomerulonefritele:**

- glomerulonefrita acută postinfecțioasă;
- nefrita Henoch-Schönlein;
- lupus eritematos sistemic;
- sindromul Goodpasture;
- altele.

#### • **Nefritele interstițiale:**

- pielonefrita acută;
- nefritele medicamentoase (meticilină, diuretice etc.);
- nefritele postvirale;
- nefritele idiopatice.

#### • **Necroza tubulară acută:**

- ischemia, hipovolemia, hipotensiunea;
- septicemia;
- nefrotoxinele.
- **Afecțiunile vasculare:**
- sindromul hemolitic-uremic;
- necroza corticală;
- tromboza venoasă renală;
- coagularea intravasculară diseminată (CID).
- **Cristaluria:**
- acid uric;
- sulfanilamide;
- acid oxalic.

#### • **Alte etiologii (rare)**

#### **Patogenie**

Mecanismele LRA nu sunt complet elucidate.

În apariția oligoanuriei sunt implicate mai multe mecanisme:

1. Retrodifuziunea filtratului glomerular este cauzată de necroza tubulară acută, care duce la alterarea permeabilității pereților tubulari și chiar la pierderea unor porțiuni extinse de tubul prin ruperea/distrugerea pereților tubulari. Astfel, filtratul glomerular difuzează pasiv către interstițiul renal și capilarele renale.

2. Obstrucția tubulară intrinsecă este cauzată de descuarea celulelor epiteliale tubulare, edemul și congestia pereților tubulari și de precipitarea intratubulară a proteinelor, cristalelor, cilindrilor. Obstrucția tubulară extrinsecă este determinată de congestia și edemul interstițiului renal, care comprimă din exterior tubulii.

3. Scăderea filtrării glomerulare poate fi cauzată de scăderea presiunii hidrostatice intraglomerulare, drept consecință a scăderii fluxului sangvin renal – ischemiei corticale (constricția arteriolei aferente și/sau dilatarea arteriolei eferente). Ischemia corticală, la rândul său, este provocată de implicarea unor mecanisme, cum ar fi: activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care, actualmente, este foarte controversată, activarea sistemului nervos simpatic cu eliberarea de catecolamine, care și ele vor determina secreția de renină. La pacienții cu stări septice, sindrom de coagulare intravasculară diseminată are loc formarea trombilor intraglomerulari și intravasculari, care adițional perturbă hemodinamica corticală.

Totodată, în LRA este prezentă alterarea permeabilității membranei bazale glomerulare, cu scăderea ultrafiltrării. Diminuarea până la stoparea filtrării glomerulare ar putea avea loc în cazul lezării și/sau contractării celulelor mezangiale și scăderii suprafeței disponibile de filtrare.

Intervenția unor mediatorii ca PGE2 (dilată vasele renale, inhibă consumul de O<sub>2</sub> de către celulele tubulare), oxidul nitric și urodilatatinul (vasodilatație medulară și feedback



tubulo-glomerular) are tendința să reducă semnificativ efectele hipoxiei.

Poliuria este determinată de următoarele mecanisme:

- diureza osmotică, cu eliminarea sodiului acumulat prin retrodifuziunea filtratului glomerular, care secundar va atrage și apa;

- eliminarea apei reținute pe parcursul fazei oligoanurice;
- tulburările electrolitice tubulare, cu scăderea concentrației potasiului intracelular și nereceptivitatea tranzitorie a tubilor la acțiunea hormonului anti-diuretic.

Există mai multe ipoteze, care tind să explice fiziopatologia leziunilor tubulare și implicarea unor factori ce induc și întrețin reducerea filtrării glomerulare.

#### **LRA prerenală**

Această formă a LRA, numită și azotemie prerenală, se caracterizează prin perfuzie renală inadecvată și scăderea RFG din cauza diminuării volumului arterial circulant. Cauzele AKI prerenale includ deshidratarea, sepsisul, hemoragia, hipoalbuminemia severă și insuficiența cardiacă. În cazul în care cauza ce a determinat hipoperfuzia este înlăturată prompt, funcția renală revine la normal.

#### **LRA renală**

LRA intrinsecă este determinată de mai multe mecanisme: vasoconstricția renală, contracția celulelor mezangiale, obstrucția tubulară, creșterea permeabilității și presiunii hidrostatice tubulare, care duc la retrodifuziunea filtratului glomerular.

Vasoconstricția renală, care se instalează în faza inițială, duce la scăderea fluxului renal sangvin cu aproximativ 50%. În mare parte, suferă de hipoperfuzie regiunea medulară externă, în care sunt localizate porțiunea terminală a tubului proximal și ramura ascendentă a ansei Henle, regiuni cu necesitate sporită de oxigen. Hipoxia este agravată de congestia postischemică, ceea ce duce la prelungirea injuriei și moarte celulară necrotică în aceste segmente. Astfel, crește permeabilitatea tubilor renali cu retrodifuziunea filtratului glomerular, iar celulele moarte se descuamează, provocând obstrucția tubilor.

În condițiile de ischemie a țesutului renal, cu lezarea celulelor endoteliale, are loc un dezechilibru între substanțele vasoactive, cu eliberarea sporită de endotelină (cu rol vasoconstrictor) și scăderea producției de oxid nitric derivat din endotelium și prostaglandinele vasoactive. Vasoconstricția renală persistentă și/sau o reducere a tensiunii arteriale sistolice vor avea ca rezultat scăderea filtrării glomerulare. La scăderea filtrării glomerulare contribuie și reducerea suprafeței disponibile de filtrare, probabil datorită contracției celulelor mezangiale și, respectiv, reducerea coeficientului de ultrafiltrare.

Reducerea ultrafiltrării este cauzată atât de obstrucția fluxului urinar în sistemul colector, cât și de prezența unei obstrucții intratubulare. Obstrucția prelungită și retrodifuziunea filtratului glomerular vor accentua vasoconstricția renală, îndeosebi constricția arteriolei aferente, datorită acțiunii ionilor de Na asupra maculei densa din aparatul juxtaglomerular.

Astfel, pe lângă injuria ischemică, se asociază și cea toxică (prin retrodifuziunea filtratului glomerular, mai accentuată în caz de LRA cauzată de nefrotoxice).

Fiziopatologia leziunilor tubulare este complexă și, în prezent, nu este complet elucidată. În mare parte, leziunile se produc datorită hipoxiei, care, la rândul său, duce la degradarea rapidă a ATP în AMP și hipoxantină. Acești metaboliți sunt foarte solubili și difuzează ușor din celule. În cazul reperfuziei, lipsa acestor metaboliți va face imposibilă restabilirea rezervelor de ATP.

#### **LRA postrenală**

Această entitate include o varietate de tulburări caracterizate prin obstrucția tractului urinar. La nou-născuți și sugari, condiții congenitale, cum ar fi valvele uretrale posterioare și obstrucția bilaterală a joncțiunii ureteropelvice, reprezintă ponderea majoră a cazurilor de LRA postrenală. Alte afecțiuni, cum ar fi urolitiaza, tumorile (intraabdominale sau în interiorul tractului urinar), cistita hemoragică și vezica neurogenă, pot provoca LRA la copiii mai mari și la adolescenți. Înlăturarea obstrucției duce de obicei la recuperarea funcției renale.

#### **Semne și simptome**

Leziunea renală acută are 4 stadii evolutive.

I. **Stadiul de debut** – durează 6-24 de ore. Tabloul clinic este dominat de manifestările maladiei de bază, care a generat instalarea LRA și a redus diureza. Este prezentă simptomatologia șocului, caracteristică prin diminuarea filtrației glomerulare, din cauza insuficienței vasculare renale. Scade diureza, dar funcția de concentrare a urinei rămâne în limitele normale sau (< 1014-1015).

II. **Stadiul oligoanuric** durează până la 3 săptămâni. În tabloul clinic predomină afectarea tuturor organelor și sistemelor: oligoanurie, edeme, majorarea masei corporale, dereglarea metabolismului hidro-electrolitic și hiperhidremie.

*Sindromul uremic*, apărut în stadiul oligoanuric, cuprinde mai multe tulburări:

- *hiperazotemia*: miros de amoniac din cavitatea bucală, prurit, dereglarea somnului, anorexie;
- *hidro-electrolitice și acido-bazice*: hiperkaliemie, hiponatremie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, acidoză metabolică;
- *cardiovasculare*: aritmii, tahicardie, majorarea limitelor cordului, hiper- sau hipotensiune, insuficiență cardiacă congestivă, edeme periferice, pericardită uremică;

- *respiratorii*: respirația Kussmaul, polipnee, edem pulmonar acut, plămân uremic, raluri în plămâni, edem interstital în plămâni;
- *digestive*: uscăciune în gură, grețuri, vome, sughiț, diaree sau constipație, meteorism, hemoragii digestive, anorexie, hepatomegalie, icter, dureri abdominale;
- *renale*: dureri în regiunea lombară, edeme, proteinurie, hematurie;
- *neuropsihice*: letargie, oboseală, agitație, spasme musculare, alterarea conștienței până la comă uremică, edem cerebral, acidoză, crize convulsive și tetaniforme;
- *hematologice*: hemoliză uremică, leucocitoză, trombocitopenie, sindroame hemoragice, anemie (datorită micșorării duratei de viață a eritrocitelor), inhibarea hematopoiezei, prin scăderea sintezei de eritropoietină;
- *imune*: imunodepresie;
- *cutanate*: erupții, echimoze, purpuri, infecții.

III. **Stadiul de restabilire a diurezei** durează de la 3-5 zile până la 2-3 săptămâni, cu restabilirea treptată a diurezei. La începutul fazei se atestă poliurie (în decursul a 24 de ore se elimină până la 3-5 litri de urină), hipoizostenurie, hiperazotemie, cilindriurie. Ulterior, are loc restabilirea diurezei; dispar simptomele de hiperhidratare, azotemia, hipercalcemia, acidoza; se normalizează tensiunea arterială.

IV. **Stadiul de recuperare** se instalează treptat, prin normalizarea indicilor de laborator, dispariția datelor clinice caracteristice LRA, restabilirea funcției rinichilor, dispariția anemiei și normalizarea tensiunii arteriale.

N.B. Restabilirea completă a funcției renale are loc după 4-6 luni, iar faza de convalescență constituie 6-24 de luni.

#### Exame de laborator și instrumentale

- Electroliții serici, ureea, creatinina, RFG, calciul, fosforul, magneziul, acidul uric.
- Sumarul urinei și microscopia.
- Electroliții urinari (sodiul, potasiul, clorul), creatinina și azotul din uree (dacă pacientul administrează un diuretic de ansă).
  - Urocultura (dacă pacientul are semne/simptome de infecție a tractului urinar).
  - Ecografia renală și a vezicii urinare.
  - Creatininfosfokinaza (dacă este suspectată rabdomioliza).
  - Investigații imunologice: ANA, ANCA, ac anti-MBG (dacă pacientul are istoric, semne și simptome de glomerulonefrită), C3, C4 etc.
  - Anticorpii ADAMTS-13 (în cazul suspectării purpuri trombotice trombopenice).

- Scaunul pentru bacteria *E. coli* enteropatogenă (dacă e suspectat sindromul hemolítico-uremic la copiii cu diaree sangvinolentă).

- Tomografia computerizată abdominală sau ecografia abdominală (dacă e suspectată trauma sau masa abdominală).

- Scanarea tomografiei computerizate spirale (în caz de nefrolitiază).

- Urina timp de 24 h pentru calciu, oxalat, citrat, cistină, acid uric (la pacienții cu nefrolitiază confirmată).

- ECG.

- PBR, dacă este suspectată glomerulonefrita rapid progresivă sau dacă LRA este de cauză incertă în stabilirea creșterii nivelului creatininei serice.

#### Tratamentul

##### Regimul și alimentația

Regimul igienico-dietetic este o componentă de bază a tratamentului, care are ca scop menținerea echilibrului energetic al bolnavului, fără creșterea încărcării organismului cu proteine, fosfați sau K. Nutriția adecvată previne catabolismul, corectează modificările metabolice și contribuie la vindecare.

La copiii cu LRA, cerințele fiziologice de macronutrienți depind de vârstă, astfel reflectând dinamica dezvoltării creșterii și metabolismului. În ceea ce privește furnizarea de calorii, copiii bolnavi critic ar trebui să primească 100-130% din necesitățile fiziologice de energie, care pot fi estimate cu precizie și acceptate prin ecuația Caldwell-Kennedy:

$$[\text{kcal/kg/zi}] = 22 + 31,05 \times [\text{kg}] + 1,16 \times \text{vârsta} [\text{ani}].$$

Necesarul de lichide se estimează ca fiind suma dintre pierderile insensibile (400 ml/m<sup>2</sup>/zi-30 ml/kg/zi), diureză și alte pierderi (scaun, vărsături).

#### Managementul de urgență

##### 1. LRA de cauză prerenală:

*Hipovolemia*: înlocuirea rapidă a volumului de lichide pierdute (sol. NaCl 0,9%, în doză 20 ml/kg, i/v. și repetat în caz de necesitate), cu reluarea diurezei în următoarele 2 ore (confirmă etiologia prerenală). Nereluarea diurezei impune reevaluarea cazului și luarea în discuție a diureticelor.

##### 2. LRA de cauză renală:

*Diureticele* au un rol controversat în prevenirea anuriei și un rol practic nul în anuria stabilită. La copilul cu oligurie, furosemidul crește adesea producția de urină (prin modificarea funcției tubulare), ceea ce este benefic (scade hipokaliemia și supraîncărcarea de volum), dar nu înseamnă ameliorarea funcției renale, nici modificarea istoricului natural al bolii care a generat LRA.

Conform datelor recente, nu este indicată utilizarea diureticelor în tratamentul LRA, cu excepția gestionării supraîncărcării de volum.

Dopamina este folosită în mod obișnuit pentru protecția renală la bolnavul critic. Cu toate acestea, mai multe studii, inclusiv studiile randomizate, dublu-orb, placebo-controlat, au demonstrat ineficacitatea dopaminei.

Administrarea dozelor mici de dopamină (1-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .) persoanelor sănătoase determină vasodilatație renală, creșterea concentrației de Na și RFG. Din cauza acestor efecte, dopamina este administrată în calitate de profilaxie în LRA, asociată cu preparate de radiocontrast, tratamentul anevrismelor aortice, în transplantul de ficat ortotopic, nefrectomia unilaterală, transplantul renal și chimioterapia cu interferon.

Nu se recomandă utilizarea dozelor mici de dopamină în prevenirea sau tratamentul LRA.

LRA apare la 60% dintre nou-născuții care suferă de asfixie perinatală. Se recomandă să se administreze o singură doză de teofilină (0,5-1 mg/kg) nou-născuților cu asfixie perinatală severă, care sunt expuși unui risc înalt de LRA.

**Hiperkaliemia** (>6 mmol/l) se poate dezvolta rapid în evoluția LRA, generând aritmii severe sau chiar moartea. Se va efectua ECG pentru monitorizarea semnelor de toxicitate: unde T înalte și ascuțite, interval PR prelungit, aplatizarea undelor P, lărgirea complexului QRS.

În LRA se iau măsuri de diminuare a hiperkaliemiei: interzicerea alimentelor, lichidelor și medicamentelor care conțin potasiu; toate soluțiile administrate parenteral trebuie să conțină glucoză concentrată (ea scade rata acumulării potasiului).

Hiperkaliemia persistentă impune dializa peritoneală sau hemodializa.

**Hiponatremia** de diluție implică riscul (la valori serice >120 mmol/l) de edem cerebral acut și hemoragie cerebrală. În LRA fără deshidratare este esențială restricția de apă. Când nivelul Na în plasmă scade sub 120 mmol/l, valoarea acestuia trebuie ridicată în jur de 125 mmol/l cu soluție salină hipertona (3%) după formula:

$$\text{doza de Na (mmol/l)} = (125 - \text{Na seric}) \times G (\text{kg}) \times 0,6.$$

Soluția hipertona de NaCl implică riscuri: expansiune de volum, HTA, insuficiență cardiacă. Toate acestea impun inițierea dializei.

**Hipernatremia** este o dereglare electrolitică rar întâlnită, care poate cauza retenție de sodiu/depleție de apă. Astfel, aprecierea statusului hidric este obligatorie. În cazul retenției de apă și sare se va administra furasemid – 4 mg/kg, i/v;

înlocuirea pierderilor insensibile se va face cu soluție salină 0,45%, iar în caz de hipernatremie severă se va iniția dializa.

**Hiperfosfatemia** necesită tratament în cazul în care nivelul fosforului >1,7 mmol/l (>2 mmol/l la nou-născuți). Astfel, pacientul va primi o dietă cu restricție de Na și chelatori de fosfor (administrați *per os*) – carbonat de calciu.

**Hipocalcemia** reprezintă o situație de risc vital – pacientul poate intra în stop cardiac. De aceea, în caz de hipocalcemie severă, monitorizarea cardiacă este obligatorie. Valoarea calciului corectat va fi calculată după formula:

$$\text{Ca corectat} = \text{calciu plasmatic total} + (36 - \text{albumină plasmatică}) \times 40.$$

Astfel, dacă valoarea Ca corectat < 1,9 mmol/l sau dacă este necesară terapia cu bicarbonat, se va administra soluție Ca gluconat 10% în doză de 0,1 mg/kg (0,5 ml/kg), în PEV, timp de 30 de minute – 1 oră.

**Acidoza moderată** este o situație frecvent întâlnită în cazul LRA. Dacă valoarea bicarbonatului ( $\text{HCO}_3$ ) scade sub 18 mmo/l, se va iniția corectarea cu bicarbonat de sodiu. Necesarul va fi calculat după formula:

$$\text{NaHCO}_3 = (18 - \text{HCO}_3 \text{ actual} \times 0,5 \times G (\text{kg})).$$

Doza de bicarbonat, administrată *per os*, constituie 1-2 mmol/kg/zi pentru sugar și 70 mmol/m<sup>2</sup>/zi pentru copilul mare. Nivelul ionilor de calciu trebuie măsurat și corectat înainte de tratament, pentru că la următoarea corectare a acidozei el scade.

**Hipertensiunea arterială** impune o strictă restricție a aportului de apă și sodiu. Dacă HTA este severă sau există semne de encefalopatie, se recomandă blocante ale canalelor de calciu. Dacă dializa este adecvată și HTA persistă, se recomandă blocanți ai canalelor de calciu (amlodipine) sau  $\beta$ -blocante cardioselective (metoprolol).

**Anemia**, de obicei, este neînsemnată sau moderată (hemoglobina – 90-100 g/l) și nu necesită transfuzii (cu excepția hemodializei sau hemoragiei). Transfuziile vor fi indicate la copiii cu LRA îndelungată, la care hemoglobina scade sub 70 g/l (riscurile transfuziilor la copilul cu hipervolemie: HTA, insuficiență cardiacă, edem pulmonar).

Nu este recomandată administrarea aminoglicozidelor în tratamentul LRA, deoarece ele sunt nefrotice.

Indicațiile pentru hemodializă în LRA:

- creatinină > 40 mmol/l (30 mmol/l la nou-născut și la copilul sub 2 ani);
- hiperpotasemie >6,5 mmol/l;
- supraîncărcare lichidiană cu edem pulmonar acut rezistent la furasemidă;
- hipo- și hipernatremie severă sau acidoză;
- insuficiență multiorganică.

## BOALA RENALĂ CRONICĂ

**Definiție.** Boala renală cronică (BRC) reprezintă un sindrom clinico-biologic nespecific, cu lezarea progresivă și definitivă a nefronilor, pierderea ireversibilă a funcției renale de menținere a homeostaziei. BRC se determină prin următoarele criterii:

1. Afectarea renală pe o durată  $\geq 3$  luni, caracterizată prin dereglări structurale și funcționale cu/fără micșorarea RFG.
2. RFG  $< 60$  ml/min./1,73m<sup>2</sup> pe parcursul a mai mult de 3 luni, cu sau fără alte semne de afectare renală.

### Epidemiologie

În Europa, incidența BRC la copii este de aproximativ 11-12 cazuri la 1 milion, în funcție de vârstă pentru stadiile

3-5, în timp ce prevalența constituie 55-60 cazuri la 1 milion de copii. Incidența și prevalența BRC sunt mai mari la băieți decât la fete datorită frecvenței mai mari a anomaliilor congenitale ale rinichiului și tractului urinar (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract* (CAKUT) la băieți. Incidența medie a terapiei de substituție renală la copiii mai mici de 20 de ani constituie 9 cazuri la 1 milion.

În populația pediatrică prevalența BRC este de 18 cazuri la 1 mln. de copii. Incidența și prevalența BRC sunt mai mari la băieți decât la fete ca urmare a frecvenței mai mari a anomaliilor congenitale ale rinichiului și tractului urinar (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract* (CAKUT) la băieți.

### Clasificare

**Tabelul 21. Clasificarea BRC conform National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF- K/DOQI).**

Stadiile	Descrierea	RFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )
<b>I</b>	Afectare renală cu RFG normală	$\geq 90$
<b>II</b>	Afectare renală cu RFG ușor scăzut	60 – 89
<b>III</b>	Scădere moderată a RFG	30 – 59
<b>IV</b>	Scădere severă a RFG	15 – 29
<b>V</b>	Insuficiență renală terminală	$< 15$

### Etiologie

La copii BRC poate fi rezultatul unor anomalii congenitale, dobândite, al unor maladii metabolice ș.a. Cauzele

bolilor renale la copii sunt în general subdivizate ca fiind de origine nonglomerulară sau glomerulară (tabelul 22).

**Tabelul 22. Cauzele bolilor renale la copii.**

Cauze nonglomerulare	Cauze glomerulare
Malformații congenitale precum aplazia, hipoplazia, displazia renală Cistinoza Uropatii obstructive (Valve de uretră posterioară, vezica urinară neurogenă) Oxaloză Boala polichistică renală autozomal- dominantă/recisivă Pielonefrită/ nefrită interstițială Sindromul Eagle-Barrett Tumora Wilms	Glomerulonefrită cronică, inclusiv GSFS Sindromul nefrotic congenital Sindromul hemolitic-uremic Nefropatia membranoasă Glomerulonefrita membrano-proliferativă Sindromul Alport Nefrita Henoch-Schönlein

La copiii cu vârsta mai mică de 5 ani, cel mai frecvent, BRC este rezultatul anomaliilor congenitale ale tractului

urinar (de exemplu, hipoplazia/displazia renală sau uropatia obstructivă) și adesea diagnosticul survine la evaluarea

ultrasonografică prenatală. În rândul copiilor mai mari de 5 ani, drept cauză predomină glomerulonefrita.

#### Patogenie

În contrast cu capacitatea rinichiului de a-și recâștiga funcția în urma leziunilor renale acute, leziunea renală susținută este deseori ireversibilă, conducând la distrucție progresivă a masei nefronilor.

Astfel, procesul lezional cronic determină excluderea funcțională a unor nefroni, acest eveniment conduce spre hipertrofie. Reducerea masei renale cauzează hipertrofia structurală și funcțională a nefronilor rămași. Această hipertrofie „compensatoare” este adaptată hiperfiltrării mediate de creșterea presiunii și debitului în capilarele glomerulare. Hiperfuncția și hiperperfuzia compensatorie a nefronilor rezanți contribuie la menținerea o bună perioadă de timp a unei filtrații glomerulare normale, dar cu prețul unei „hipertensiuni” la nivelul nefronilor funcționali, care va constitui stimulul pentru declanșarea procesului de scleroză glomerulară.

Creșterea angiotensinei II este responsabilă de:

- hipertensiunea și hiperfiltrarea glomerulară, cauzate de vasoconstricția arteriolei eferente;
- apariția hipertensiunii sistemice;
- creșterea permeabilității glomerulare datorită presiunii intraglomerulare crescute, contribuind la apariția proteinuriei;
- activarea celulelor inflamatorii și factorilor de creștere, care contribuie la apariția fibrozei tubulointerstițiale.

Hiperfuncția presupune creșterea filtrării, reabsorbției și secreției și poate menține o rată constantă a excreției în ciuda declinului RFG. Hiperfiltrarea maladaptativă contribuie la apariția sclerozei și la distrugerea progresivă a nefronilor rezanți. Astfel filtrarea glomerulară de proteine determină:

- acumularea lor în aria mezangială și subendotelială cu eliberarea de mediatori proinflamatori și transformarea celulelor epiteliale în fibroblaști;
- sinteza crescută de colagen;
- glomeruloscleroză (proces autointreținut responsabil de distrugerea nefronilor rezanți (chiar după înlăturarea cauzei declanșante));
- proteinurie → crește reabsorbția tubulară de proteine → acumulare în spațiul interstițial → inflamație (activarea complementului, activarea macrofagelor), fibroză tubulară progresivă.

Indiferent de cauză, impactul final al reducerii severe a masei nefronilor constă într-o alterare a funcției fiecărui organ și sistem din corp.

Alterarea funcțiilor excretorii ale rinichiului se traduce prin:

- Alterarea capacității de concentrare și diluare a urinei.
- Tulburările echilibrului hidroelectrolitic.
- Tulburările echilibrului acido-bazic.
- Retenția azotată și a toxinelor uremice.
- Tulburări endocrine și metabolice.

#### Semne și simptome

Sub aspect clinic prezentarea BRC este variată și depinde de etiologia și stadiul acesteia. Debutul BRC este insidios, semnele de boală acută pot apărea, însă în contextul unei infecții intercurrente sau al unui sindrom de deshidratare acută. Poliuria, polidipsia, enurezisul, eșecul creșterii, HTA, anemia cronică, vărsăturile neexplicate recidivante, lipsa performanțelor școlare sunt semne clinice ale BRC la copil. Recunoașterea precoce a BRC este crucială și, prin urmare, ar trebui să aibă un indice înalt de suspiciune clinică, în special în următoarele situații (tabelul 23).

**Tabelul 23. Manifestările clinice în BRC.**

Manifestări clinice	Mecanisme
Retard al creșterii	Aport caloric inadecvat Acidoza metabolică Rezistența la hormonul de creștere Osteodistrofie renală Anemie Depleție cronică de volum
Anemie	Scăderea producției de eritropoietină Reducerea duratei de viață a eritrocitelor Deficit de fier
Osteodistrofie renală	Producție insuficientă de vitamina D activă: 1,25- (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> Hiperfosfatemie Hipocalcemie Hiperparatiroidism secundar

<b>Hipertensiune arterială</b>	Supraîncărcare cu lichide Hiperreninism (creșterea producției de renină)
<b>Hiperlipidemie</b>	Scăderea activității lipoprotein-lipazei plasmatice
<b>Manifestări cardiovasculare</b> Cardiomiopatie  Pericardită Aritmie	Retenția produșilor azotați Hipertensiune arterială  Supraîncărcarea cu lichide Calcificarea vasculară (metabolism fosfo-calcic anormal) Tulburări electrolitice
<b>Manifestări neurologice</b> Cefalee Convulsii Neuropatia periferică	Retenția produșilor azotați Convulsii
<b>Tendința de sângerare</b>	Funcția trombocitelor anormală
<b>Hiperkaliemie</b>	Scăderea RFG Acidoza metabolică Hipoaldosteronism hiporeninemic
<b>Hiponatremie</b>	Diluție, diureză osmotică, disfuncție tubulară
<b>Hiperventilare</b>	Scăderea RFG Creșterea producției amoniacului Reducerea reabsorbției bicarbonatului
<b>Funcția de concentrație renală dereglată</b>	Disfuncția tubulară

### Examine de laborator și instrumentale

Într-un context anamnesthic și clinic sugestiv se recomandă următoarea „strategie” în diagnosticul BRC: istoricul familial, evenimente antenatale, la naștere, copilărie, examenul obiectiv, măsurarea tensiunii arteriale, evaluarea parametrilor creșterii, considerarea unei boli renale în diagnosticul diferențial al „semnelor de alarmă” menționate anterior.

#### Istoricul

##### 1. Istoricul familiei:

- Consangvinitate;
- Avorturi spontane;
- Boli renale.

##### 2. Evenimente antenatale:

- Hidronefroza – de exclus obstrucția;
- Oligohidramnios – secundară disfuncției / obstrucției renale;
- Polihidramnios – secundară poliuriei;

- Placenta mare – de exclus sindromul nefrotic congenital (tip finlandez).

##### 3. La naștere:

- Restricția dezvoltării intrauterine;
- Detresă respiratorie – asociată cu hipoplazie pulmonară;
- Asfixie perinatală.

##### 4. Copilărie:

- Fatigabilitate ușoară;
- Retard al creșterii;
- Poliurie / polidipsie;
- Edeme;
- Febră recurentă – sugerând infecții ale tractului urinar;
- Convulsii recurente – secundare hipocalcemiei, hipertensiunii arteriale și uremiei;
- Anemia refractară;
- Vome recurente – asociate cu acidoza metabolică și uremie;

- Deformări osoase;
- Flux urinar redus;
- Incontinență urinară.

**Examenul fizic****La naștere:**

- Arteră ombilicală unică;
- Vezică urinară palpabilă;
- Defecte spinale;
- Organe genitale ambigue;
- Caracteristici dismorfice.

**Generale:**

- Hipostatură;
- Malnutriție și obezitate;
- Paloare;
- Edeme;
- Hipertensiune;
- Rahitism / deformări osoase;
- Defecte spinale;
- Defecte ale organelor genitale externe.

**Sistemice:**

- Plămâni: tahipnee și edem pulmonar;
- Cord: cardiomegalie;
- Abdomen: hepatomegalie, ascită și masă abdominală;
- Creier: modificări senzoriale și deficiențe neurologice.

**Afectarea organelor-țintă:****Ochi:**

- Retinopatie hipertensivă;
- Cristale de cistină;
- Corioretinită (infecții congenitale cauzate de sindromul nefrotic);
- Aniridia (sindromul Denys-Drash);
- Atrofia optică;
- Retinita pigmentoasă (nefronofitizis).

**Ureche:**

- Surditate neuro-senzorială (sindromul Alport, acidoza tubulară renală);

**Dentiție:**

- Defecte ale dentinei / smalțului (rahitismul hipofosfatic);

**Piele:**

- „Chiciură uremică”

**Indice înalt de suspiciune pentru BRC**

- Examen imagistic anormal al rinichilor;
- Anemie inexplicabilă;
- Eșecul de creștere, care nu se explică prin subnutriție sau tulburări gastrointestinale;
- Deformări osoase;
- Infecție urinară recidivantă;
- Poliurie;

- Boala sistemică cu afectare renală precizată;
- Hipertensiune;
- Proteinurie persistentă și analiză anormală a urinei;
- Antecedente familiale pozitive pentru boli renale;
- Expunerea la medicamente nefrotice.

**Criteriile biologice:****Evaluarea funcției renale:**

• *Măsurători în serie ale creatininei:* Este importantă evaluarea nivelului creatininei serice. Valori anormale ale acesteia, care persistă mai mult de 3 luni, confirmă BRC.

• *Clearance-ul creatininei:* Conform KDOQI, măsurarea clearance-ului creatininei în baza urinei nicturale nu îmbunătățește estimarea RFG, comparativ cu ecuații predictive ca formula Schwartz, dar poate furniza informații utile în cazul sugarilor și copiilor malnutriți.

**Proteinurie:**

• Proteinuria persistentă este un marker al bolii renale în evoluție. Reducerea proteinuriei poate încetini progresia BRC. Detectarea precoce și intervenția timpurie sunt importante.

• Screening pentru microalbuminurie: în unele tipuri specifice de BRC (nefropatie diabetică, hipertensiune arterială) este necesară evaluarea microalbuminuriei ca marker precoce al hiperfiltrării.

**Examenul sumar de urină:**

- urine hidrurice;
- densitate și osmolaritate scăzute;
- proteinurie;
- produși azotați cu nivel scăzut;
- electroliți variabili.

**Sedimentul urinar patologic:**

- hematii decolorate, disforme;
- leucocite izolate și grupate;
- celule epiteliale numeroase;
- cilindri de diverse categorii.

*Nivelul proteinei în urina de 24 h* (în caz de depistare a proteinuriei în sumarul urinei):

- proba Neciporenko (suspectarea leucocituriei și hematuriei mascate);
- proba Zimnițki (suspectarea dereglării funcției de concentrare a rinichilor – hipoizostenurie).

**Uroculturi repetate:**

- ureea, acidul uric și creatinina serică – cu nivel înalt;
- clearance-ul ureei și creatininei – scăzut.

**Alte anomalii biologice:**

- anemie normocromă, normocitară constantă;
- leucocitoză moderată;
- VSH – constant crescut;
- echilibrul acido-bazic: acidoză metabolică;

– ionograma (Na, K, Ca, Mg, P, Cl): hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperkaliemie, hipomagneziemie.

#### **Investigațiile imagistice:**

- ecografie renală;
- cistografie micțională;
- radiografie renală simplă;
- urografie intravenoasă:
  - dimensiunile rinichilor;
  - forma rinichilor;
  - morfologia căilor excretorii: obstacol;
  - scăderea secreției substanței de contrast.

În caz de imposibilitate sau contraindicații pentru urografia intravenoasă, se va apela la:

- tomografie renală;
- scintigrafie renală;
- radiografie osoasă: semne de ODR;
- biopsie renală.

#### **Tratamentul**

**Regimul dietetic** are drept scop:

- menținerea unei stări de nutriție optime, pentru a favoriza creșterea;
- aducerea la valori cât mai apropiate de normal a unor constante biologice (ureea și fosforul);
- asigurarea unui echilibru acido-bazic eficient;
- încetinirea evoluției progresive a insuficienței renale.

#### **Restricția de proteine**

Posibilitatea încetării dezvoltării insuficienței renale prin reducerea cantității de proteine în dietă a fost studiată mult timp, în special la adultul cu BRC. Reducerea aportului proteic este însoțită de scăderea încărcăturii acide și de ameliorarea acidozei, care amenință bolnavii cu BRC. Scăderea aportului proteic este însoțită și de scăderea încărcăturii de fosfor, responsabilă de hiperparatiroidism secundar și de osteodistrofie. Copilul sănătos necesită o cantitate mai mare de proteine pe suprafața corporală. Deci, și în BRC aportul proteic va fi întotdeauna mai mare decât la adult. Se impune totuși limitarea aportului proteic pentru scăderea aportului de fosfor, a reziduurilor acide și a deșeurilor azotate, incriminate în sindromul uremic. Având în vedere faptul că *retardul creșterii* afectează majoritatea copiilor cu BRC, restricția proteică maximă nu trebuie să coboare sub 80% față de pragul de siguranță, având și un suport energetic adecvat, care să se apropie de 100%. Un aport energetic deficitar duce la catabolism proteic – consumator suplimentar de energie, care afectează menținerea și sinteza *de novo* a proteinelor structurale.

#### **Necesarul de proteine și ajustarea aportului**

Dacă sunt utilizate proteine cu valoare energetică mai mică, cum ar fi proteinele vegetale, necesarul trebuie crescut. Doza de proteine va fi mai mare la prematuri și va constitui

2,5-3 g/kg/zi. Se recomandă menținerea aportului proteic alimentar la nivelul de 100-140% din aportul alimentar de referință (AAR) pentru masa corporală ideală la copiii cu BRC în stadiul 3 și la nivelul de 100-120% din AAR la copiii cu BRC în stadiile 4 și 5. La copiii cu BRC în stadiul 5D se recomandă menținerea aportului proteic alimentar la nivelul de 100% din AAR pentru masa corporală ideală, plus o marjă de toleranță pentru compensarea pierderilor de proteine și aminoacizi prin dializă. De asemenea, se recomandă evaluarea oportunității utilizării suplimentelor proteice, pentru a corija aportul proteic *per oral* și/sau enteral inadecvat la copiii cu BRC în stadiile 2-5 și 5D, care nu-și pot asigura necesarul proteic doar prin alimente și lichide.

#### **Rația de lipide**

În BRC se instalează o dislipidemie caracterizată prin creșterea nivelului trigliceridelor, colesterolului și modificarea unor lipoproteine, de aceea, în practică, aportul grăsimilor de origine animală, bogate în colesterol, va fi limitat, cu excepția copiilor cu malnutriție. O atenție specială se va acorda ingestiei de pește gras, datorită efectului de protecție vasculară și încetării progresării unor nefropatii (nefropatia glomerulară cu depozite de Ig A), prin acțiune potențială asupra radicalilor liberi. Se mai recomandă utilizarea uleiului de rapiță, bogat în acid linoleic, și a uleiului de măsline, bogat în acid oleic.

#### **Necesarul de lichide și electroliți și ajustarea aportului**

Se recomandă luarea în considerare a suplimentării cu apă și sodiu la copiii cu BRC în stadiile 2-5 și 5D și poliurie, pentru a evita depleția cronică intravasculară și a favoriza creșterea optimă. Poliuria, aproape constant prezentă în BRC, necesită acces liber la apă. La valori ale RFG <20 mL/min., setea își pierde rolul reglator și există riscul intoxicației cu apă, moment în care cantitatea de lichide necesară se va calcula în funcție de diureză și de alte pierderi fiziologice. Se recomandă să fie luată în considerare suplimentarea cu sodiu la toți copiii cu BRC în stadiul 5D aflați la dializă peritoneală. Se recomandă luarea în considerare a restricției aportului de sodiu la copiii cu BRC în stadiile 2-5 și 5D și cu hipertensiune arterială (presiunea arterială sistolică și/sau diastolică  $\geq$  percentila 95) sau prehipertensiune arterială (presiunea arterială sistolică și/sau diastolică  $\geq$  percentila 90 și < percentila 95).

**Potasiul.** Hiperkaliemia severă sau rapid progresivă reprezintă una dintre indicațiile de dializă, iar restricția de potasiu este extrem de importantă în BRC. Când RFG <20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, se vor suprima alimentele cu un conținut bogat în potasiu (>15-44 mmol/100 g sau între 600 și 1800 mg/100 g alimente). Regimurile cu fructe și legume asigură o cantitate de potasiu de 50 mmol/zi la copilul mare și de 20-40 mmol/zi la copilul mic, ceea ce reprezintă o cantitate de



două-trei ori mai mică față de normă. Pentru a reduce nivelul potasiului în ser (hiperkaliemie  $>5,5$  mmol/L), se recomandă rășini de calciu, dextroză, insulină. Rășinile schimbătoare de ioni, în doză de 0,5-1 g/kg, vor fi luate în timpul mesei; ele asigură schimbul a 1 mmol K cu 1 mmol Na. Sunt necesare și suplimentele cu vitaminele B și B<sub>6</sub>, cu niacină și zinc.

#### **Necesarul de calciu, fosfor și vitamina D și ajustarea aportului**

La copiii cu BRC în stadiile 2-5 și 5D, aportul total oral și/sau enteral de calciu din surse nutriționale și chelatori de fosfat trebuie să fie în limitele de 100-200% din valoarea AAR pentru calciu, în funcție de vârstă. La copiii cu BRC în stadiile 3-5 și 5D se recomandă reducerea aportului alimentar de fosfor la 100% din AAR pentru vârstă, în cazul în care nivelul PTH în ser depășește diapazonul-țintă pentru stadiul BRC și nivelul fosforului în ser se încadrează în limitele normei pentru vârstă.

#### **Vitamina D**

La copiii cu BRC în stadiile 2-5 și 5D, nivelul seric al 25-hidroxivitaminei D necesită monitorizare anuală. Dacă nivelul seric al 25-hidroxivitaminei D este sub 30 ng/ml (75 nmol/l), se recomandă suplimentarea cu vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) sau vitamină D<sub>3</sub> (colecalfiferol). În faza de repleție, se sugerează măsurarea nivelurilor serice ale calciului corectat și fosforului după 1 lună de la inițierea sau modificarea dozei vitaminei D și cel puțin trimestrial în continuare. După atingerea nivelului de saturație cu vitamină D, se recomandă suplimentarea continuă cu vitamina D și monitorizarea anuală a nivelului 25-hidroxivitaminei D în ser.

#### **Necesarul de vitamine și microelemente și ajustarea aportului**

La copiii cu BRC în stadiile 2-5 și 5D se recomandă asigurarea unui aport alimentar de tiamină (vit. B<sub>1</sub>), riboflavină (vit. B<sub>2</sub>), niacină (vit. B<sub>3</sub>), acid pantotenic (vit. B<sub>5</sub>), piridoxină (vit. B<sub>6</sub>), biotină (vit. B<sub>7</sub>), cianocobalamină (vit. B<sub>12</sub>), acid ascorbic (vit. C), retinol (vit. A),  $\alpha$ -tocoferol (vit. E), vitamina K, acid folic, cupru și zinc echivalent cu cel puțin 100% din AAR.

În stadiile 2-5 ale BRC se recomandă suplimentarea cu vitamine și microelemente, dacă nu se reușește asigurarea a 100% din AAR, doar prin aport alimentar sau în prezența unor dovezi clinice de carență de vitamine sau microelemente, confirmată prin nivelul scăzut al acestora în sânge.

#### **Tratamentul hipertensiv**

Academia Americană de Pediatrie sugerează că valorile-țintă ale tensiunii arteriale, ce trebuie atinse prin tratamentul antihipertensiv la pacienții cu BRC, trebuie să fie sub percentila 90. Societatea Europeană a Hipertensiunii recomandă reducerea țintei tensiunii arteriale la valori  $<75$  percentile

pentru BRC nonproteïnurică și  $<50$  pentru BRC proteïnurică. Conform ghidului KDIGO, terapia antihipertensivă trebuie inițiată imediat la copiii cu BRC și tensiunea arterială peste percentila 90 și proteïnurie sub percentila 50.

Toate ghidurile clinice recomandă administrarea IECA sau BRA ca medicamente antihipertensive de prima linie în tratamentul BRC la copii.

Asocierea IECA și BRA poate îmbunătăți rezultatele cardiovasculare și renale cu efect antiproteïnuric mai mare decât în monoterapie.

În stadiile inițiale ale BRC, tiazidele pot fi eficiente. Eficacitatea lor scade odată ce RFG scade sub 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> și sunt ineficiente în stadiile IV și V ale BRC, în care furosemidul poate fi o alegere mai bună.

Utilizarea tiazidelor poate duce la creșterea riscului de hipokaliemie. Și totuși, acțiunea tiazidelor poate fi benefică, deoarece poate compensa hiperkaliemia cauzată de blocada SRAA. Au fost identificați antagoniștii specifici ai receptorilor AT1 ai angiotensinei II (losartan, candesartan etc.), care acționează asupra sclerozei glomerulare și inhibă fibroza progresivă. Adicional, pot fi administrate diureticele,  $\beta$ -blocantele (atenolol) sau blocantele selective ale canalelor de calciu.

#### **Tratamentul anemiei**

Agenții de stimulare a hematiilor (*Erythrocyte-stimulating agents* (ESA)) sunt indicați în BRC atunci când statutul total al Fe este adecvat și nivelul hemoglobinei este sub standardele recomandate. Deficitul de fier trebuie tratat înainte de administrarea ESA.

#### **Terapia cu preparate de fier:**

**Terapia orală** cu preparate de fier este indicată în doze variind de la 2-3 mg/kg până la 6 mg/kg de fier elementar pe zi, divizate în două sau trei prize pe zi. Fierul oral trebuie luat cu 2 ore înainte de sau cu o oră după administrarea liganzilor de fosfat pe bază de calciu și a alimentelor, pentru a amplifica absorbția gastrointestinală.

**Terapia de întreținere i/v** are ca scop furnizarea de 1-2 mg/kg (maximum 5 mg/kg sau 100 mg/doză) de fier elementar săptămânal timp de 8-10 săptămâni, pentru a atinge valoarea TSAT între 20% și 50% și nivelurile feritinei serice de 100-800 ng/ml.

#### **Managementul creșterii**

Intervenția nutrițională timpurie, paralel cu prevenirea și tratamentul tulburărilor metabolice, sunt componente-cheie în păstrarea ritmului de creștere la un copil cu BRC. La copiii care manifestă o creștere insuficientă, în ciuda acestor măsuri, terapia cu hormonul de creștere este benefică. Aportul nutrițional adecvat este cea mai importantă condiție prealabilă pentru o creștere adecvată a copiilor cu BRC, în special la sugari.

**Inițierea terapiei cu hormon de creștere:**

Tratamentul cu hormonul recombinant de creștere (rhGH) este indicat la pacienții cu RFG < 75 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, care au un potențial de creștere, când înălțimea este < 1,88 DS (percentila 3) sau viteza creșterii pentru vârstă este < 1,88 DS (percentila 3) în pofida statutului nutrițional adecvat. Doza inițială de GH constituie 0,05 mg/kg/24 h sau 30 UI/m<sup>2</sup>/săptămânal (0,35 mg/kg/săptămânal).

**Monitorizarea terapiei cu hormonul de creștere:**

- Copiii care urmează terapia cu rhGH în stadiile 2-4 al BRC necesită monitorizarea nivelului de calciu, fosfor, PTH și al fosfatazei alcaline cel puțin o dată la 3 luni, pe parcursul primului an de tratament și lunar în primele 6 luni pentru BRC stadiul 5.

- Vârsta osoasă (articulația pumnului) va fi evaluată anual. Înălțimea, greutatea, circumferința capului (până la vârsta de 3 ani), perioada de pubertate, evaluarea nutrițională, examenul oftalmoscopic – cel puțin o dată la 3 luni.

- Deficitul de înălțime pentru inițierea tratamentului și durata terapiei sunt cei mai importanți predictorii ai creșterii cumulate în înălțime. Terapia cu rhGH pe termen lung la copiii cu BRC a demonstrat o recuperare reușită a procesului de creștere, iar mulți copii au ajuns la o înălțime normală.

**Acidoza metabolică**

La copii, acidoza metabolică evidentă este prezentă atunci când RFG estimată este mai mică de 30 ml/min./1,73

m<sup>2</sup>. Acidoza poate fi, de asemenea, prezentă în BRC mai puțin severă cu afecțiuni asociate acidozei tubulare renale. În stadiile 1-5 ale BRC este necesară măsurarea nivelului seric al CO<sub>2</sub> total. La pacienții > 2 ani concentrațiile serice de CO<sub>2</sub> total trebuie menținute la > 22 mEq/L (22 mmol/L). La nou-născuți și sugari tineri sub vârsta de 2 ani, concentrațiile serice de CO<sub>2</sub> total trebuie menținute la > 20 mEq/l (20 mmol/l). În caz de necesitate se vor administra săruri alcaline suplimentare, pentru a atinge niveluri recomandate de CO<sub>2</sub>.

**Dializa cronică**

Ghidurile KDOQI recomandă inițierea dializei atunci când RFG < 15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, iar ghidurile europene – când RFG atinge un nivel de 6 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Indicatorii absoluți pentru începerea dializei sunt: anuria, tulburările electrolitice severe, consecințele neurologice ale insuficienței renale (de exemplu, encefalopatia, convulsiile), pericardita, diateza hemoragică, hipertensiunea arterială refractară etc. Malnutriția, de asemenea, reprezintă un indicator pentru inițierea dializei.

Dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) este metoda preferată la copilul mic. Adolescenții sunt cuprinși, de obicei, în programe de hemodializă.

În prezent, transplantul renal reprezintă tratamentul de elecție în BRC terminal.

# Patologia sistemului hematopoetic

## HEMATOLOGIE

### Introducere. Generalități

În acest capitol vor fi prezentate elementele figurate ale sângelui, celulele sistemului macrofagic și cele ale sistemului limfatic. Sunt descrise inițial funcțiile eritrocitelor, cele mai numeroase celule sangvine, necesare transportării oxigenului către țesuturi.

Aspectul normal, histologic este important de cunoscut, deoarece niciun alt țesut sau organ nu este mai des studiat în practica medicală. Studiul oferă informații și despre diverși factori exogeni care pot afecta organismul – virusuri, bacterii, alți agenți infecțioși, precum și despre efectele tratamentului (dacă acesta s-a instituit).

În baza rezultatelor analizei generale de sânge, studentul deja bine pregătit poate într-o anumită măsură determina nivelul procesului patologic, presupune sau chiar stabili diagnosticul de afectare a sistemului sangvin sau chiar a sângelui (hemofilia, anemia, leucemia), dar și a altor organe și sisteme (helmintiaze, astm bronșic, febra reumatismală, pneumonie).

### Particularități anatomo-fiziologice

**Sângele** (din latină *sanguis*, greaca veche: *αἷμα*, *ema*) este o substanță lichidă de culoare roșie, compusă din plasmă și din globule (albe și roșii), care circulă prin vene, artere și capilare, asigurând funcțiile vitale ale organismului:

- *Respiratorie* (transportul O<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub>);
- *De transport* (substanțe nutritive, produși ai metabolismului, vitamine, electroliți);
- *De apărare* (imunitate celulară și umorală);
- *Homeostatică* (menținerea echilibrului mediilor interne ale organismului);

- *Nutriție* (transportul substanțelor nutritive);
- *Excretorie* (eliminarea/ excreția rezidurilor metabolice);
- *Endocrină* (transportul hormonilor și al substanțelor biologice active).

Volumul sangvin total corelează cu masa corporală (fără țesut adipos). Cantitatea absolută de sânge la un nou-născut este de aproximativ 10 ori mai mică decât la un adult (respectiv 0,5 și 5 litri sau 80-120 ml/kg la nou-născut și 35-45 ml/kg la adult). Cu toate acestea, cantitatea sa în raport cu greutatea corporală este invers proporțională: la nou-născut cantitatea de sânge raportată la masa corporală este de 1,5-2 ori mai mare decât la un copil de vârsta școlară și de trei ori mai mare ca la adult.

Convențional, sângele este împărțit în două componente: **elementele celulare** - eritrocite, leucocite, trombocite. *Eritrocitele* sunt responsabile pentru transportul O<sub>2</sub> și parțial al CO<sub>2</sub>, precum și pentru menținerea constantă a pH-ului. *Leucocitele* constituite de granulocitele neutrofile (*neutrofilele*) sunt responsabile de apărarea imună nespecifică, *monocitele* și *limfocitele* fiind responsabile de reacțiile imune specifice. *Trombocitele* (plachetele) sunt participante în hemostază. Raportul volumului celular și al volumului sangvin total poartă denumirea de **hematocrit (Hct)**. Eritrocitele reprezintă mai mult de 99% din hematocrit. În componența fluidă a sângelui, numită **plasmă**, se găsesc în suspensie electroliți, substanțe nutritive, produși metabolici, vitamine, gaze și proteine.

## Procesul de formare a elementelor figurate ale sângelui

### Ontogeneza:

- *Etapa mezoblastică* (0-2 luni): hematii nucleate mari se formează în țesutul mezenchimatos al sacului vitelin.
- *Etapa hepatică* (2-5 luni): hematopoieza este preluată de ficat, splină, timus și ganglionii limfatici (hematii anucleate).
- *Etapa medulară* (din luna 5): hematopoieza este preluată în totalitate de măduva osoasă roșie (hematogenă); la naștere 70-80 g, la adult 2500 g. Măduva hematogenă activă este localizată la nivel de: vertebre, stern, coaste, epifizele proximale ale femurului și tibiei.

Țesutul hematopoietic, reprezentat de *măduva osoasă roșie* (hematogenă) la adult și de *splină și ficat* la făt, conține *celule stem pluripotente* care, sub acțiunea factorilor de creștere hematopoietică, se diferențiază în celule precursoare mieloidoide, eritroide și limfoide. Ciclul celular asigură menținerea

unei rezerve de astfel de celule stem pe tot parcursul vieții. Cu excepția limfocitelor, care provin din precursori limfoizi și care necesită continuarea procesului de *maturare* (parțial în timus, parțial în măduva osoasă), proces care se finalizează la nivelul splinei și al nodulilor limfatici (*limfopoieza*), toate celelalte celule precursore proliferază și se maturează până la ultimul stadiu în măduva hematopoietică (*mielopoieza*), de unde migrează în sânge. În procesul de formare a elementelor celulare sunt implicați, pe lângă alți factori, doi *hormoni*, și anume, *eritropoietina* (secretată de rinichi), cu rol în maturarea și proliferarea eritrocitelor, și *trombopoietina* (secretată de ficat, responsabilă de trombocite și megacariocite). Există *factori paracrini* adiționali care reglează procesul de formare a elementelor celulare sangvine în măduva osoasă. Aceștia sunt denumiți și *factori stimulatori ai coloniilor* (FSC), datorită acțiunii pe care o exercită asupra culturilor celulare.

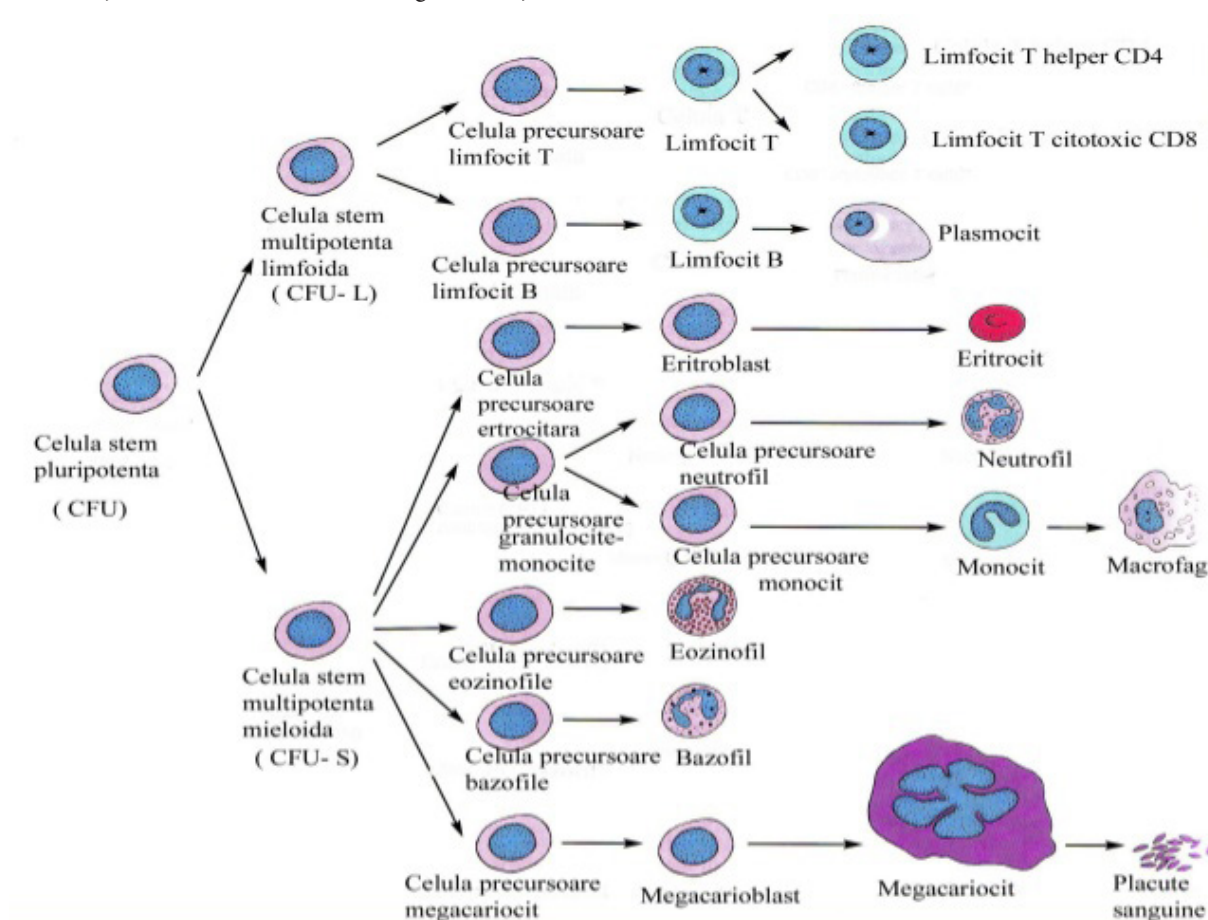


Fig. 1. Schema hematopoiezei.

Alți factori de creștere a celulelor stem sunt *factorul celulelor stem* (FSC) și *ligandul fit 3* (FL). Aceștia declanșează eliberarea unor factori cu acțiune sinergică, precum FSC și interleukinele (IL-3, IL-6, IL-11, IL-12) și sunt la rândul lor

inhibați de factorul  $\beta$  de creștere și diferențiere (TGF- $\beta$ ) și de factorul  $\alpha$  de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ).

**Eritrocitele:** (hematii, globule roșii) se formează în măduva hematogenă din celulele precursore eritroide anucleate

și pătrund în circulația sangvină sub formă de celule anucleate, lipsite de mitocondrii, cu formă discoidală (cca 7,5 x 2 μm), menținerea formei lor este dependentă de ATP. La nivelul capilarelor sangvine, aceste celule au capacitatea de a se deforma într-o măsură foarte mare, ceea ce facilitează atât pasajul lor prin aceste vase, cât și schimbul de substanțe și gaze cu țesuturile adiacente. Hematiile care au pătruns recent în circulație păstrează timp de una-două zile reziduuri ale rețelei de organite (*reticulocite*). *Durata medie de viață* depinde de vârstă: în perioada neonatală este de 12 zile, după care aceasta crește și în perioada de sugar durata de viață este de aproximativ 110-120 de zile, procentul reticulocitelor este în limitele normale de 1-2%.

Eritrocitele conțin o cantitate crescută de hemoglobină (Hb), concentrația eritrocitară medie de hemoglobină (MCHC) fiind în mod normal de 300-360 g/l hematii. Deoarece o hematie normală are un volum eritrocitar mediu (MCV) de 80-100 fl, ea va conține 26-35 pg Hb (MCH). Conținutul crescut de hemoglobină contribuie într-o mare măsură la osmolaritatea intracelulară, astfel încât, pentru a evita pătrunderea apei indusă de osmoză, concentrația intracelulară a ionilor trebuie menținută la un nivel mai mic decât cel plasmatic. *ATP-aza Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>* este esențială pentru realizarea acestui deziderat, iar *ATP-ul* (adenozin 5'-trifosfat) necesar hematiilor (deoarece hematiile nu posedă mitocondrii) provine din *glicoliza anaerobă*. *Reglarea volumului* are loc indirect, în special prin intermediul transportatorilor de ioni receptivi la modificările de volum, care pot reduce conținutul în K<sup>+</sup> și Cl<sup>-</sup> al hematiilor. Dacă producția de ATP încetează sau dacă se produce o leziune a membranei, hematiile se umflă, iar durata lor de viață se scurtează (hemoliză prematură).

În mod normal hematiile părăsesc arteriolele din pulpa **splinei** și pătrund în porii mici din sinusurile splenice. Eritrocitele îmbătrânite sau cu fragilitate anormală sunt distruse la nivelul acestor pori. Fragmentele rezultate sunt fagocitate de către macrofagele din splină, ficat, măduva hematogenă etc. și degradate (proces numit **hemoliză extravasculară**) în sistemul reticuloendoteliat [**SRE**] sau, mai exact, în sistemul fagocitar mononuclear [**MPS - mononuclear phagocytotic system**]; *Hemul* eliberat este degradat, cu formare de *bilirubină*, iar fierul eliberat este reutilizat. În cazul în care se produce **hemoliză intravasculară**, Hb care a fost eliberată poate fi, într-o anumită măsură, legată de *haptoglobină*. În acest fel se reduce filtrarea glomerulară a Hb și implicit eliminarea acesteia (hemoglobinurie).

**Trombocitele** sunt particule anucleate, cu aspect de mure, desprinse din megacariocite în măduva osoasă. Durata de viață 8-9 zile. Funcția principală – hemostază.

**Leucocitele** sunt elemente structurale albe cu nucleu, fără pigment, cu posibilitate de a părăsi patul vascular pentru a îndeplini funcția principală – de apărare. În dependență de prezența sau absența granulațiilor se împart în:

1. **Granulocite** - leucocite granulate, în componența cărora intră: **bazofile**, **eozinofile**, **neutrofile**. Locul de sinteză - măduva osoasă hematogenă; în circuitul sangvin se află timp scurt (nu mai mult de 2-3 zile).

Fracțiile granulocitelor:

**Bazofile**: sunt cele mai puțin numeroase 0,5-1% și cele mai mici leucocite. Participă în procesul de metabolizare a histaminei și heparinei, în sânge circulă câteva ore. Durata medie de viață 3-8 ore.

**Eozinofile**: reprezintă 2-5% din leucocitele sangvine, durata de viață de 6-8 zile. Sunt **celule fagocitare**, dar cu o capacitate oxidativă mai mare decât a neutrofilelor. În circuitul sangvin se află 3-8 ore, după care migrează în țesuturi ca răspuns la: produși parazitari, complement, histamină și factorul chemotactic.

Altă funcție este **modularea reacțiilor alergice și inflamatoare** - prin enzimele sale inhibă degranularea mastocitelor sau neutralizează o serie de substanțe vasoactive secretate de acestea.

**Neutrofile**: sunt cele mai numeroase leucocite circulante 40-75%. În sânge ele se găsesc într-o formă inactivă, dar sub acțiunea unor stimuli adecvați, ele părăsesc sângele, intră în țesutul conjunctiv, unde devin celule foarte mobile și avid de fagocitoză. Ele constituie prima linie de apărare a organismului în fața invaziei microbiene, rolul lor principal fiind de a fagocita bacterii. De asemenea, ele intervin în fazele inițiale ale inflamației, ca răspuns al organismului la o agresiune. În sânge circulă 8-12 ore, după care migrează în țesuturi unde durata de viață este de 8 zile.

2. **Agranulocite** - leucocite agranulare constituite din limfocite și monocite.

**Monocitele**: sunt cele mai mari leucocite, se găsesc în sânge în proporție de 1-5% și provin, ca și celelalte leucocite, din celula stem pluripotentă (CSP) din MO. Monocitele rămân în circulația sangvină 1-2 zile, după care intră în țesuturi, devenind precursorii celulelor ce aparțin sistemului monocitar macrofagic.

**Limfocitele**: în sângele periferic se găsesc în proporție de 20-50%. Numărul lor crește în infecții virale (de ex., mononucleoza infecțioasă) și scade în imunodeficiențe (de ex., în SIDA). Provin din CSP limfoidă, se diferențiază și se maturizează în diferite organe limfoide (timus și echivalentele bursei Fabricius), sângele fiind folosit doar ca mijloc de locomoție între organele limfoide și celelalte țesuturi ale organismului.

- Funcțional, se pot clasifica în trei mari categorii:
- limfocitele NK (*natural killer*);
  - limfocitele B (LB);
  - limfocitele T (LT).

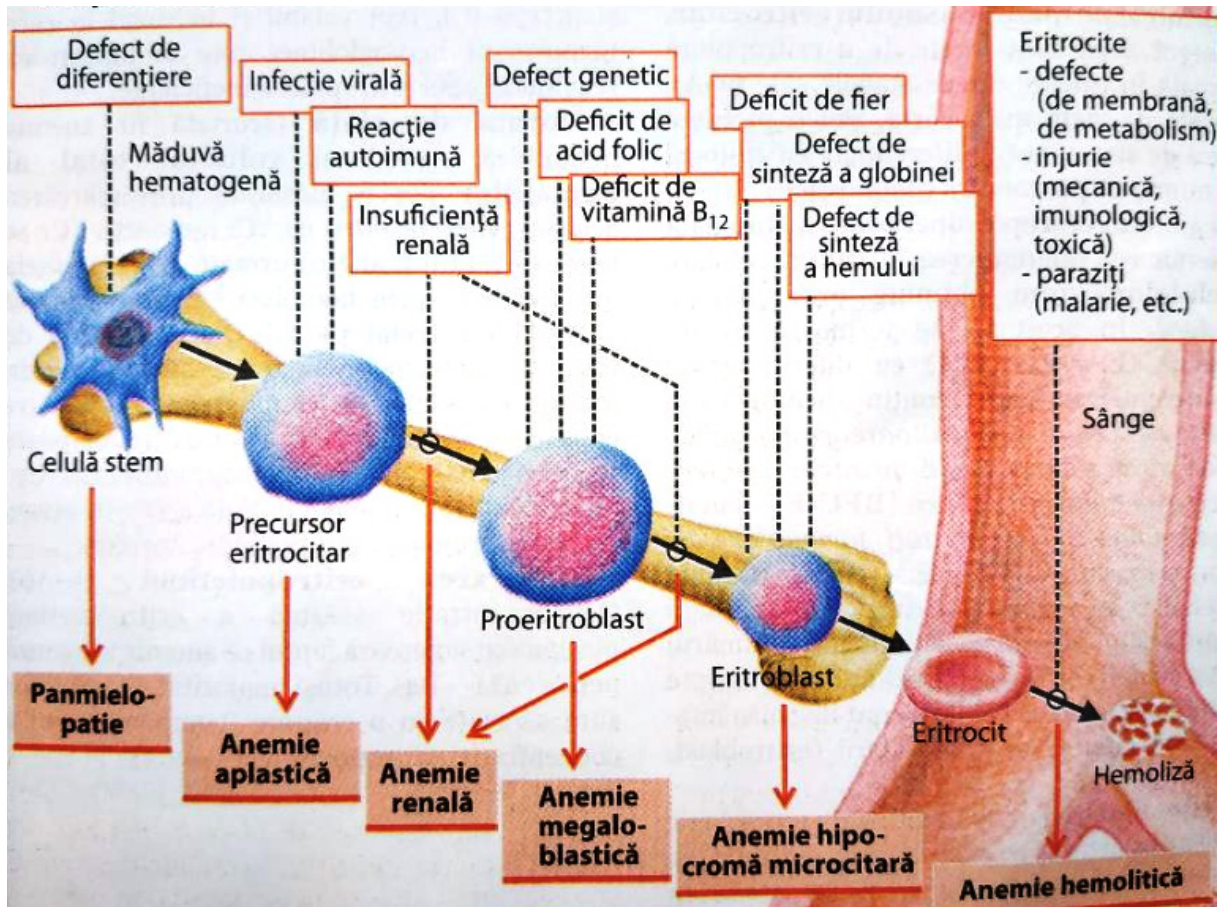


Fig. 2. Tipuri de anemie.

### Eritropoieza. Anemia.

Anemia definește *reducerea numărului de eritrocite, a concentrației hemoglobinei și/sau a hematocritului*, în condițiile în care volumul sangvin total este normal. La scurt timp după o pierdere acută a unor cantități semnificative de sânge, în condițiile de deshidratare sau suprahidratare, prima măsură constă în normalizarea volumului de sânge, înainte de a diagnostica anemia. Cu ajutorul parametrilor eritrocitari MCV (*mean corpuscular volume* - volum eritocitar mediu) și MCH (*mean corpuscular hemoglobin* - hemoglobina eritocitară medie), anemiile pot fi clasificate în funcție de *volumul eritocitar* (MCV: microcitară, normocitară sau macrocitară) și în funcție de raportul *concentrația Hb/numărul de eritrocite* (MCH: hipocromă, normocromă sau hiperchromă). Clasificarea anemiilor în funcție de criteriile patogenetice reflectă atât *etapele individuale ale eritropoiezei*, cât și *durata de viață* a eritrocitelor circulante în sânge (*anemie hemolitică*). Hemoragia acută sau cronică poate să ducă, de asemenea, la anemia.

**Defectele eritropoiezei** pot fi consecința următoarelor:

1) absența diferențierii celulelor hematopoietice pluripotente (*anemie aplastică* în panmielopatie sau în leucemia mieloidă acută); 2) reducerea tranzitorie (infecții virale) sau cronică a numărului de celule precusore eritroide (*anemie aplastică izolată*), din cauza autoanticorpilor îndreptați împotriva eritropoietinei sau a proteinelor membranare ale celulelor precusore; 3) deficient de eritropoietină în insuficiența renală (*anemie renală*); 4) prezența unor procese inflamatorii cronice sau a unor tumori care pot activa, printre altele, interleukinele care inhibă eritropoieza (*anemie secundară*); 5) diferențierea celulară defectuoasă (eritropoieză inefficientă), care poate fi cauzată atât de defecte genetice, cât mai ales de un deficit al acidului folic sau al vitaminei B12 (*anemie megaloblastică*); 6) sinteza anormală a Hb.

**Anemia megaloblastică produsă de anomalii în sinteza AND-ului**

Unele forme dobândite de anemie sunt cauzate de **anomalii ale absorbției** sau **metabolismului acidului folic** sau

**cobalaminei (vitamina B12).** În consecință, pe parcursul eritropoiezei, *sinteza de ADN este inhibată*, iar ciclul celular este încetinit. În schimb, sinteza hemoglobinei în citoplasmă continuă nemodificată, astfel încât eritroblaștii cresc în dimensiuni (*megaloblaști*), iar în sânge pătrund eritrocite ovale supradimensionate (*megalocite*: MCV > 100 fl). Formarea de granulocite și megacariocite este, de asemenea, afectată. Pe lângă întârzierea în procesul de proliferare, anemia este agravată și de distrugerea prematură a megaloblaștilor în măduva osoasă (*eritropoieză inefficientă accentuată*), precum și de durata de viață mai scurtă a megalocitelor care au pătruns în circulația sangvină (*hemoliză prematură*).

**Acidul folic.** N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metilen-tetrahidro-folatul, metabolit al acidului folic, este necesar pentru sinteza *deoxitimidatului*, acesta fiind singura sursă de timină, o bază azotată necesară pentru sinteza ADN-ului. Astfel, deficitul de acid folic inhibă sinteza ADN. Ca urmare este afectată în mod special rata formării celulelor cu proliferare rapidă, de exemplu, în cazul eritropoiezei sau al constituirii tumorilor. În ficat este stocat necesarul de acid folic pentru 2-4 luni. Acidul folic este prezent în cantități mari în alimente, sub formă de pteroil-monoglutamat. Înainte ca acesta să fie absorbit la nivelul intestinului subțire proximal sub formă de *pteroil-monoglutamat*, este necesară scindarea acestuia, cu eliberarea reziduurilor de glutamat în exces. N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolatul, substrat pentru sinteza tetrahidrofolatului, este apoi sintetizat în mucoasa intestinală. Metil-cobalamina joacă un rol esențial în această etapă. N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metil-tetrahidrofolatul se formează din tetrahidrofolat și împreună cu deoxiuridilatul este metabolizat sub acțiunea timidilat sintazei până la *deoxitimidilat* și 7,8-dihidrofolat. Înlocuirea tetrahidrofolatului utilizat se face prin regenerare din 7,8-dihidrofolat.

Următoarele **tulburări în absorbția și metabolismul acidului folic** afectează sinteza AND-ului și implicit eritropoieza:

- *Captarea scăzută a acidului folic* din alimente (<50 μg/zi; prepararea termică excesivă determină distrugerea folatului);
- Necesități crescute (*sarcină*);
- *Malabsorbția*, de exemplu, în afecțiuni ale intestinului subțire sau inhibarea transportului acidului folic de către metotrexat;
- Deficitul de cobalamină;
- *Inhibarea timidilat sintazei* de către fluorodeoxiuridilat, un metabolit al fluoracilului;
- *Inhibarea dihidrofolat reductazei* de către aminopterina sau metotrexat care au o afinitate pentru enzimă de 100 de ori mai mare decât a substratului natural al 7,8-dihidrofolat.

Deoarece inhibarea metabolismului acidului folic are ca efect și încetinirea dezvoltării tumorilor, medicamentele

precum fluoruracil, metotrexatul și aminopterina sunt folosite în *chimioterapia tumorală* în rol de citostatice. Însă efectele lor adverse asupra eritropoietinei sunt nefaste, ceea ce limitează deseori administrarea acestora.

Pentru organismul uman sursa de **cobalamină (vitamina B12)** este reprezentată de alimente (necesarul zilnic: 3-5 μg), iar în mod normal, în ficat este stocată o cantitate de aproximativ o mie de ori mai mare decât necesarul zilnic. După absorbție, cobalamina este legată de diferite proteine și transportată în locul unde își va exercita acțiunea. În țesuturile țintă este transformată în *metilcobalamină*, care joacă rol de coenzimă în demetilarea N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolatului. Printre cauzele posibile ale **deficitului de cobalamină** se numără:

- *Aport prea scăzut* din sursa alimentară (de ex., o dietă strict vegetariană);
- *Deficit de factor intrinsec (FI)* în gastrita atrofică. FI este esențial în legarea și absorbția cobalaminei. FI disociază de proteinele salivare în lumenul intestinului subțire;
- *Competiția* pentru cobalamină și scindarea complexului FI-cobalamină sub acțiunea bacteriilor (sindrom de ansă oarbă) sau prezența teniei *Diphyllobothrium latum* în lumenul intestinal;
- *Absența* (congenitală sau după rezecție) sau *inflamația ileonului terminal* la locul de absorbție a cobalaminei;
- *Un defect al transcobalaminei II (TC-II)*, care este responsabilă pentru transportul cobalaminei în plasmă și captarea acesteia în celule.

Datorită rezervelor mari de cobalamină din ficat, simptomele deficitului acestei vitamine (*anemie pernicioasă*, tulburări neurologice) apar numai după ani de zile de întrerupere a aportului.

#### **Anemii cauzate de tulburări în sinteza hemoglobinei**

Eritrocitele (RBC) *transportă O<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub>*, dar au și rol de *sistem de tampon*. **Hemoglobina (Hb)** este esențială pentru aceste trei funcții. Aceasta este alcătuită din patru subunități (2α, 2β în HbA), fiecare dintre aceste subunități fiind formată din *trei componente: protoporfirina, fier (Fe<sup>3+</sup>) și globina (α sau β)*. Când Fe<sup>3+</sup> este încorporat în protoporfirină, se formează **hemul**. Sinteza de Hb este afectată dacă există un deficit sau un defect al uneia dintre cele trei componente. În acest caz hematiile au de obicei dimensiuni reduse (MCV↓), iar conținutul lor de hemoglobină este scăzut (MCH↓) (**anemie hipocromă microcitară**). **Anomaliile sintezei protoporfirinei** sunt cauzate de defecte enzimatice ereditare, cum este cazul în *anemia sideroblastică ereditară*, în care sinteza acidului δ-aminolevulinic (δ-ALA) dinglicină și succinil-CoA este scăzută, ceea ce induce și reduce sinteza hemului. Printr-un circuit de feedback negativ, hemul inhibă sinteza δ-ALA. Când concentrația hemului este redusă, efectul inhibitor asupra

enzimei se inversează și în pofida defectului se sintetizează o cantitate suficientă de hem. Defectele enzimelor subsecven-te determină creșterea concentrației produșilor intermediari,

în timp ce rata producției hemului este astfel crescută, acești metaboliți produc alte tulburări, cunoscute sub denumirea de *porfirii*.

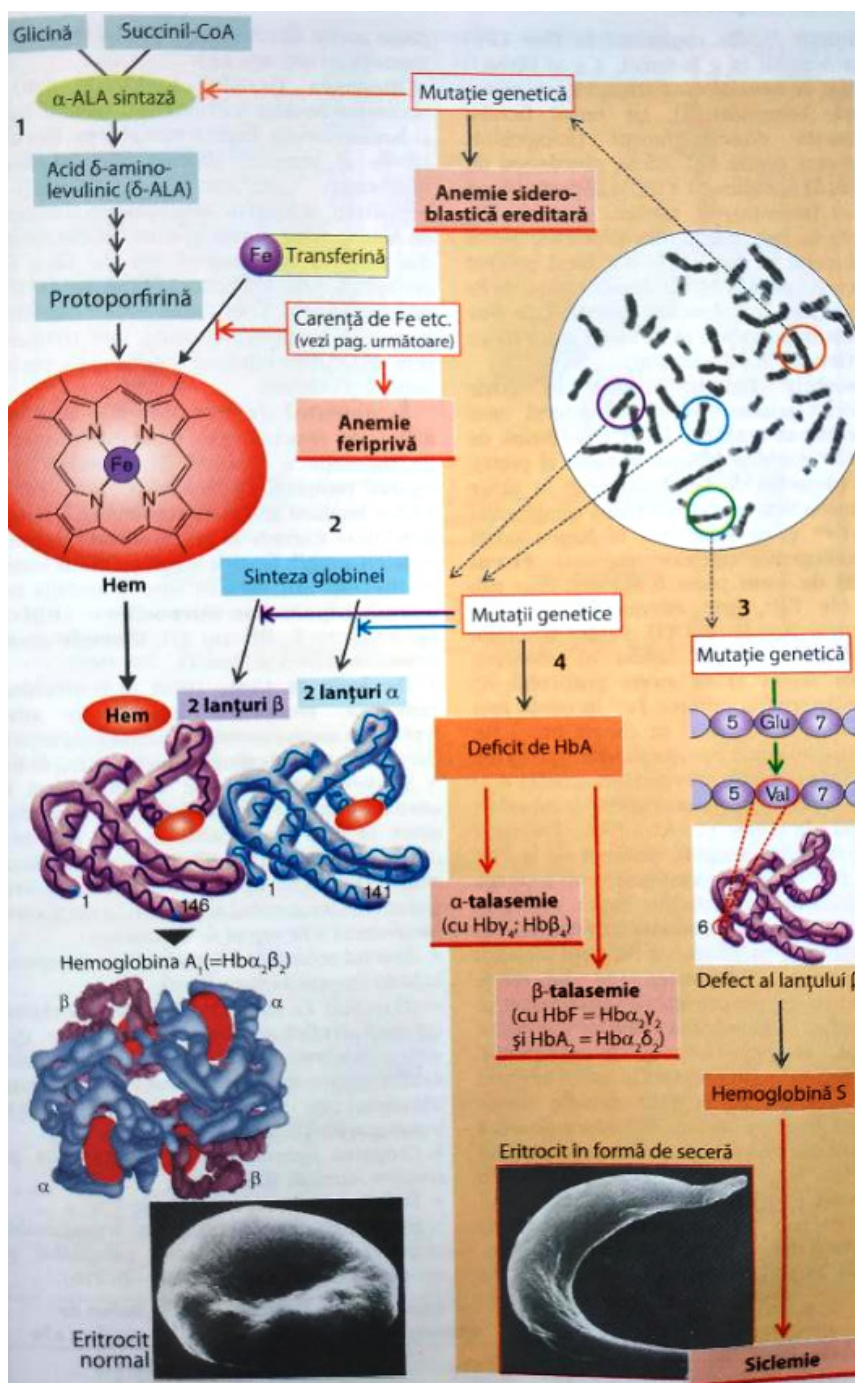


Fig. 3. Defecte în sinteza hemoglobinei.

**Anomaliile sintezei globinei:** în mod normal, Hb este alcătuită din 2 lanțuri  $\alpha$  formate din 141 de aminoacizi și 2 lanțuri  $\beta$  formate din 146 de aminoacizi ( $\text{HbA}_1 = \text{Hb}\alpha_2\beta_2$ ). Doar 2-3% din Hb conțin lanțuri  $\delta$  ( $\text{HbA}_2 = \text{Hb}\alpha_2\delta_2$ ) în locul

lanțurilor  $\beta$ . În perioada fetală se sintetizează o formă de Hb cu afinitate crescută pentru  $\text{O}_2$  (adaptare la  $\text{PO}_2$  scăzută din placenta). Această Hb fetală (**HbF**) conține lanțuri  $\gamma$  ( $\text{HbA}_2\gamma_2$ ), în locul lanțurilor  $\beta$ . Proprietățile Hb (solubilitate,



afinitate către  $O_2$ , proprietatea de a se oxida etc.) depind de secvența particulară de aminoacizi. Totuși, majoritatea celor peste 300 de variante ale Hb, determinate genetic care au fost identificate până în prezent nu afectează în mod semnificativ funcția Hb, pe de altă parte, un singur aminoacid «greșit» (valina în locul glutamatului în poziția 6 a lanțului  $\beta = \text{HbS}$ ) poate determina tulburări funcționale majore, cum este cazul în **anemia falciformă** (siclemie, anemie cu celule în formă de seceră), afecțiune produsă de un defect genetic hemozigotic.

În forma sa deoxigenată, HbS suferă un proces de agregare, în urma căruia se formează *eritrocite în formă de seceră*. Aceste celule nu se mai pot deforma și rămân blocate în lumenul capilar, ceea ce produce *ocluzia vaselor sanguine mici*. Agregarea HbS durează câteva minute, motiv pentru care sunt afectate în mod special capilarele în care *viteza fluxului sanguin este redusă* (splina, vasa recta din medulara rinichiului).

Dacă fluxul sanguin este încetinit la nivel general (șoc) sau dacă se instalează *hipoxia* (la altitudine înaltă, în timpul unui zbor, în cazul anesteziei) aceste tulburări pot afecta și alte organe (de ex., cordul). În continuare, ocluzia vaselor sanguine determină încetinirea aportului sanguin în regiunile afectate și scăderea suplimentară a  $PO_2$ , astfel încât se formează un cerc vicios (criză siclemică). Siclemia este întâlnită aproape exclusiv la persoanele de rasă negroidă care provin dintr-o regiune a Africii Centrale cu o prevalență crescută a malariei. Deși până de curând boala era fatală în cazul copiilor homoziгоți, «supraviețuirea» genei mutante la 40% din populația Africii Centrale poate fi explicată prin faptul că purtătorii heterozigoți ai genei sunt protejați împotriva formelor grave ale malariei (avantaj selectiv).

În  **$\beta$ -talasemie (T)** este alterată sinteza lanțurilor  $\beta$ , ceea ce duce la un deficit de HbA. Acesta poate fi doar parțial compensat printr-o creștere a sintezei de HbA<sub>2</sub> și HbF. Încorporarea  $Fe^{2+}$  este diminuată, astfel încât acesta rămâne în eritrocite (*sideroacrezie*) și se poate acumula în cantități excesive în organism (hemocromatoza secundară). Deși rezistența osmotică a hematiilor este de fapt crescută, vulnerabilitatea lor mecanică este amplificată (distrugere rapidă în splină, hemoliză prematură). În timp ce forma heterozigotă (*T. minor*) are simptomatologie redusă, forma homoziгоtă (*T. major sau anemia Cooley*) poate fi fatală, uneori înainte de pubertate.  **$\alpha$ -talasemia** este o afecțiune rară care produce moartea fătului, deoarece în absența lanțurilor  $\alpha$  nu poate fi sintetizat HbF. Hb $\gamma_4$ , sintetizată la făt și Hb $\beta_4$ , produsă în perioada postnatală, nu reprezintă substituenți adecvați pentru formele normale de Hb.

#### Carența de fier

Aproximativ 2/3 din conținutul de **fier (Fe)** al organismului (2 g la femeii, 5 g la bărbați) este legat de *hemoglobina*

(Hb), 1/4 este *stocat* (ferritină, hemosiderină), iar restul fierului îndeplinește *diverse funcții* (mioglobina, enzime care conțin Fe). Zilnic, **pierderea de fier** este de aproximativ 1 mg la bărbați și 2 mg la femeii (menstruație, sarcină, naștere). Din cantitatea de fier exogen (din alimente), 3-15% este absorbit în duoden; această cantitate poate crește până la 25% în cazul carenței de Fe. În consecință, **aportul de fier** din alimentație trebuie să fie de cel puțin 10-20 mg/zi (femeii > copii > bărbați).

**Absorbția fierului.** Fe poate fi absorbit relativ eficient cu ajutorul unui transportator al hemului, HCP<sub>1</sub>, sub formă de **hem-Fe<sup>2+</sup>** (care se găsește în carne și pește). Fierul (desprins de hem) pătrunde în sânge sau rămâne în mucoasă sub forma complexului **ferritin-Fe<sup>3+</sup>** și se reîntoarce în lumen odată cu dezintegrarea celulelor mucoasei. **Fierul nelegat de hem** poate fi absorbit doar sub formă de  $Fe^{2+}$ , prin intermediul unui cotransportor de  $Fe^{2+}$ -H<sup>+</sup> (DCT<sub>1</sub>). Pentru absorbție este esențial un *pH scăzut al chimului*, deoarece acesta 1) va crește gradientul H<sup>+</sup> care va determina intrarea  $Fe^{2+}$  în celulă prin intermediul DCT<sub>1</sub> și 2) va elibera fierul din compușii alimentari.  $Fe^{3+}$  din alimente nelegat de hem trebuie redus de către *ferireductaza* (+acid ascorbic) la  $Fe^{2+}$ , proces care are loc la suprafața mucoasei luminale. Preluarea fierului în sânge necesită oxidarea de la  $Fe^{2+}$  la  $Fe^{3+}$ , proces care se desfășoară sub acțiunea unei feroxidaze care conține cupru, *hefestina* (pentru captarea din mucoasa intestinală) sau sub acțiunea ceruloplasminei (în cazul preluării din macrofage).

Eliminarea  $Fe^{2+}$  din celule este mediată de *feroportina*, un transportor al fierului aflat în membrana celulelor epitelului duodenal, în hepatocite și în macrofage. Feroportina este internalizată și astfel inhibată de către hormonul peptidic hepatic numit *hepcidina*. În sânge doi ioni de  $Fe^{3+}$  interacționează cu două molecule de *apotransferină* și formează *transferina*, care asigură **transportul de Fe în plasmă** și transferă  $Fe^{3+}$  la nivelul *receptorilor pentru transferină* din eritroblaști, hepatocite și din celulele altor țesuturi (de ex., placentă).

După eliberarea  $Fe^{3+}$  apotransferina poate prelua din nou fierul din enterocite și din macrofage. **Stocarea fierului** se realizează de către *ferritină* (Fe disponibil rapid) și hemosiderină. Pentru **reciclarea fierului**, Hb-Fe și hem-Fe, eliberat din eritroblaștii malformați («eritropoieză ineficientă») și hemolizați, se leagă de *haptoglobina* și respectiv de *hemopexina* și este preluat de macrofagele din maduva hematogenă sau de către ficat sau splină prin endocitoză, fiind reutilizat în proporție de 97%. Transferina, care a fost filtrată la nivelul glomerulului renal, este recuperată prin reabsorbție tubulară renală, un proces care implică și cubulina.

În **deficitul de fier** absorbția intestinală a Fe este crescută prin inhibarea procesului de translație a ferritinei din mucoasă (prin legarea proteinei reglatoare a Fe [IRP<sub>1</sub>] de ARNm

implicat în sinteza feritinei) și sinteza hepcidinei. Carența de fier manifestă clinic ( $Fe$  seric  $<0,4$  mg/l; feritina serică  $\downarrow$ ) inhibă sinteza de hemoglobină, ceea ce duce la apariția unei **anemii hipocrome microcitare**:  $MCH <26$  pg,  $VEM < 70$  fl,  $Hb < 110$  g/l.

**Cauzele** acestei anemii sunt:

- Pierderile de sânge (tract gastrointestinal, hemoragie menstruală intensă) la adulți reprezintă cauza cea mai frecventă a carenței de fier (la fiecare ml de sânge se pierde 0,5 mg de Fe);
- Scăderea reciclării de Fe ca o formă de anemie (a doua ca frecvență la nivel mondial) apare în *infecțiile cronice*, în care citokinele inflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  etc.) stimulează

sinteza de hepcidină, fapt care duce la scăderea sintezei de feroportină și implicit la reutilizarea insuficientă a Fe captat de macrofage;

- *Aportul scăzut de Fe* (malnutriție, în special în țările în curs de dezvoltare);
- *Absorbția de Fe este redusă în:* a) aclorhidrie (gastrită atrofică după gastrectomie); și b) malabsorbția din bolile intestinelor subțire proximale sau în prezența unor compuși alimentari care leagă fierul (fitatul din cereale și legume; acidul tanic din ceai; oxalați);
- *Creșterea necesarului de Fe* (perioada de creștere, sarcină, alăptare);
- *Defect al apotransferinei* (rar).

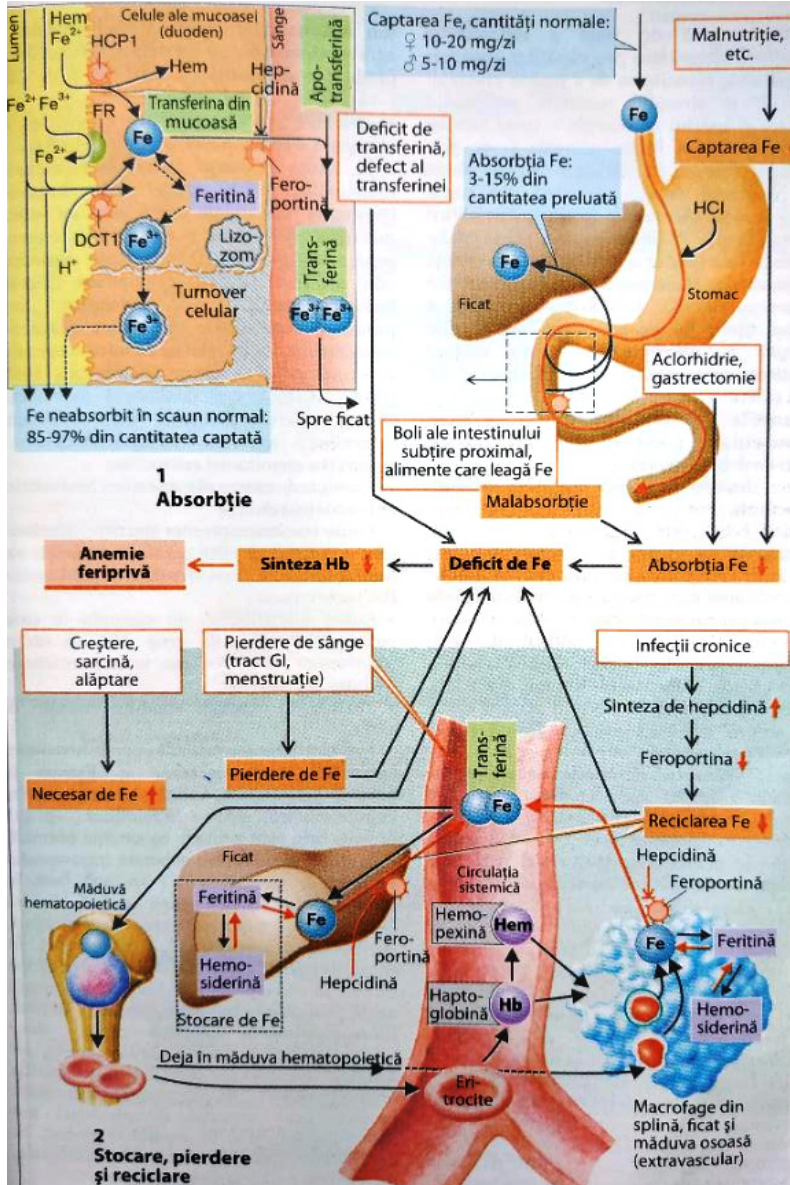


Fig. 4. Deficitul de fier (Fe) inhibă sinteza hemoglobinei.

**Supraîncărcarea cu Fe** a organismului afectează predominant ficatul, pancreasul și miocardul.

### Anemiile hemolitice

Durata normală de viață a eritrocitelor depinde de integritatea proprietăților acestora: flexibilitatea, capacitatea de a rezista presiunii osmotice și stresului mecanic, potențialul reductiv și aportul de energie - toate acestea trebuie să fie în limitele normale. Afectarea acestor proprietăți atrage după sine scurtarea de viață (în unele cazuri la doar câteva zile [anemie hemolitică corpusculară]). Pe lângă aceasta, există multe alte cauze care produc scurtarea duratei de viață a eritrocitelor sănătoase (anemie hemolitică extracorporeală). O trăsătură comună a acestor tipuri de anemie este concentrația crescută a eritropoietinei, care asigură stimularea compensatorie a eritropoiezei.

**Cauzele anemiei hemolitice corpusculare** sunt reprezentate de obicei de defecte genetice. Una din afecțiunile membranare este sferocitoza ereditară (anemie sferocitară). Această boală este cauzată de o tulburare funcțională (un defect al proteinei ankirina) sau de un deficit al spectrinei, care în calitate de constituent important al citoscheletului este esențială pentru stabilitatea membranei. Volumul sferocitelor este normal, dar prin afectarea scheletului celular, acestea

capătă o formă sferică, în locul celei normale discoidale, flexibile. *Rezistența osmotică* a acestor celule este redusă, adică acestea hemolizează atunci când hipotonicitatea mediului extern este scăzută.

Deoarece sferocitele sunt distruse prematur în splină, splenectomia reprezintă o intervenție terapeutică eficientă. *Defectele enzimatic*e afectează metabolismul glucidic al eritrocitelor: 1) dacă este afectată *piruvat kinaza*, se sistează furnizarea de ATP către ATP-ază  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , volumul celular se mărește, celulele devin vulnerabile și hemolizează mai rapid; 2) dacă este afectată *glucozo-6-fosfat dehidrogenaza*, ciclul pentozo-fosfaților este încetinit, astfel încât glutatiunul oxidat (GSSG), format sub efectul stresului oxidativ, nu mai poate fi transformat în mod adecvat în forma sa redusă (GSH). În consecință, atât grupările SH libere ale enzimelor și ale proteinelor membranare, cât și fosfolipidele nu mai sunt protejate suficient împotriva oxidării, ceea ce duce la hemoliză prematură. Consumul unei varietăți de fasole boabe (*vicia faba major*, care produce favismul) sau al anumitor medicamente (de ex., Primaquina sau sulfonamide) crește stresul oxidativ și agravează situația; 3) un defect al *hexokinazei* produce o deficiență atât de ATP, cât și de GSH.

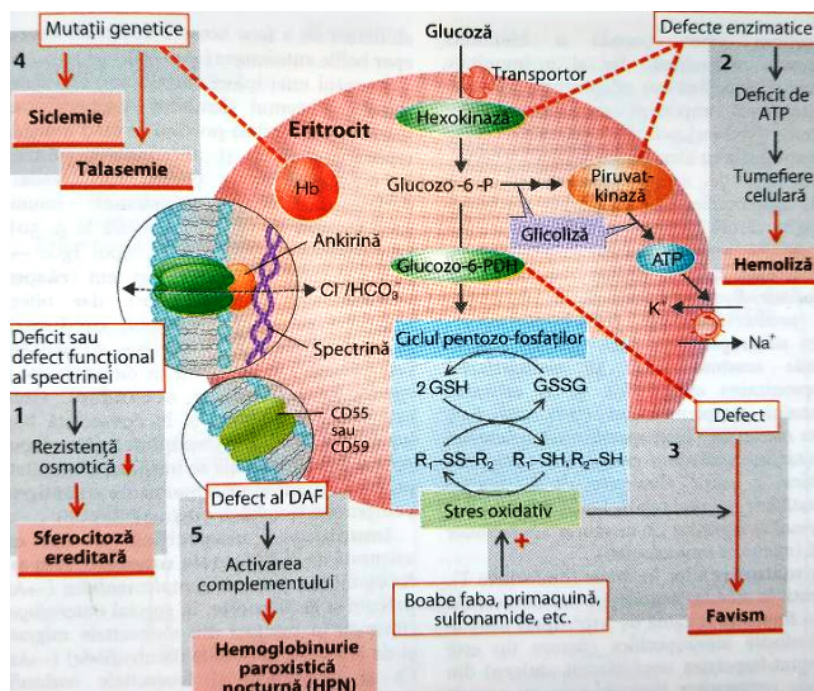


Fig. 5. Cauzele anemiei hemolitice corpusculare.

- Siclemia și talasemiile au, de asemenea, o componentă hemolitică;
- În hemoglobinuria paroxistică nocturnă (dobândită) (HPN) unele dintre eritrocite (provenite din celule stem care

au suferit mutații somatice) au o *sensibilitate crescută pentru complement*. Aceasta este consecința unui defect al ancorei membranare (glicozil-fosfatidil-inozitol) a proteinelor care protejează eritrocitele împotriva sistemului complementului

(în special factorul accelerator al dezintegrării - *decay accelerating factor* [DAF], [CD<sub>55</sub>] sau inhibitorul membranelor al lizei reactive [CD<sub>59</sub>]). Tulburarea determină activarea complementului și perforarea membranei eritrocitare.

#### Exemple de cauze ale anemiei hemolitice extracorpusculare:

- *Cauze mecanice*, precum lezarea eritrocitelor prin coliziuni cu valve cardiace artificiale sau proteze vasculare, mai ales dacă debitul cardiac (DC) este crescut.

- *Cauze imunologice*, de exemplu, în cazul incompatibilității de grup ABO în cadrul transfuziilor de sânge, sau incompatibilitatea Rh între mamă și făt.

- *Toxine*, de exemplu, anumite veninuri de șarpe.

În majoritatea formelor de anemie hemolitică eritrocitele sunt fagocitate și distruse în măduva hematogenă, splină și ficat (*hemoliză extravasculară*), iar Fe este reutilizat. Însă în **hemoliza intravasculară acută** masivă are loc supraîncărcarea haptoglobinei, iar Hb liberă este filtrată la nivel renal. În consecință poate apărea *hemoglobinuria* (urina închisă la culoare), dar și *insuficiența renală acută* prin ocluzie tubulară. În plus, **hemoglobinuria cronică** poate induce *anemie feriprivă*, debitul cardiac crește, iar hemoliza mecanică rezultată determină apariția unui cerc vicios. Fragmentele eritrocitare produse prin hemoliză intravasculară pot determina formarea de *trombi și emboli*, cu posibilitatea apariției *ischemiei cerebrale*, miocardice, renale sau a altor organe.

**DEFICIENȚA DE FIER** este definită ca o stare în care nu există un nivel corespunzător de fier necesar pentru a menține funcțiile normale fiziologice ale organismului, aceasta rezultă din absorbția inadecvată de fier, astfel încât nu poate fi acoperit necesarul pentru buna funcționare a organismului și creștere. Oricare dintre aceste situații duce la o scădere a rezervelor de fier, apreciată prin concentrațiile serice ale feritinei sau cantității de fier din măduva osoasă. Deficiența de fier poate fi însoțită sau nu de anemie.

## ANEMIA FIERODEFICITARĂ

**Anemia fierodeficitară (AF)** prezintă complexul simptomatologic (paliditate, surmenaj, apatie, modificări morfologice ale țesuturilor, ale tonusului muscular), determinată de reducerea nivelului hemoglobinei, a numărului de eritrocite într-o unitate de volum a sângelui, asociat cu reducerea fierului seric și creșterii capacității fieroliate generale a plasmii sangvine.

Anemia este o problemă globală de sănătate publică, de proporțiile unei epidemii, care afectează atât țările în curs de dezvoltare, cât și țările dezvoltate, cu consecințe

majore pentru sănătatea umană, precum și dezvoltarea socială și economică.

Datele sunt îngrijorătoare: 2 miliarde de oameni, reprezentând peste 30% la nivel global, sunt anemici, mulți din cauza deficitului de fier. În zonele cu resurse sărace, acest lucru este în mod frecvent exacerbant de o serie de alte condiții patologice, cum ar fi malaria, infecțiile parazitare, HIV/SIDA, schistosomiasis, tuberculoza, alte deficiențe nutriționale ce reprezintă factori deosebit de importanți, care contribuie la prevalența ridicată a anemiei în unele zone. La nivel global, se estimează că aproximativ 25% din copiii preșcolari au deficiență de fier. Prevalența anemiei feriprive în Europa la *sugari* <6 luni este de obicei <2%, de la 6 până la 9 luni este de aproximativ 2%-3% și de 3%-9% la copii cu vârsta de 1-3 ani. În mod similar, prevalența deficitului de fier este cea mai înaltă între 1 și 3 ani, întrucât cifrele europene de prevalență variază de obicei între 5 și 25%.

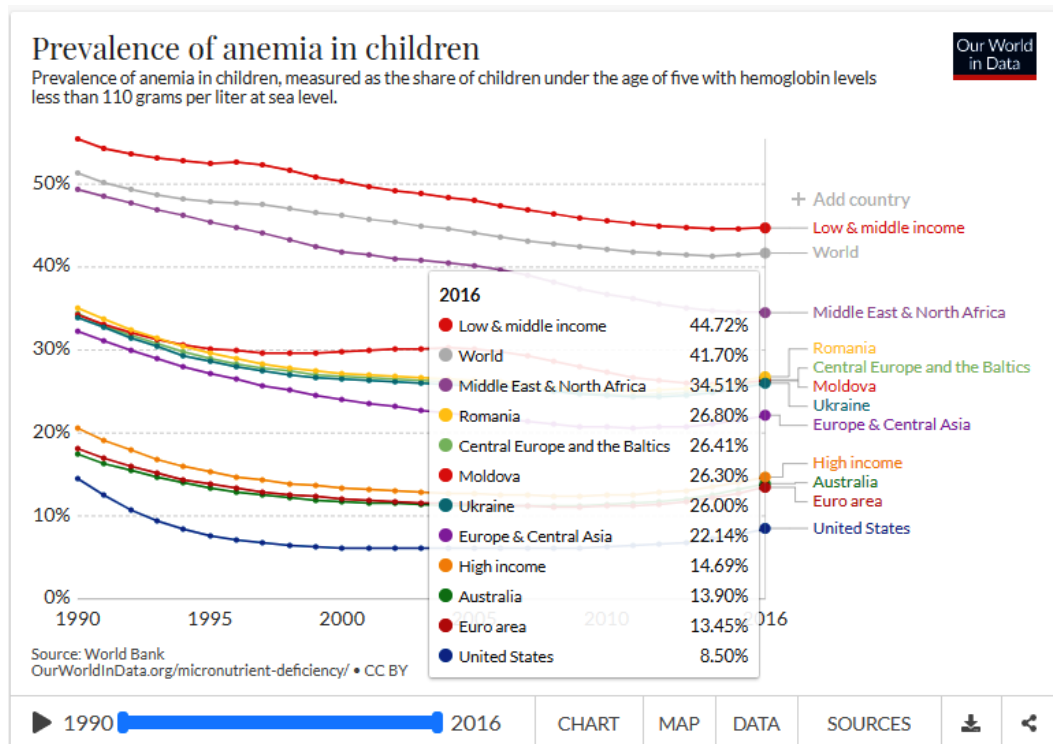
În prezent, deficitul de fier și în special anemia prin carența de fier rămâne una dintre deficiențele nutriționale cele mai grave și importante din lume. Fiecare grupă de vârstă este vulnerabilă. Rolul fierului se exercită încă din primele luni de viață, fapt ce impune evitarea unor deficiențe de fier încă din perioada de nou-născut și sugar, pentru a preveni unele complicații ireversibile.

Sugarii, copiii mici, preșcolarii și adolescenții prezintă un risc mai mare de a dobândi deficit de fier, în principal din cauza cerințelor crescute de fier în timpul perioadelor de creștere rapidă. Fără intervenție în momentul oportun, un copil a cărui dietă nu oferă suficient fier va dezvolta în cele din urmă anemie prin deficiență de fier.

Deficiența de fier afectează dezvoltarea cognitivă a copiilor până la adolescență și mielinizarea terminațiilor nervoase, contribuie la reducerea metabolismului energetic, are implicații în ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) și sindromul "picioarelor neobosite", de asemenea, are un impact negativ asupra mecanismelor imune nespecifice și specifice, și astfel este asociată cu creșterea morbidității.

Fierul este esențial pentru toate celulele. Funcțiile fierului includ:

- Implicare în metabolismul energetic;
- Reglarea genelor;
- Creșterea și diferențierea celulară;
- Legarea și transportul oxigenului;
- Utilizarea oxigenului muscular și stocarea;
- Reacțiile enzimatice;
- Sinteza neurotransmițătorilor;
- Sinteza proteinelor.



**Fig. 6.** Prevalența anemiei la copiii cu vârsta < 5 ani și nivelul Hb < 110 gr/L.

Capitalul de Fe la naștere este de 250-300 mg, din care 175 mg – Fe hemic, 30-50 mg – Fe de rezervă, 15 mg – Fe tisular, 0,5-0,7 mg – Fe seric. Ponderea sa majoră este de proveniență maternă, fiind transportat activ transplacentar – aproximativ 0,5 mg/zi în primul trimestru de sarcină, ajungând la 3-4 mg/zi în ultimele 70-80 zile de sarcină. Ligaturarea tardivă a cordonului ombilical suplimentează cu 40-50 mg capitalul de Fe.

Nevoile de fier sunt mai mari la adolescenții de sex masculin, în timpul vârfului pubertății, din cauza unei creșteri mai mari a volumului sangvin, masei musculare, mioglobinei.

Creșterea rapidă și instalarea menstruației, nevoile de fier continuă să rămână ridicate la fete, din cauza pierderii de sânge menstrual, care se situează în medie la aproximativ 20 mg de fier pe lună, iar în unele situații particulare poate să ajungă până la 60 mg. Contraceptivele orale scad pierderile menstruale, în timp ce unele dispozitive intrauterine pot mări aceste pierderi. În ciuda nevoilor crescute de fier, mulți adolescenți, în special fetele, pot avea aportul de fier de numai 10-11 mg/zi de fier total, care asigură asimilarea la aproximativ 1 mg de fier. Aproximativ trei sferturi dintre adolescente nu reușesc să acopere cerințele de fier dietetice, comparativ cu 17% dintre adolescenții de sex masculin. La copii pierderile fiziologice de fier constituie 0,1-0,3 mg/zi.

În mod convențional, se consideră că deficitul de fier evoluează în trei stadii:

1. Epuizarea rezervelor de fier (Deficiența prelatentă de fier).
2. Eritropoieza deficitară (Deficiența latentă de fier).
3. Deficiența evidentă, propriu-zis, anemia feriprivă de diferit grad.

În *prima etapă*, rezervele de fier sunt epuizate, aspect cuantificat prin dozarea feritinei serice, dar aceasta reprezintă un reactant de fază acută, fiind modificată în stări infecțioase sau inflamatorii. Gradul de saturare a transferinei (raportul dintre fierul seric și transferină) este un marker mai fiabil decât sideremia și va scădea în prima sau a doua etapă a deficienței de fier. Totuși, feritina este mai frecvent utilizată ca marker de epuizare a fierului din organism.

În *a doua etapă*, în eritropoieza fiero-deficitară receptorii serici pentru transferină cresc în plasmă ca marker de nevoi crescute de fier în țesuturile organismului. Mai mult decât atât, zinc-protoporfirina eritocitară din celulele roșii din sânge va crește, în timp ce concentrația de hemoglobină (Hb) va scădea.

În *etapa a treia*, de anemie feriprivă, concentrația de hemoglobină din sânge va fi redusă, iar indicii eritrocitari vor fi scăzuți. Combinația dintre Hb și feritină este considerată cea mai sensibilă în evaluarea eficienței administrării de fier atât la copii, cât și la adulți.

**Tabelul 1. Anemia feriprivă – ESPGHAN.****Valorile de referință sugerate pentru definirea anemiei și valorile feritinei serice la diferite vârste.**

Marker	Vârsta				
	0-1 săpt.	2 luni	4 luni	6-24 luni	2-5 ani
Hemoglobina (g/L)	135	90	105	105	110
Feritina serică (µg/L)	40	40	20	10-12	10-12

**Tabelul 2. Clasificarea anemiei fierodeficitare conform gradului de severitate.**

	Nivelul hemoglobinei	Nr. eritrocitelor/l
Anemie gradul I	120-91 g/l (copil > de 5 ani) 110-91 g/l (copil < de 5 ani)	$3,9-3,5 \times 10^{12}/l$
Anemie gradul II	90-71 g/l	$3,4-2,5 \times 10^{12}/l$
Anemie gradul III	<70 g/l	$< 2,5 \times 10^{12}/l$

**Factori de risc al AF**

- Nivel insuficient de fier în organism (dereglarea circulației sangvine fetoplacentare, hemoragii fetomaterne și fetoplacentare, sindromul transfuziei fetale în cazul sarcinii multiple, melena intrauterină, prematuritate, anemie gravă și de durată la gravidă, ligaturarea precoce sau tardivă a bontului ombilical, hemoragie intranatală în urma traumatismului prin intervenții obstetricale sau a anomaliiilor de dezvoltare a placentei și vaselor ombilicale).

- Necesități crescute de fier ale organismului (prematuritate, copii cu masa corporală mare la naștere, copii în a doua jumătate a primului an de viață, adolescenți).

- Insuficiența de fier în alimentație (introducerea timpurie a alimentației artificiale, alimentație preponderent cu lapte de vaci sau capre, cu amestecuri neadaptate, făinoase, lactate sau dietă lacto-vegetariană, dietă neechilibrată).

- Pierderi de fier în urma hemoragiilor de diversă etiologie, dereglarea absorbției intestinale (maladii inflamatorii cronice ale intestinului, sindrom de malabsorbție), precum și metroragiile însemnate și îndelungate la fete.

- Dereglarea metabolismului Fe în organism (dezechilibrul hormonal prepubertar și pubertar).

- Dereglarea transportului și utilizării Fe în organism (hipo- și atransferinemia, enzimopatii, procese autoimune).

- Reabsorbția insuficientă a Fe în tractul gastrointestinal (stări agastrale și postrezecționale).

- Maladiile parazitare.

Primele 6 luni de viață, cunoscute ca perioada cu cel mai accelerat ritm de creștere, când se epuizează rezervele de fier, reprezintă perioada critică a vieții pentru menținerea

echilibrului dinamic între cerințele nutriționale și aportul de fier. În primele 4 luni de viață, fierul este asigurat de lapte. Laptele matern conține 1,0-1,5 mg Fe/litru, din care se absorb 50%, spre deosebire de laptele de vacă integral, care conține 1 mg Fe/litru, din care se absorb doar 10%.

**Grupuri de copii cu risc înalt de a dezvolta AF:**

- Copii prematuri
- Copii din sarcină multiplă sau asociate cu gestoze, insuficiență fetoplacentară, complicații ale patologiilor cronice la gravidă
- Copii cu dismicrobism intestinal și alergii alimentare
- Copii alimentați artificial
- Copii cu creștere accelerată
- Copii cu hipotrofie
- Copii cu rahitism
- Copii frecvent bolnavi
- Copii cu diateze constituționale.

**Semnele și simptomele** deficitului de fier la copii pot include: probleme de comportament, scăderea performanțelor cognitive, infecții repetate, pierderea poftei de mâncare, letargie, dispnee, transpirație crescută, preferințe alimentare ciudate (pica), dezvoltare staturo-ponderală nesatisfăcătoare, scăderea rezistenței la efort, reducerea forței musculare.

Semnele și simptomele de mai sus se încadrează în următoarele sindroame: *sindromul sideropenic* și *sindromul anemic*.

Tabloul clinic al *stărilor sideropenice* este dependent de gradul și stadiul evoluției deficienței de fier, de durata lor de instalare. Semnele clinice ale deficienței latente de fier sunt determinate de reducerea activității enzimelor care au în

componenta lor elementul de fier și se manifestă prin sindrom sideropenic.

**Sindromul sideropenic** se manifestă prin următoarele semne: *modificări epiteliale* (schimbări trofice ale pielii, unghiilor, părului, mucoaselor); *pica chlorotica* (pagofagie, geofagie, ingestie de praf, cărămidă etc.) corectabilă la administrarea medicamentelor; *reații vegetativ-vasculare*; *deregări ale procesului de absorbție intestinală*.

**Sindromul anemic** nu este specific doar pentru AF. Se manifestă prin semne din partea diferitor organe și sisteme: hematologic, digestiv, neuropsihic, cardiac, cutaneo-mucos, imunologic.

Debutul manifestărilor clinice este diferit: frecvent – după vârsta de 2-3 luni la prematuri și după 5-6 luni la sugarii născuți la termen.

**Tabelul 3. Manifestările clinice ale AF.**

	<b>Manifestări clinice</b>
Afecțiuni ale pielii și mucoaselor	Unghii plate, păr uscat și fragil, koilonichie (unghii în formă de lingură), glossita atrofică, stomatită angulară, arsuri ale limbii, paliditatea tegumentelor.
Afecțiuni musculare	Scăderea performanțelor fizice.
Afecțiuni ale aparatului digestiv	Anorexie sau apetit capricios, disfagie, stomatită angulară, limba lucioasă, hepato- și splenomegalie (inconstant), semne de malabsorbție, scăderea acidității gastrice, gastrita atrofică însoțită de aclorhidrie histaminorefractară, atrofia mucoasei duodeno-jejunale cu malabsorbție pentru xiloză, lipide, vitamina A.
Afecțiuni ale sistemului pulmonar	Tahipnee în formele severe de anemie, semne de suprainfecție pulmonară.
Afecțiuni ale sistemului cardio-vascular	Palpitații, tahicardie, suflu sistolic, cardiomegalie, dispnee.
Modificări neuropsihice	Apatie, oboseală, adinamie, somnolență sau iritabilitate, retard psiho-motor, scăderea receptivității și a performanțelor școlare, cefalee, scăderea memoriei, spasmul hohotului de plâns.
Tulburări de creștere	În special creșterea ponderală redusă, în cazuri severe – nanism.
Afecțiuni ale sistemului imun	Deficit imunitar prin scăderea ponderii limfocitelor T, a capacității de fagocitoză și prin pierderea intestinală de imunoglobuline.

Intervențiile propuse pentru prevenirea deficienței de fier la diferite vârste includ suplimentarea cu fier la femeile gravide, pensarea mai târzie a cordonului ombilical, suplimentarea cu fier la sugari și copii cu greutate mică la naștere (picături de fier), formule de lapte îmbogățite cu fier,

alimentație complementară corectă, evitarea alimentației cu lapte de vacă.

Societatea Europeană de Gastrologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică a furnizat recomandările cu privire la necesarul de fier la sugari și copii.

**Tabelul 4. Aportul de fier pe grupe de vârstă conform Ghidului ESPGHAN 2014.**

<b>Sugari 6-12 luni</b>	<b>Copii 1-3 ani</b>	<b>Copii 4-8 ani</b>	<b>Copii 9-13 ani</b>
0,9-1,3 mg/kg corp	0,5-0,8 mg/kg corp	0,3-0,5 mg/kg corp	0,2-0,3 mg/kg corp
7,8-11 mg	5,8-9 mg	6-10 mg	8-11 mg

Suplimentele de fier (de exemplu, fier picături) nu sunt recomandate sugariilor născuți la termen, cu greutate normală

la naștere, alăptați la sân în primele luni de viață. Sugarii cu greutate mică la naștere (*low birth weight* - LBW) au o cantitate

totală de fier în organism mai mică și o rată de creștere mai mare, comparativ cu cei cu greutatea normală la naștere, de aici și cerințele crescute de fier, chiar înainte de a împlini 6 luni. Ghidul ESPGHAN concluzionează că administrarea a 1-2 mg Fe/kg corp/zi, începând în intervalul 2-6 săptămâni de viață, la sugarii cu greutate mică la naștere (2000-2500 g), până la vârsta de 6 luni previne instalarea anemiei feriprive, fără efecte adverse și reduce riscul apariției de tulburări comportamentale mai târziu. Sugarii LBW, cu greutatea <2000 g trebuie să primească suplimente de fier, în doză de 2 până la 3 mg/zi, în conformitate cu liniile directoare ESPGHAN pentru nutriția enterală a copiilor prematuri.

Laptele de vacă integral nu ar trebui administrat înaintea vârstei de 1 an, iar după această vârstă cantitatea trebuie limitată la maximum 500 ml/zi.

### Diagnostic

Diagnosticul AF necesită culegerea detaliată a anamnezelor și efectuarea examenului fizic complex. La suspectarea AF se vor indica investigațiile de laborator obligatorii pentru stabilirea diagnosticului clinic:

- ✓ Analiza generală a sângelui periferic (inclusiv reticulocite și trombocite)
- ✓ Determinarea conținutului și concentrației Hb într-un eritrocit
  - ✓ Fe seric
  - ✓ Capacitatea feroliantă (generală și latentă) a plasmii
  - ✓ Coeficientul de saturație a transferinei
  - ✓ Feritina serică.

**Numărul de eritrocite (Er)** reprezintă testul de bază pentru evaluarea eritropoiezei. Eritrocitele sunt cele mai numeroase și mai specializate celule ale organismului, principala lor funcție constând în transportul O<sub>2</sub> de la plămâni la țesuturi și transportul CO<sub>2</sub> de la țesuturi la plămâni. Acest fenomen se realizează prin intermediul hemoglobinei conținute în eritrocite.

**Hemoglobina (Hb)** reprezintă componentul principal al eritrocitelor (95% din proteinele citoplasmice eritrocitare), servește ca vehicul pentru transportul O<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub>.

Hemoglobina este o proteină conjugată, constând dintr-un tetramer format din două perechi de lanțuri polipeptidice (globine), fiecare dintre acestea fiind conjugată cu un grup de hem, un complex al unui ion de fier cu pigmentul roșu, porfirină, care conferă sângelui culoarea roșie. Fiecare gram de hemoglobină poate transporta 1,34 ml O<sub>2</sub>.

**Indicii de laborator care caracterizează starea „sângelui roșu” în analiza clinică**

**Indicele de culoare (IC)** reprezintă conținutul relativ al hemoglobinei în eritrocite.

$$IC = (Hb \times 3) / Er \text{ (Valorile normale - 0,86-1,05)}$$

**Hematocritul (Hct)** reprezintă volumul pachetului de celule; măsoară raportul dintre volumul ocupat de eritrocite și volumul sangvin total. Hct se exprimă ca fracție decimă în procent.

**Hemoglobina eritocitară medie (HEM)** este o măsură a conținutului mediu de hemoglobină pe eritrocit: **HEM = Hb(g/l) × 10 / Nr. Er. (×10<sup>6</sup>/μL)**. HEM se exprimă în picogramme (pg).

**Concentrația medie a hemoglobinei în 1 eritrocit (CHEM)** reprezintă indicele care reflectă gradul de saturație a eritrocitelor cu hemoglobină. **CHEM = Hb (g/l) × 100 / Hct (%)**, CHEM se exprimă în g/l sau %.

**Volumul mediu al eritrocitelor (VEM)** reprezintă volumul ocupat de un singur eritrocit; este un indice util pentru clasificarea anemiilor și poate sugera mecanismul fiziopatologic al afectării eritrocitare. VEM este calculat după formula: **VEM = Hct (%) × 10 / Nr. Er. (×10<sup>6</sup>/μL)**. VEM se exprimă în femtolitri (fl).

**Alterarea morfologiei eritrocitare** - microcitoză adaptivă - VEM <75 fl; anizocitoză - eritrocite de diferite dimensiuni; poichilocitoză - eritrocite de diferite forme; hipocromie - IC < 0,86.

**Măduva osoasă** se caracterizează prin hiperplazie moderată, predominant eritroblastică, cu apariția eritroblaștilor (mici, cu contur neregulat, zdrențuit), diseritropoeza (cario-rexis, multinuclearitate, fragmentare nucleară). Hemosiderina lipsește în celulele reticulare, sideroblaștii sunt sub 10%.

**Tablelul 5. Valori de referință ale hemogramei.**

Vârsta	Nr. Er.(10 <sup>12</sup> /l)	Hb (g/l)	Hct (%)	VEM(fl)	HEM(pg)	CHEM(g/l)
<1 lună	3,9-5,9	134-198	41-65	85-120	30-37	280-350
1 lună	3,3-5,3	107-171	33-55	85-110	29-36	280-350
2-3 luni	3,3-5,3	94-130	28-42	84-106	27-34	280-350
4-5 luni	3,5-5,1	103-141	32-44	76-97	25-32	290-370
6-8 luni	3,9-5,5	114-140	33-41	70-89	25-30	320-370



9-11 luni	4,0-5,3	114-140	33-41	70-89	25-30	320-370
1 an	4,1-5,3	113-141	32-40	70-89	22-30	320-380
2-3 ani	3,7-4,9	110-140	32-42	73-89	25-31	320-370
4-5 ani	3,7-4,9	110-140	32-42	73-89	25-31	320-370
6-8 ani	3,8-4,9	115-145	33-41	75-89	25-31	320-370
9-11 ani	3,9-5,1	120-150	34-43	76-90	26-32	320-370
12-14 ani	B 4,1-5,2	120-160	35-45	77-94	26-32	320-370
	F 3,8-5,0	115-150	34-44	76-95	26-32	320-360
15-17 ani	B 4,2-5,6	117-166	37-48	79-95	27-32	320-360
	F 3,9-5,1	117-153	34-44	78-98	26-34	320-360
18 ani	B 4,3-5,7	132-173	39-49	80-99	27-34	320-370
	F 3,8-5,1	117-155	35-45	81-100	27-34	320-360

**Numărul de reticulocite.** Reticulocitele sunt eritrocite anucleate tinere, imature, care conțin acizi nucleici reziduali (ARN). După expulzarea nucleului, eritrocitele rămân în măduvă până la patru zile, timp în care are loc o scădere continuă a numărului de poliribosomi și a sintezei de Hb. După ce părăsesc măduva osoasă, aceste eritrocite tinere se maturizează complet în circulația periferică în circa 1-2 zile, timp în care pierd complet capacitatea de sinteză proteică (respectiv poliribosomi care conțin ARN), iar sinteza de Hb încetează.

Prezența reticulocitelor: adult – 0,5-2% din numărul total de eritrocite; nou-născut – 2,5-6,5% din numărul total de eritrocite (scade la nivelul pentru adult din a doua săptămână de viață).

**Capacitatea regeneratoare** a măduvei osoase: 5-30‰ – normoregenerare; >30‰ – hiperregenerare; 4-2‰ – hiporegenerare; 1-0‰ – aregenerare.

#### **Indicii de laborator ce caracterizează metabolismul fierului**

Metabolismul fierului este caracterizat de indicii de transport ai fierului și parametrii rezervelor de fier în organism.

##### **Indicii ce caracterizează transportul fierului**

Indicii de apreciere a rezervelor de fier includ următorii parametri:

- fierul seric;
- capacitatea totală de legare a fierului;
- capacitatea latentă de conjugare a fierului;
- coeficientul de saturație a transferinei.

**Fierul seric (FS)** reprezintă un indice biochimic de laborator și reflectă cantitatea de fier nehemeric care se află în serul plasminic. Fierul nehemeric al plasmii sangvine este

reprezentat de componentul fierului în transferină și feritina plasminică. Deoarece conținutul de feritină în plasmă este minimal, se consideră că fierul seric este echivalent cu cantitatea de fier ce se conține în transferină.

Valorile normale ale fierului seric, în dependență de vârstă, prezintă:

- la nou-născuți – 5,0-19,3 μmol/l;
- la copiii mai mari de 1 lună – 10,6-33,6 μmol/l.

**Capacitatea totală a plasmii de legare a fierului (TIBC) (Capacitatea fieroliantă a plasmii)** reprezintă un indice de laborator biochimic care caracterizează cantitatea totală de fier ce poate fi conjugată de transferina plasmii și, indirect, reflectă cantitatea de transferină în plasmă.

Limitele normale ale indicelui sunt 40,6-62,5 μmol/l.

**Capacitatea latentă a plasmii de conjugare a fierului** reprezintă un indicator ce reflectă diferența matematică a semnificației capacității fieroliantă generale și a fierului seric.

Capacitatea latentă = TIBC – FS. În limitele normale valoarea minimă a capacității latente nu depășește 47 μmol/l.

**Coeficientul de saturație a transferinei (CST)** este un indice derivat care reflectă proporția fierului seric în valoarea capacității totale de legare a fierului:

$CST = (FS : TIBC) \times 100 (\%)$ . În limitele normale, pragul de jos al coeficientului de saturație a transferinei nu este mai mic de 17%.

**Indicii rezervelor de fier.** Rezervele de fier în organism sunt reflectate prin indicii nivelului de feritină în plasmă și în țesuturi și ai testului cu Desferal.

**Feritina serică** este unul din cele mai adecvate teste utilizate pentru relevarea rezervelor de fier în organism (există o corelare înaltă între acești doi indici).

**Tabelul 6. Indicii feritinei serice în dependență de vârstă.**

Vârsta copilului	Feritina serică, $\mu\text{g/l}$
0-28 zile	175
3 luni	146
6 luni	51
9 luni	37
12 luni	32
10 ani	34
14 ani	36

**Notă:** Indiferent de vârsta copilului, în calitate de criteriu de epuizare a rezervelor de fier în țesuturi servește feritina cu nivelul mai jos de 10-12  $\mu\text{g/l}$ .

**Testul cu Desferal** este bazat pe proprietatea Desferalului de a forma cu ionii de fier din componența hemosiderinei, feritinei (metaloproteide de rezervă) complexe care ulterior sunt eliminate prin urină. Prin aprecierea indicilor eliminării diurne a acestor complexe prin urină sunt estimate rezervele de fier în organism:

- Nou-născuți – 0,164±0,019 mg/24 ore
- Prematuri – 0,092±0,014 mg/24 ore
- Copii până la 4 ani – 0,41±0,03 mg/24 ore
- Copii de 5-6 ani – 0,57±0,09 mg/24 ore
- Copii de 7-11 ani – 0,71±0,05 mg/24 ore
- Copii mai mari de 12 ani – 0,73±0,07 mg/24 ore.

**Criteriile de diagnostic al deficienței latente de fier.**

Actualmente în calitate de criterii pentru deficiența latentă de fier sunt recunoscute nivelul fierului seric, **modificarea indicilor de transport al fierului**, dar fără semne de laborator de anemie: cel puțin 110 g/l de hemoglobină pentru copiii cu vârsta de până la 6 ani și 120 g/l pentru copiii mai mari de 6 ani:

- ✓ majorarea capacității generale de legare a fierului peste 63  $\mu\text{mol/l}$ ;
- ✓ majorarea capacității latente de legare a fierului peste 47  $\mu\text{mol/l}$ ;
- ✓ reducerea fierului seric peste 14  $\mu\text{mol/l}$ ;
- ✓ reducerea coeficientului de saturație a transferinei până la 17-15%.

**Principiile esențiale de tratament al stărilor sideropenice.**

**Scopul** constă în compensarea deficienței de fier și recuperarea rezervelor de fier în organism. Acest scop poate fi atins doar prin înlăturarea și excluderea pe viitor a cauzelor care provoacă anemia, urmate de recuperarea deficienței de fier în organism.

**Strategiile dietetice**

Sursele de fier sunt reprezentate de pește și carne de pasăre, linte, fasole uscată, produse din cereale, legume, fructe uscate și melasă; cele de origine animală sunt absorbite în mod eficient de către receptorii din intestin, în timp ce biodisponibilitatea fierului din plante este determinată de prezența unor factori alimentari care îmbunătățesc sau inhibă absorbția acestuia.

*Reacții adverse posibile ale fierului*

De remarcat că fierul este un puternic prooxidant și că, spre deosebire de majoritatea celorlalte nutriențe, nu poate fi eliminat în mod activ. La adulți, riscul de supraîncărcare cu fier este în principal limitat la persoanele cu hematocromatoză ereditară; la copii, riscul de supraîncărcare cu fier trebuie luat în considerare și la cei fără această predispoziție genetică. Suplimentarea excesivă cu fier la sugari poate avea efecte adverse, de exemplu, un risc crescut de afectare neuronală, reducerea capacității de apărare imunitară și o dezvoltare necorespunzătoare. Pentru că un consum ridicat de fier poate avea efecte negative, este important să se identifice cerințele de fier și să se identifice grupurile de risc care ar trebui să beneficieze de un aport crescut de fier. De asemenea, este important să se păstreze suplimentele de fier bine închise și departe de accesul copiilor, deoarece, nu de puține ori, cele sub formă de comprimate au fost confundate de către copii cu acadele.

În prezent, se discută despre conceptul pluricarențial al anemiei. De aceea, pe lângă deficitul de fier, este necesar de luat în considerare deficiența altor oligoelemente (Cupru, Zinc), precum și a vitaminelor (vitamina C, vitamine din grupul B- B2, B6, B9; B12), cu care se asociază frecvent și despre care se cunoaște că sunt implicate în metabolismul fierului în organism și în hematopoieză.

OMS a elaborat un pachet cuprinzător de măsuri de sănătate publică, care abordează toate aspectele legate de deficitul de fier și carențele nutriționale asociate și anemia feriprivă. Acest pachet este implementat în țările cu un nivel ridicat de deficit de fier și anemie, precum și o rată crescută de infecții. Printre măsurile elaborate se numără:

- Creșterea aportului de fier: diversificarea cu alimente bogate în fier, inclusiv preparatele industriale și suplimentele de fier;

- Controlul infecțiilor: programe de imunizare, precum și controlul pentru boli infecțioase (malaria, schistosomiasis);
- Îmbunătățirea statusului nutrițional: prevenirea și controlul altor deficiențe nutriționale, cum ar fi cea de Cupru, Zinc sau Vitamine – C, B2, B6, B9, B12.

#### Principii de bază în tratamentul AF:

- Recuperarea deficitului de fier este imposibilă fără preparate medicamentoase.
- Prelucrarea termică și mecanică a alimentelor nu sporește absorbția fierului.
- Terapia AF trebuie efectuată preferențial cu preparate de fier perorale.
- Terapia AF nu se va întrerupe după restabilirea nivelului Hb și a numărului de eritrocite.

- Hemotransfuziile în AF se vor efectua doar la indicații vitale.

#### Tratamentul AF cu preparate perorale

Atitudinile terapeutice ale anemiei deficitare au suferit câteva etape principiale – începând cu primul remediu medicamentos sulfatul de fier și până la preparate adaptate metabolic și specific. Astfel, au fost administrate diferite preparate de fier sub formă de remediu bivalent și trivalent. Actualmente există remedii medicamentoase de o biodisponibilitate optimă. La aceste grupe de preparate se referă complexe de fier trivalent cu polimaltoză sau saharoză, preparatele liofilizate. În curs de cercetare sunt remediile cu acțiune la nivel mitocondrial.

**Tabelul 7. Conținutul de Fe în preparate medicamentoase.**

Preparatul	Forma Fe în preparat	Cantitatea totală de fier în preparat (mg)	Cantitatea activă de fier în preparat
Ferumm Lek	polimaltoză Fe hidroxid	100	20%
Hemoglovit	polimaltoză Fe hidroxid	1 ml – 17,5	20%
Maltofer	polimaltoză Fe hidroxid	1 ml sirop – 50	20%
Ferroprotina	produs liofilizat	40	25%
Hemofer	clorură de Fe	1 picătură soluție – 7,8	1,5 mg
Ferrogradumet	sulfat de Fe	1 comprimat – 105	10%
Sorbifer Durules	sulfat de Fe	1 comprimat – 100	10%

#### Avantajele remediilor cu administrare perorală

1. Ridică nivelul Hb cu doar 2-4 zile mai târziu decât în cazul administrării parenterale.
2. Preparatele perorale rareori induc reacții adverse substanțiale, spre deosebire de cele parenterale.
3. Nu duc la dezvoltarea hemosiderozei în cazul stabilirii incorecte a diagnosticului.

#### Preparatele de fier indicate

- Monopreparate:

Grupul Ferroprotinei - fierul trivalent legat de o proteină transportatoare ovoalbumina, formează

un complex ce asigură absorbția prin pinocitoză a aproximativ 95% de fier. Fiind o proteină ferică, complexul imediat se include în hematopoeză, este maximal eficient, bine tolerat, nu necesită pH acid și alți cofactori pentru absorbție. Reprezentant - Ferroprotina 40 mg pentru 24 ore, administrare per orală.

– **Complex de hidroxid de Fe<sup>3+</sup>** cu polimaltoză: sirop, soluție, comprimate. (Moleculele polinucleare de hidroxid

de fier (III) sunt înconjurate la suprafață de un număr de molecule de polimaltoză legate necovalent, rezultând un complex molecular cu o masă totală de 50 kDa, care este atât de mare, încât difuzia prin membrana mucoasă este de aproximativ 40 de ori mai mică decât cea a unităților de fier(II) x 6 H<sub>2</sub>O(hexahidrate). Complexul este stabil și nu eliberează fier ionic în condiții fiziologice. Fierul din molecule este legat într-o structură similară cu cea formată fiziologic în cazul feritinei. Datorită acestei similarități, numai fierul trivalent din complex este absorbit printr-un proces activ. Prin intermediul unui schimb competitiv de liganzi, orice proteină fixatoare de fier din suc gastrointestinal sau de pe suprafața epitelului poate fixa fierul trivalent. Fierul absorbit este stocat în principal în ficat, unde este legat de feritină.

Absorbția: Studiile efectuate utilizând tehnica izotopilor radioactivi gemeni (<sup>55</sup>Fe și <sup>59</sup>Fe) demonstrează că absorbția fierului măsurată ca fracție de fier încorporat în hemoglobină din eritrocite este invers proporțională cu doza administrată (cu cât doza este mai mare, cu atât absorbția este mai mică).

Există o corelație statistică negativă între gradul de deficiență de fier și cantitatea de fier absorbită (cu cât deficiența este mai mare, cu atât absorbția este mai bună). Cel mai mare procent de absorbție are loc în duoden și jejun.

**Distribuția și metabolizarea:** Concentrația maximă de fier se atinge după 24 de ore de la administrare. Complexul macromolecular este eliminat din sânge în sistemul reticulo-endotelial și metabolizat în cele două componente: hidroxidul de fier și polimaltoza. Eliberarea lentă a fierului din complex explică buna sa tolerabilitate. Fierul circula legat în sânge de transferină, este depozitat în țesuturi sub formă de feritină, încorporat în hemoglobină în măduva osoasă și utilizat pentru eritropoieză. Numai mici cantități de fier sunt eliminate. Polimaltoza este metabolizată prin oxidare sau eliminată. În mici cantități, complexul nemetabolizat poate traversa bariera placentară și în foarte mici cantități poate trece în laptele matern. În mici cantități, fierul traversează placenta legat de feritină sau transferină, iar în lapte poate trece legat de lactoferină.

**Eliminare:** Fierul care neabsorbit este excretat prin fecale. Excreția prin exfolierea celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal și ale pielii, precum și prin transpirație, bilă și urină reprezintă numai circa 1 mg fier zilnic.

– Fierul absorbit este depozitat în principal în ficat, unde este legat de feritină. Ulterior, acesta este încorporat în hemoglobină la nivelul măduvei osoase.

– Complexul de hidroxid de fier trivalent polimaltoză nu are proprietăți oxidante așa cum au sărurile de fier bivalent. Susceptibilitatea la oxidare a lipoproteinelor (precum VLDL și LDL) este redusă.

• **Remedii de fier liofilizate (1. Ferroproteina și derivatele ei, 2. Formele dipozomale):** Micronizarea și microcapsularea fierului în lipozomi, sub formă de plic, este cea mai avansată abordare pentru a combate ambele probleme legate de suplimentarea fierului - absorbție și toleranță. Micronizarea este fenomenul de reducere a mărimii individuale a particulelor, prin aceasta, creșterea solubilității și, prin urmare, biodisponibilitate, datorită creșterii raportului suprafeței la medicament. Microcapsularea este atunci când fierul micronizat este încapsulat în interiorul unor straturi lipidice, similare cu stratul bilipidic stratificat biologic. Bistratificarea fosfolipidică exterioară protejează miezul interior de fier de degradarea enzimatică din cavitatea bucală sau stomac și, de asemenea, previne oxidarea și degradarea fierului. Lipozomii de fier, care sunt de dimensiuni nano, au avantajul unei absorbții mai rapide și mai bune, cu deteriorare oxidativă minimă și incidență mai mică a efectelor secundare. Stratul lipidic al fierului lipozomal conferă moleculei stabilitatea și capacitatea de a elibera conținutul treptat. Eliberarea treptată ajută la

o mai bună absorbție. Această tehnologie sofisticată de încapsulare lipozomală împiedică, de asemenea, fierul să intre în contact direct cu mucoasa intestinală, având deci o toleranță mai bună.

• **Sulfatul de fier (Sorbifer)** conține fier elementar Fe (II) sub formă de sulfat feros anhidru și acid ascorbic. Absorbția sulfatului de fier ( $\text{FeSO}_4$ ) este facilitată de (DMT1) transportorul de ioni metalici divalenți în intestinul subțire proximal (duodenul și jejunul proximal). Capacitatea de absorbție a pacienților anemici poate fi mai mare decât a subiecților sănătoși, la aceștia suprafața de absorbție este considerabil extinsă către zona distală. Procesul de absorbție este sensibil la numeroși factori alimentari care pot împiedica acest proces, ducând la absorbție insuficientă și la deficit de fier.

• **Preparate combinate (Fe, Mn, Cu):** soluție, comprimate

Vârsta	Dozele fierului elemental (activ)
< 5 ani	4-6 mg/kg/24ore
5-12 ani	75-100 mg/24ore
12-18 ani	150-200 mg/24ore

#### **Mod de administrare**

• Terapia AF cu ajutorul remediilor medicamentoase va începe în doze egale cu 1/2 din doza terapeutică, cu atingerea treptată a dozei terapeutice în decurs de 3 zile (ținându-se cont de toleranța individuală a pacienților).

- Doza zilnică se împarte și se administrează în 2-3 prize.
- Preparatele de fier trivalent și liofilizate au un mecanism special de absorbție și nu depind de alimentație și de administrare concomitentă cu alte remedii medicamentoase.
- Preparatele de fier nu vor fi combinate cu ceai, lapte, deoarece scad absorbția medicamentului.

#### **Tratamentul AF cu preparate parenterale**

##### **Indicații**

- Stări după rezecția stomacului, intestinului subțire
- Sindrom de malabsorbție
- Colita ulceroasă nespecifică
- Enterocolită cronică
- Anomalii ale tractului gastrointestinal
- Esofagită cronică
- Intoleranța preparatelor perorale

##### **Contraindicații:**

- Anemia aplastică
- Anemia hemolitică
- Hemosideroza, hemocromatoza
- Anemii sideroacrestice
- Talasemia

- Alte anemii care nu sunt cauzate de deficiența de fier.  
Formule de calcul ale dozelor de preparate parenterale  
Doza de cură cu preparate parenterale în AF:

**Cantitatea de Fe activ (mg)=MC×(78-0,35×Hb), unde**

MC - masa corporală (kg)

Hb - concentrația hemoglobinei copilului (g/l)

Doza de cură a remediului medicamentos:

**Cantitatea preparatului (ml)=DCF/CFP, unde**

DCF - doza de cură a fierului (mg)

CFP - conținutul de fier (mg) în 1 ml de soluție de preparat

**Tabelul 8. Dozele fierului elemental (activ).**

Vârsta	Dozele fierului elemental (activ)
1-12 luni	Până la 25 mg/24 ore Fe activ
1-3 ani	25-40 mg/24 ore
>3 ani	49-50 mg/24 ore
Mod de administrare a preparatelor parenterale Preparatele de fier parenterale se recomandă a fi administrate 1 dată la 1-2 zile și la primele administrări se va introduce doza înjumătățită.	

**Evoluția și prognosticul** anemiei feriprivate sunt favorabile, cu condiția înlăturării cauzei generatoare. Formele ușoare au tendința de autocorecție prin creșterea absorbției fierului și reconstituirea rezervelor, realizabilă în condițiile unui aport adecvat de Fe.

**Lipsa răspunsului** la tratamentul cu Fe ridică problema:

- corectitudinii diagnosticului etiologic (asociere cu afecțiuni inflamatorii, boli hepatice sau renale etc.);
- justeții prescripției terapeutice (doza, calea de administrare, durata);
- respectării indicațiilor terapeutice;
- existenței unor boli asociate sau complicații nerezolvate (sângerare, enteropatie exsudativă și/sau hemoragică, malabsorbție, carență asociată de acid folic).

## ANEMIA APLASTICĂ

**Anemia aplastică (AA)** este o disfuncție hematopoietică severă, potențial letală, caracterizată printr-o măduvă osoasă hipoaplastică sau aplastică și pancitopenie periferică, fiind o boală rară, cu apariție sporadică, necontagioasă, cauzată de distrugerea celulei stem pluripotente în măduvă cu încărcarea grasă a țesutului hematopoietic medular ce poate duce la insuficiență medulară.

Paul Ehrlich a introdus conceptul de anemie aplastică în 1888, când a studiat un caz al unei femei însărcinate, care a murit din cauza insuficienței măduvei osoase. Abia în 1904, Anatole Chauffard a numit această tulburare anemie aplastică.

**Epidemiologie:** incidența AA dobândite este de 2–5 în Europa, 4–6 în Rusia și 4 cazuri la 1 milion de copii în Republica Belarus, pe când AA congenitală la nivel mondial este de 1-13 cazuri la un milion de copii, dintre care 25% sunt cazuri familiale. Aproximativ 1000 de pacienți sunt diagnosticați anual cu AA în SUA, cu o rată a mortalității de 50%. Deoarece neutropenia este prezentă la toți pacienții cu AA, infecțiile asociate neutropeniei sunt o cauză majoră a morbidității și mortalității la această populație. Răspândirea AA în grupurile de vârstă e diferită, remarcându-se o distribuție bifazică: de la vârsta de 10 ani până la 20 și de peste 60 de ani. Anemiile aplastice dobândite (AAD) reprezintă 80% din totalul AA la copil, iar cele ereditare reprezintă 20%. Nu s-a demonstrat relația reciprocă dintre îmbolnăvirea de anemie aplastică și apartenența etnică, totuși se observă o creștere a prevalenței în țările asiatice. Raportul între sexe în această patologie constituie 1:1. În Republica Moldova, conform datelor neoficiale, incidența AA ar fi de 3-5 cazuri/mln/an.

Boala poate îmbrăca două forme, și anume forma congenitală și forma dobândită, diferențierea dintre cele 2 forme fiind esențială pentru alegerea tratamentului adecvat. Această diferențiere este cu atât mai grea cu cât forma congenitală poate să nu fie acompaniată de manifestări somatice și poate să apară chiar și la vârsta adultului.

**Clasificarea anemiilor aplastice (Young N.S., Alter B. P. 1994)**

### Anemiile aplastice dobândite

#### I. AA idiopatice

##### – AA secundare:

- AA induse de factori nocivi: radiații ionizante, preparate medicamentoase și toxine;
- AA prin idiosincrazie: cloramfenicol, antiinflamatoare nesteroidiene, preparate de aur, anti epileptice și altele;
- AA postvirale: virusul hepatitei, virusul Epstein-Barr, virusul HIV;
- AA pe fundalul maladiilor imune: hipogamaglobulinemia, fasciita eozinofilică, reacția de rejet al transplantului, timom și carcinom de timus;
- Hemoglobinurie paroxistică nocturnă;
- AA la gravide.

#### II. Anemiile aplastice congenitale (ereditare)

- Anemia Fanconi (forma familială asociată cu malformații congenitale);
- Anemia Estren-Dameshek (forma familială fără malformații congenitale);

- Anemia Diamond-Bleackfan;
- Discheratoza congenitală (sindromul Zinsser-Cole - Engman);
- Sindromul Shwachman-Diamond;
- Trombocitopenia amegacariocitară;
- Disgeneza reticulară.

**AA din contextul sindroamelor nonhematologice:**

- Dubovitz;
- Down's Seckel.

**Preleucemiile congenitale:**

- Monosomia 7;
- Trisomia 8.

**Clasificarea anemiei aplastice în funcție de severitate:**

**Moderată:** Scăderea celularității măduvei osoase.

Depresia a cel puțin două dintre cele trei linii hematopoietice care nu îndeplinesc criteriile de severitate.

**Severă:** Celularitatea măduvei osoase <30%. Depresia a cel puțin două dintre următoarele trei linii hematopoietice. Numărul total de neutrofile <0,5x 10<sup>9</sup>/l. Dependență de transfuzie, număr absolut de reticulocite <60 x 10<sup>9</sup>/l sau numărul de trombocite <20 x 10<sup>9</sup>/l.

**Extrem de severă:** Pacienții care îndeplinesc criteriile de anemie aplastică severă, dar cu un număr absolut de neutrofile <0,2 x 10<sup>9</sup>/l.

Există un spectru foarte neomogen de factori interni și externi, capabili să inducă și să întrețină evoluția aplaziilor. E. Gordon-Smith și J. Marsh (2000) au efectuat o clasificare a acestora în funcție de etiologia și mecanismul nociv al agenților cauzali.

**Tabelul 9. Clasificarea și caracteristica factorilor etiologici ai anemiilor aplastice.**

Patogenie	Etiologie	Caractere evolutive
Inevitabilă	Medicamentele citotoxice, iradierea	Dependența de doză, posibilitatea de a prognoza doza dependentului, debutul și recuperarea în funcție de natura factorului etiologic
Idiosincrazică	Medicamentele, virusuri, idiopatică	Imposibilitatea de a prognoza debutul, evoluție trenantă
Ereditară	Anemia Fanconi, discheratoza congenitală, altele	Deregări ereditare cu aplazie tardivă, dar progresivă
Imună	Mononucleoza infecțioasă, asocierea cu maladii autoimune	Rar, de obicei, autolimitată, pot fi depistați inhibitorii circulanți ai hematopoiezei
Industrială	Benzolul	Dozodependență, pancitopenie cu aplazie rară
Malignă	Leucemie acută limfocitară, leucemie acută mieloidă, sindroamele mielodisplastice	În majoritatea cazurilor, dar nu în toate, este prezentă la copii; remisiune spontană sau steroid-indusă, urmată de evoluția tardivă a leucemiei

**Fiziopatologia**

Pancitopenia poate fi rezultatul deficienței predecesorilor hematopoietici sau al reducerii potențialului proliferativ sau al micșorării posibilității microambianței stromei medulare de a menține proliferarea celulelor stem echilibrată și adecvată necesităților organismului. Studiile recente asupra stării microambianței stromale a măduvei osoase la bolnavii cu AA au constatat însă că funcțiile fundamentale ale stromei sunt normale. Una din funcțiile principale ale stromei măduvei osoase constă în secreția factorilor de creștere cu acțiune

la diferite niveluri ale piramidei hematopoietice. Cercetările de apreciere a acestor funcții au demonstrat că nivelul eritropoietinei, trombopoietinei, G-CSF și al ligandei Elt-3 sunt majorate, iar nivelul factorului de stimulare a celulelor stem poate fi redus. Prin urmare, în ansamblu, funcția stromei și conținutul factorilor de proliferare și diferențiere a celulelor precursorii sunt normale, iar dereglările lor nu constituie fenomenul fundamental în evoluția AA.

Totodată, s-a demonstrat că la bolnavii cu AA, anume componentul hematopoietic este afectat, observându-se

deficiențe profunde ale precursorilor de diferit nivel și de diferite linii de diferențiere – UFC-G, UFC-GM, UFB-E, UFC-E, UFC-GEMM.

Investigațiile recente au stabilit mecanismul imun al supresiei hematopietice. N. Zoumbos și colab. au cercetat atent, cu ajutorul anticorpilor monoclonali, fenotipul imun al celulelor limfoide din sângele periferic al bolnavilor de AA și au depistat în sângele acestora populații de limfocite T activate, cu expresia receptorilor la interleuchina 2. În afară de aceasta, s-a mai observat că la 50% din acești bolnavi s-a inversat populația de T-helperi (CD4+) și T-supresori (CD8+), s-a majorat populația de celule CD8+ și HLA DR+. Pentru majoritatea bolnavilor cu AA s-a adeverit reducerea în sângele periferic a numărului de limfocite CD4+.

Procesul de epuizare a celulelor hematopietice nu este unimomentan, dar, cel mai probabil, e permanent. Dacă epuizarea precursorilor hematopietici constituie fenomenul esențial în evoluția AA, atunci devine explicabil interesul pentru stabilirea cauzelor ce au generat presupusul defect de țesut hematopietic. În ultimele decenii, au fost acumulate o mulțime de probe care afirmă că și în cazul când AA nu ar fi o afecțiune autoimună, el este totuși cel puțin un sindrom imunodeterminat.

Următorul grup de probe cu pondere pentru patogenia imunomediata a AA indică producerea majorată a citochinelor imune – IL-2,  $\gamma$ -interferonului și a TNF- $\alpha$  la bolnavii cu AA. Este bine cunoscut că ultimele două citochine posedă proprietatea de inhibare a capacității de formare a coloniilor de către precursori în măduva osoasă. Mai mult ca atât, s-a remarcat chiar sinergismul lor în efectele de inhibiție a hematopoiezei *in vitro*.

Totodată, s-a demonstrat că  $\gamma$ -interferonul și TNF- $\alpha$  induc expresia receptorului Fas la precursorilor, majorând astfel fenomenul apoptozei în clonul de celule stem. În același context, s-a observat și fenomenul majorării numărului de celule precursore în procesul morții programate în măduva osoasă la bolnavii cu AA – cu cât mai gravă era aplazia, cu atât mai multe celule stem se aflau în stare de apoptoză.

**Schematic, evoluția maladiei poate fi prezentată în felul următor:**

Afectarea celulelor stem hematopietice de unele preparate medicamentoase, virusuri, toxine, însoțită de expresia neoantigenilor sau antigenilor virali.



Activarea celulelor hematopietice antigen-prezentatoare, interacțiunea cu T-limfocitele și cu formarea efectorilor antigen-specificali citotoxici.



Secreția de către efectorii citotoxici a  $\gamma$ -interferonului și a TNF- $\alpha$ , care induc expresia Fas-antigenului pe suprafața celulelor stem și inhibă proliferarea precursorilor angajați.



Secreția de către efectorii citotoxici a Fas-ligandei și inducția apoptozei în masa de precursori hematopietici cu reducerea lor până la nivelul când ei nu mai sunt în stare să mențină producerea adecvată de elemente mature ale sângelui periferic.

**Tabloul clinic.** Prima manifestare a AA dobândite o constituie, de obicei, hemoragiile (erupții peteșiale, echimoze, hemoragii) pe fond de paloare, slăbiciune generală și oboseală rapidă. Sunt, de asemenea, caracteristice tahicardia, tahipneea, deseori febră și procese infecțioase de diverse localizări (amigdalită necrotică, otită medie, pneumonie, infecții ale tractului urinar etc.). De regulă, nu se constată mărirea ganglionilor limfatici periferici, a ficatului, splinei, dar este posibilă la copiii care au avut hepatită sau mononucleoză în anamneză. Dacă AA dobândită este asociată cu administrarea de cloramfenicol, aceasta se dezvoltă de obicei după 6-10 săptămâni. În analiza sângelui periferic la pacienții cu AA dobândită se constată o scădere a conținutului de hemoglobină și eritrocite, leucopenie, trombocitopenie, nivel crescut al vitezei de sedimentare la 40–80 mm/h. Boala este deosebit de severă dacă, în timpul primei analize, numărul de neutrofile este mai mic de 500 în 1  $\mu$ l, iar trombocitele sunt sub nivelul de 20.000 în 1  $\mu$ l. Anume severitatea sindromului hemoragic pe fundalul trombocitopeniei și al stărilor infecțioase datorită neutropeniei determină prognosticul pentru AA dobândită.

#### Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza examinărilor paraclinice hematologice. Mai multe hemoleucograme care pun în evidență pancitopenie sugerează diagnosticul, însă doar biopsia medulară stabilește diagnosticul cu certitudine.

**Analiza generală a sângelui periferic**, cu specificarea reticulocitelor, trombocitelor. **Sângele periferic** mai prezintă următoarele date: reticulocitopenia, este posibilă monocitopenia, macrocitoza, anizopoichilcitoza, granulații toxice în neutrofile.

*Notă:* În stadiile timpurii este posibilă citopenia izolată, în particular trombocitopenia, iar lipsa totală a monocitelor va alerta clinicianul asupra posibilei leucemii.

Starea măduvei osoase în AA trebuie apreciată atât prin examinarea aspiratului din 3 puncte, cât și prin analiza morfologică a trepanobiopstatului.



**Aspiratul măduvei osoase** relevă severitatea hipoplaziei și, concomitent, elimină alte cauze de insuficiență medulară prin infiltrat medular cu celule anormale (inclusiv o leucemie acută) sau prezența trăsăturilor mielodisplazice (anomalii megacariocitare, sideroblaști inelari, exces de blaști și altele). Se evidențiază hipocelularitate cu numeroase porțiuni de țesut adipos și o cantitate variabilă de celule hematopoietice restante. Eritropoieza este redusă sau absentă. Numărul celulelor megacariocite și granulocite este redus sau nul.

**Trepanobiopsia măduvei osoase** e crucială în stabilirea diagnosticului. De cele mai multe ori, măduva osoasă e hipocelulară, însă uneori are aspect pătat cu arii hipocelulare și celulare. Nu sunt prezente celule anormale și nici creșterea reticulinei. Țesutul adipos este abundent.

La copii celularitatea măduvei osoase constituie în medie 80%, cu devieri între 60% și 100%. Respectiv, celularitatea < 50% este criteriu de diagnostic pentru hipoplazia hematopoietică. Astfel, majoritatea bolnavilor cu AA au celularitatea măduvei osoase foarte redusă, la un număr mic de pacienți aceasta se înscrie în cifre moderate sau se încadrează în limitele normale, dar în această situație majoritatea elementelor celulare sunt prezentate de limfocite.

Nivelurile de fier seric din sânge sunt crescute, dar utilizarea acestuia de către măduva osoasă este redusă. Nivelurile de HbF din sânge sunt de obicei ușor crescute sau normale. Se crede că o creștere a nivelului de HbF în timpul tratamentului poate fi uneori un semn de prognostic bun. Dacă în timpul tratamentului cu cloramfenicol anemia se dezvoltă cu reticulocitopenie, atunci aceasta este de obicei asociată cu supradozaj al medicamentului și o concentrație de cloramfenicol în sânge peste 25 mg/L.

Evaluarea severității AA achiziționate se realizează în conformitate cu criteriile elaborate de grupul internațional de studiu al AA „Criterii Kamitta”:

- numărul de granulocite mai mic de 500 în 1  $\mu$ l;
- numărul de trombocite mai mic de 20.000 în 1  $\mu$ l;
- numărul de reticulocite este mai mic de 40.000 în 1  $\mu$ l (sau mai puțin de 1% după corecția pentru hematocritul normal).

AA achiziționată este considerată *severă* dacă există simptomele enumerate mai sus în combinație cu scăderea celularității măduvei osoase. Dacă sindromul hematologic îndeplinește criteriile pentru AA severă dobândită, iar numărul de granulocite este mai mic de 200 în 1  $\mu$ l, atunci aceasta este o *formă extrem de severă*.

**Pentru a defini prezența anemiei aplastice e necesară atestarea:** a cel puțin 2 din următoarele criterii (*International Aggranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group, 1987*):

- Hb <100 g/l;

- Neutrofile <1,5  $\times 10^9$ /l la copii cu vârsta mai mare de 5 ani și <1,0  $\times 10^9$ /l la copii cu vârsta mai mică de 5 ani; Trombocite <50,0  $\times 10^9$ /l;
- reducerea celularității măduvei osoase la <50% (conform rezultatelor trepanobiopsiei).

**Diagnosticul diferențial** al AA dobândite se realizează cu leucemie acută, sindrom mielodisplazic, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, anemie megaloblastică, sindrom de hipersplenism, lupus eritematos sistemic, metastaze tumorale în măduva osoasă, aplazii secundare (simptomatice) observate în bolile hepatice și o serie de boli tumorale.

**Leucemia acută.** Prezența sindromului proliferativ (limfadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia), în punctatul medular al unui număr sporit de blaști. Existența unor focare sau a infiltrației difuze de celule blastice în trepanobiopsat. Afectarea SNC și predominarea neutropeniei asupra trombocitopeniei în cadrul leucemiei limfoblastice.

**Anemia B<sub>12</sub> deficitară.** Lipsa sindromului hemoragic, în analiza generală de sânge – hiperchromia eritrocitelor; anizopoichilcitoza, hipersegmentarea nucleelor neutrofilelor. Prezența în punctatul medular a unui număr mare de elemente eritroide cu trăsături morfologice megaloblastice.

**Citopenia periferică imună.** Splenomegalie; proba Coombs pozitivă; cantitate obișnuită de megacariocite în măduva osoasă.

**Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.** Prezența indicilor hemolizei intravasculare; reticulocitoză; în măduva osoasă – hiperplazia seriei eritroide; testul Ham sau testul cu zaharoză pozitiv; citoflowmetria cu anticorpi monoclonali la antigeni asociați hemoglobinuriei paroxistice nocturne.

**Lupus eritematos de sistem.** Rash în formă de fluture, anti-ADN dublu catenar; măduva osoasă celulară sau fibrotică, mai rar – hipocelulară.

**Sindromul mielodisplastic.** Displazie pronunțată în măduva osoasă sau în sângele periferic (în special în seriile megacariocitare și mieloidă); blaști în circulația sangvină sau creșterea numărului blaștilor din măduva osoasă (sau celule CD34+ în probele imunohistochemice); prezența în proporții crescânde a sideroblaștilor inelari în măduva osoasă; anomalii citogenetice.

#### Tratament

Anemia aplastică severă este o urgență hematologică, măsurile terapeutice trebuie instituite cât mai prompt. Complanța pacientului la terapie este foarte importantă pentru prognosticul imediat și pe termen lung. Alternativele de tratament pot fi strict *farmacologice*, cu agenți imunosupresori, antiglobulina antitimidocitară, factori de stimulare hematopoietică, antimetaboliți, agenți chelatori; sau *non-farmacologice*: măsuri de terapie intensivă, transfuzii de preparate



sangvine, transplantul de măduvă osoasă. În situații foarte grave, recomandarea este *transplantul de măduvă osoasă* de urgență; acesta este de cele mai multe ori curativ, însă este condiționat de oportunitatea găsirii unui donator compatibil (ideal un frate sau o soră). Rata de supraviețuire este de 68% la 10 ani la pacienții care au primit doar imunosupresoare, față de 73% la pacienții la care s-a efectuat transplant de celule stem. În cazul terapiei imunosupresoare s-a observat totuși o rată de recidivă mai mare, precum și apariția pe termen lung a altor patologii clonale.

**Transplantul de celule stem alogene (TCS)** - măduva osoasă alogenă, celulele stem periferice alogene, celulele stem din sângele cordonului ombilical - principala metodă de tratare a AA severe dobândite, al cărei efect pozitiv ajunge la 70-80% cu un donator identic (restul au respingerea transplantului). Examinarea ar trebui să includă tipizarea complexului HLA - în locusurile A, B, DR, determinarea antigenilor eritrocitari de către sistemul ABO și Rh, testarea purtătorilor de viruși (virusul imunodeficienței de tip 1 și tip 2, virusul T-limfotrop uman, virusurile hepatitei B și C, citomegalovirus, virus Epstein-Barr). Cu toate acestea, 75-80% dintre pacienți nu au o soră identică sau un donator identic compatibili după complexul HLA. Având în vedere acest lucru, se va indica terapie imunosupresivă complexă.

O condiție necesară pentru TCS este imunosupresia pacientului atât în stadiul de pregătire a operației („condiționare” timp de 7-10 zile), cât și după finalizarea acesteia. Mai multe regimuri diferite de imunosupresie sunt utilizate în ambele etape. În faza de condiționare se vor utiliza diverse combinații de busulfan (mielosan), ciclofosamidă, ciclosporină A (CSA), globulină antilimfocitară (GAL) sau globulină antitimocitară (GAT), iradiere fracțională totală a corpului.

Principala complicație a TCS este rejețul grefei, radiații masive și terapie imunosupresivă, ceea ce va determina neutropenie (până la agranulocitoză), procese infecțioase severe (bacteriene, fungice, virale, parazite), cardiomiopatii, pneumonii interstițiale, nefropatii, hepatopatii. Ca profilaxie a respingerii grefei după TCS sunt utilizate diverse combinații de imunosupresoare (metotrexat, ciclofosamidă, CSA) cu GAL, GAT și metilprednisolon, precum și factori care stimulează coloniile celulare.

**Terapia imunosupresivă** este considerată o alternativă la pacienții cu AA care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem. Mai des se utilizează globulina antilimfocitară sau globulina antitimică, glucocorticoizi, CSA etc. Acestea sunt active împotriva tuturor celulelor sangvine și a măduvei osoase, inclusiv celulele progenitoare, conțin anticorpi împotriva limfocitelor, având atât efecte citotoxice, cât și imunosupresoare. Doza terapeutică medie de globulină

antilimfocitară este de 0,75 ml/kg/zi, se administrează intravenos cu soluție fiziologică. Un efect pozitiv apare abia după 3 luni.

Complicații ale terapiei:

- 1) reacții alergice de tip imediat;
- 2) boala serică, manifestată prin febră, erupții pe partea din spate a mâinilor și picioarelor, artralgie, mialgie și modificări ale urinei.

Dintre glucocorticoizi, glucocorticoizii cu acțiune prelungită sunt mai des folosiți. Metilprednisolona se administrează intravenos prin titrare de 20 mg/kg de 1-3 ori pe zi timp de 3 zile, apoi de 10 mg/kg în a 4-a - a 7-a zi, 5 mg/kg în a 8-a - a 11-a zi, 2 mg/kg pe 12-20 zile și 1 mg/kg până în a 30-a zi.

Ciclosporina A (CSA) este un inhibitor specific al celulelor T care împiedică producerea de interleukină-2 și interferon, dar nu și a factorilor de stimulare a coloniilor. Doza terapeutică medie de CSA este de 5 mg/kg/zi, pe cale orală (împărțită în 2 doze) sau intravenos. Complicațiile pot fi: 1) hipertensiune arterială; 2) hirsutism; 3) hipertrofie gingivală; 4) nefrotoxicitate cu azotemie și niveluri crescute de creatinină în sânge; 5) hepatotoxicitate.

Factorii de stimulare a coloniilor (granulocitice și granulocit-macrofagice), interleukinele și eritropoietina sunt, de asemenea, incluși în complexul de măsuri terapeutice în tratamentul AA.

Terapia antivirală. Aciclovir într-o doză zilnică de 15 mg/kg este utilizată la pacienții cu AA dobândită, la care o infecție virală poate provoca anemie, în special infecția cu parvovirus, utilizarea imunoglobulinei intravenoase în doză de 0,2-0,4 g/kg este recomandată intravenos.

Plasmaferza și limfocitofereza sunt, de asemenea, utilizate în tratamentul complex al AA dobândite. Aceasta elimină anticorpii și limfocitele.

Splenectomia la pacienții cu AA dobândită se efectuează la pacienții cu trombocitopenie profundă refractară la tratament, sindrom hemoragic sever, nevoia de transfuzii plachetare frecvente, hipersplenism.

Prognosticul bolii a fost îmbunătățit semnificativ în ultimii ani. Aceasta a influențat și sporirea ratei de supraviețuire a bolnavilor cu tratament imunosupresiv, cea de 5 ani constituind 90%. Totuși există riscul recăderii tardive, după ani de la sistarea tratamentului, dacă aceasta nu afectează prognosticul pe termen lung. Apariția bolii clonale hematopoietice, incluzând HPN, mielodisplazia și leucemia mieloidă acută, constituie principala complicație tardivă a AAD.

## ANEMIILE APLASTICE CONGENITALE

### ANEMIA FANCONI

**Definiție.** Anemia Fanconi (AF) este o boală genetică rară, însă cea mai frecventă formă de insuficiență medulară ereditară, caracterizată prin statură mică, anomalii scheletale, anemie aplastică, incidență crescută a leucemiei și tumorilor solide și sensibilitate celulară crescută la agenții toxici pentru ADN.

#### Epidemiologie

AF a fost descrisă la toate rasele, iar rata masculin: feminin este 1,2:1. Incidența bolii este de aproximativ 1 caz la 360.000 nou-născuți, cu o incidență mai crescută la evreii Ashkenazi: 1 caz la 30.000 nou-născuți și la populația africană din Africa de Sud: 1 caz la 22.000 nou-născuți.

#### Aspecte genetice

AF este o boală ereditară cu transmitere autozomal-recesivă în 99% din cazuri.

Până în prezent au fost identificate cel puțin 12 gene, ale căror mutații determină apariția AF. Doar gena *FANCB* este localizată pe cromozomul X și transmiterea sa se va face recesiv legată de X.

Proteinele codificate de genele AF au rol în răspunsul celular la stresul oxidativ, în reglarea ciclului celular, în repararea ADN-ului și stabilitatea cromozomială, în supresia tumorală. De aceea celulele pacienților cu AF se caracterizează prin: susceptibilitate la radicalii liberi de oxigen, defecțiuni ale reglării ciclului celular și afectarea predominantă a celulelor în care replicarea celulară normală este vitală (măduva hematogenă), conducând la apariția insuficienței medulare ca urmare a îmbătrânirii precoce a celulelor stem și a progenitorilor, sensibilitate crescută la radiații ionizante și la anumiți agenți toxici celulari, reparare defectuoasă a ADN-ului și instabilitate cromozomială, tendința spre proliferare celulară necontrolată cu apariția leucemiei sau tumorilor solide.

Nu se poate afirma că există o corelație între genotip și fenotip, dar se știe cu certitudine că, în cazurile în care există un deficit cantitativ sau calitativ absolut al proteinei implicate, manifestările clinice sunt de mare severitate.

**Tabloul clinic** este dominat de diferite anomalii (osoase, renale, cutanate, gonadale) prezente de la naștere, la care se adaugă, mai târziu în viață, manifestările caracteristice anemiei aplastice (paloare, echimoze, sângerări, infecții).

Anomaliile structurale sunt reprezentate de:

- Statură: mică, cu trăsături delicate.
- Tegumente: hiperpigmentare generalizată la nivelul trunchiului, gâtului, zonelor intertriginoase, pete café au lait, zone hipopigmentate.

- Membre superioare: police – absent sau hipoplazic, supranumerar, bifid, rudimentar, scurt, jos inserat, trifalang, tubular, hiperextensibil; radius – absent sau hipoplazic (defectul la nivelul radiusului nu apare niciodată singular, ci în asociere cu defect la nivelul policelui); mâini – clinodactilie, eminentă tenară hipoplazică, 6 degete, absența primului metacarpian, degete anormal conformat, scurte; ulna – displazică.

- Gonade: sex masculin – hipogenitalism, criptorhidie, hipospadias, absența testiculelor, azoospermie, fimoză, uretră anormală, micropenis, pubertate întârziată; sex feminin – hipogenitalism, uter bicorn, aplazie de uter și vagin, atrezie de ovar.

- Alte anomalii scheletale: extremitate cefalică – microcefalie, micrognație, profil de pasăre, scafocefalie, atrezie coanală; gât – scurt, palmat, inserție joasă a părului; coloana vertebrală – spina bifida, scolioză, anomalii vertebrale, sindrom Klippel-Feil, vertebre suplimentare; picioare – sindactilie, degete anormal conformat, picior plat, 6 degete, degete scurte; membre inferioare – luxație congenitală de șold, coxa vara.

- Ochi: microftalmie, strabism, epicant, hipertelorism, ptoză palpebrală, cataractă, astigmatism, epiphora, nistagmus, iris mic.

- Urechii: surditate (de obicei de conducere), atrezie, displazie, jos inserate, anomalii ale urechii medii.

- Rinichi: ectopic, în potcoavă, hipoplazic, aplazic sau displazic, hiperplazic, hidronefroză, rotat, nefuncțional, cu vascularizație anormală.

- Tract gastrointestinal: boltă palatină înaltă, atrezie de esofag, jejun, duoden, fistulă esotraheală, diverticul Meckel, hernie ombilicală, luetă hipoplastică, megacolon anormal conformat, sindrom Budd-Chiari.

- Sistem cardiopulmonar: persistența de canal arterial, defect septal ventricular, stenoză aortică, coarctăție de aortă, absența lobilor pulmonari, malformații vasculare, ateroame aortice, tetralogie Fallot, drenaj pulmonar anormal, cardiomiopatie.

#### Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul de AF este sugerat în toate situațiile în care anomaliilor structurale li se asociază anemia aplastică. Diagnosticul este confirmat prin examen citogenetic din sânge periferic, care arată rupturi cromozomiale și prin evidențierea fragilității cromozomiale. Deoarece în ¼ din cazurile de AF nu există defecte structurale, ci numai anemie aplastică, se impune obligativitatea efectuării examenului citogenetic la toți pacienții cu anemie aplastică.

Prin metode de genetică moleculară se pot identifica genele implicate în apariția AF. Aceste teste se efectuează, în general, numai în laboratoarele de cercetare, excepție făcând

identificarea mutației cel mai frecvent întâlnite la evreii Ashkenazi.

Alte metode de explorare: hemograma completă care evidențiază anemia cu macrociteză, reticulopenie, trombocitopenie și leucopenie, aspiratul sau biopsia medulară relevă o măduvă hipocelulară pe fond de încărcare grasă, ecografia abdominală și cardiacă sunt explorări obligatorii în toate cazurile, cărora li se adaugă explorările radiografice și de rezonanță magnetică nucleară, toate efectuate cu scopul de a identifica eventualele defecte structurale.

#### **Diagnostic prenatal**

Diagnosticul prenatal și cel preimplantator efectuat pe embrion sunt posibile în cazul în care într-un cuplu există deja un copil afectat. În celule prelevate prin biopsie din vilozitățile corionului, prin amniocenteză sau cordocenteză pot fi evidențiate rupturi cromozomiale. Se poate identifica mutația la nivel de genă prin metode de genetică moleculară.

#### **Tratament**

Insuficiența medulară și leucemia pot fi tratate sau prevenite prin transplantul de celule stem hematopoietice sau prin terapie genică. Bolnavii cu AF continuă să prezinte un risc crescut comparativ cu populația generală de a dezvolta tumori solide în ciuda reușitei transplantului medular (risc crescut pentru cancer hepatic, leucemie, tumori la nivelul capului și gâtului, cancer esofagian, vulvar).

Leucemia mieloidă acută a fost raportată la 10% dintre pacienții cu AF, iar sindromul mielodisplazic la aproximativ 6% din cazuri. Riscul de a dezvolta aceste boli crește odată cu vârsta. 10 - 30% dintre pacienții cu AF vor dezvolta tumori solide.

Pacienții cu malformații renale pot dezvolta insuficiență renală cronică, iar cei cu malformații cardiace severe, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă. De asemenea, probleme serioase pot ridica deficiențele de vedere și auz.

Complicații frecvente și deseori de severitate, cu risc vital, sunt hemoragiile și infecțiile, expresie directă a insuficienței medulare.

Trebuie evitate traumatismele, sângerările, trebuie menținută o igienă riguroasă a corpului și dentiției, pentru a preveni infecțiile care pot lua o alură de mare severitate.

#### **Evoluție și prognostic**

AF este o boală de mare severitate, considerată a fi una din stările premaligne, cu o șansă de supraviețuire crescând astăzi la vârsta de peste 30 de ani ca urmare a progreselor în plan terapeutic. Principala cauză de deces rămâne anemia aplastică, urmată fiind de leucemie și malignopatii solide.

În cazul în care diagnosticul de AF s-a pus înainte de apariția modificărilor hematologice, se recomandă efectuarea hemogramei la 3 luni interval, iar a medulogramei anual pentru

identificarea precoce a primelor semne de aplazie medulară. Examinarea periodică minuțioasă poate identifica în stadii precoce cancerul, reducând astfel rata mortalității din AF.

#### **Viața cotidiană, educație**

Prezența în multe cazuri a defectelor scheletale împiedică o activitate cotidiană normală, unii dintre pacienți necesitând însoțitor permanent. În ciuda acestor anomalii scheletale, inteligența este de obicei normală, iar educația și planingul profesional trebuie încurajate. Un rol important pentru pacientul cu AF, cu impact asupra evoluției bolii, îl joacă educația lui, dar și a întregii familii. De asemenea, educația trebuie să se refere la prevenția cancerului – evitarea fumatului, consumului de alcool, o dietă corectă și un stil de viață echilibrat.

Se va explica importanța tratamentului medicamentos și substitutiv transfuzional, dar și a explorărilor repetate în vederea depistării precoce a cancerului.

## **ANEMIA HIPOPLASTICĂ CONGENITALĂ (ANEMIA DIAMOND-BLACKFAN)**

Anemia Diamond-Blackfan (ADB) este un sindrom rar, congenital caracterizat prin insuficiența funcției măduvei osoase, care de obicei devine simptomatică la începutul copilăriei. Peste 90% din cazuri sunt recunoscute în primul an de viață. Tulburarea este caracterizată de: anemie, de obicei normocromă, macrocitară; reticulocitopenie; precursori insuficienți sau absenți ai globulelor roșii (RBC) într-o măduvă osoasă celulară normală. Până la 50% dintre persoanele afectate prezintă anomalii suplimentare, extrahematopoietice.

#### **Epidemiologie**

ADB afectează aproximativ 7 persoane la 1 milion de nașteri vii. Este în primul rând o boală dominantă autozomală, cu toate că alte modele de moștenire pot fi încă dovedite. În special, există o diversitate fenotipică substanțială în ADB, chiar și în familiile ai căror membri au aceeași mutație, ceea ce sugerează că modificatorii genetici suplimentari afectează expresia fenotipică a bolii.

#### **Etiologia**

Mutațiile asociate (ADB) au fost identificate inițial în 1997 în RPS19, o genă care codifică o proteină componentă a subunității ribozomale mici 40S. Astfel de mutații RPS19, toate moștenite dominant, s-au dovedit a fi prezente la aproximativ 25% dintre pacienți. Au fost identificate gene suplimentare de proteine ribozomale (RP), fiecare codificând o proteină subunitară ribozomală mică (40S) sau mare (60S) diferită. Mutațiile genelor RP au fost identificate în cele din urmă în până la 70% din cazuri, cele mai multe cu moștenire

autozomal-dominantă. Deoarece majoritatea mutațiilor cazuale sunt în genele proteinelor ribozomale, tulburarea este adesea denumită ribosomopatie. GBA1, o genă non-RP, a fost implicată în ADB. Mutațiile GATA1 sunt moștenite ca recesive legate de X și de obicei nu au manifestări extrahematopoietice. Nu este clar dacă aceste două căi sunt legate de disfuncția ribozomală și/sau de afectarea sintezei GATA1, determină în mod independent același fenotip sau, alternativ, ADB rezultă din afectarea unei singure căi care implică legături funcționale între ribozomi și GATA1.

#### Manifestari clinice

Anemia profundă devine de obicei evidentă la vârsta de 2-6 luni, ocazional ceva mai târziu. Aproximativ 25% dintre pacienți sunt anemici la naștere, iar hidropsul fetal apare rar; 92% sunt diagnosticați în primul an de viață. Aproximativ 40-50% dintre pacienți prezintă anomalii congenitale și mai mult de o anomalie se găsește la 25% dintre pacienții ADB. *Anomaliile craniofaciale* sunt cele mai frecvente (50% dintre pacienți) și includ nasul cârn și palatul înalt arcuit. Anomaliile scheletice, în mare parte membrele superioare și mâna, afectează 30%. Anomaliile degetului mare, inclusiv aplatizarea

eminenței tenare și a degetului mare, pot fi bilaterale sau unilaterale. Impulsul radial poate fi absent. Au fost, de asemenea, identificate anomalii genitourinare (38%), cardiace (30%), oftalmologice și musculo-scheletice. Statura mică este frecventă, dar nu este clar de multe ori dacă această caracteristică rezultă din boala în sine, din terapiile înrudite sau din ambele.

#### Diagnostic

##### Examenul hematologic:

- anemie normocromă normocitară;
- reticulocitopenie marcată.

##### Examenul medular:

- eritroblastopenie severă, seria eritroblastică fiind reprezentată, aproape exclusiv, prin proeritroblaști;
- hemosiderina medulară – în exces.

##### Persistența caracterelor eritrocitare fetale:

- macrocitoză;
- creșterea concentrației de HbF;
- prezența antigenului eritrocitar.

##### Eritropoietina serică crescută.

**Tabelul 10. Criteriile de diagnostic al anemiei Diamond-Blackfan**

(după Vlachos A., Ball S., Dahl N., 2008).

Criteriu de diagnostic	Criteriu major	Criteriu minor
Vârsta <1 an	Mutații patogenetice	Creșterea nivelului de adenzin diaminază în eritrocite
Anemie macrocitară	Istoric familial pozitiv	Anomalii congenitale ale anemiei Diamond-Blackfan
Reticulocitopenie		Creșterea nivelului de HbF
Paucitatea precursorilor eritroizi din maduva osoasă		Lipsa altor sindroame de afectare a măduvei osoase

#### Diagnostic diferențial

Anemia DB trebuie diferențiată de alte anemii asociate cu un număr redus de reticulocite. Eritroblastopenia tranzitorie este adesea principalul diagnostic alternativ. Aceasta este adesea diferențiată de anemia DB prin debutul relativ târziu, deși se dezvoltă ocazional la sugari cu vârsta mai mică de 6 luni. Macrocitoza, anomaliile congenitale, caracteristicile eritrocitelor sunt, în general, asociate cu anemia DB, și nu cu eritroblastopenia tranzitorie.

Trebuie luate în considerare și alte sindroame moștenite ale măduvei osoase, în special anemia Fanconi, sindromul Shwachman-Diamond și sindromul mielodisplazic. Sindromul Aase include aplazia congenitală a eritrocitelor cu

degetul mare trifalangian, boli cardiace congenitale și despicătura palatului dur. *Boala hemolitică a nou-născutului* poate imita trăsăturile anemiei DB, deoarece poate avea un curs prelungit și poate fi cuplată cu eritropoieza mult redusă. Anemia în această afecțiune se rezolvă de obicei în mod spontan la 5-8 săptămâni. Câteva tipuri de boli hemolitice cronice pot fi complicate de o criză aplastică, caracterizată prin reticulocitopenie și scăderea numărului de precursori eritrocitari. Acest eveniment are loc, de obicei, după primele câteva luni de viață și este adesea cauzat de infecția cu parvovirus B19. Infecția cu parvovirus B19 *in utero* poate fi, de asemenea, asociată cu aplazie pură a eritrocitelor la început și chiar cu hidrops fetal la naștere.

Când se face diagnosticul anemiei DB la sugarii mici, este important de exclus infecția cu parvovirus B19 folosind reacția de polimerizare în lanț.

#### Tratament

Corticosteroidii sunt un element principal al terapiei și aproximativ 80% dintre pacienți răspund inițial. Deoarece corticosteroidii afectează creșterea liniară, precum și dezvoltarea fizică și neurocognitivă, mulți hematologi mențin sugarii pe terapia de transfuzie cronică și întârzie începerea steroizilor până la vârsta de 1 an. Prednisonul sau prednisolonul în doză totală de 2 mg/kg/zi este utilizat inițial. O creștere a precursorilor eritrocitari se observă de obicei în măduva osoasă la 1-3 săptămâni după începerea terapiei și este urmată de reticulocitoza periferică. Hemoglobina poate atinge niveluri normale în 4-6 săptămâni, deși rata de răspuns este destul de variabilă. După ce s-a stabilit creșterea concentrației de hemoglobină, doza de corticosteroid poate fi redusă treptat prin asigurarea unei doze de întreținere. Această doză poate fi apoi dublată, utilizată în zile alternative, menținând totodată nivelul hemoglobinei la  $\geq 9$  g/dL. Doza-țintă de întreținere nu trebuie să depășească 0,5 mg/kg/zi sau 1 mg/kg la fiecare două zile. La unii pacienți pot fi suficiente cantități foarte mici de prednison, cu un nivel mai scăzut de 2,5 mg de două ori pe săptămână.

Necesitatea transfuziilor de masă eritocitară va constitui aproximativ 35% dintre pacienți, inclusiv pacienții care nu sunt niciodată receptivi la steroizi (30%), sunt refractari la steroizi (15%) sau nu pot fi corijați cu doze de întreținere (50%). Transfuziile sunt administrate la intervale de 3-5 săptămâni pentru a menține un nivel de hemoglobină  $> 8$  g/dL.

#### Prognosticul

Pacienții au riscul de a dezvolta sindromul mielodisplastic, leucemie mieloidă acută, carcinom de colon, sarcom osteogen și cancer genital feminin. Pacienții sunt expuși riscului de anomalii endocrine asociate supraîncărcării cu fier (diabet, hipogonadism), mai ales dacă sunt transfuzați. Supraviețuirea pacienților cu anemia DB este de aproximativ 75% la 40 de ani, de aproximativ 87% pentru cei menținuți pe corticosteroidi și aproximativ 57% pentru pacienții dependenți de transfuzie.

## ANEMIILE HEMOLITICE

**Definiție.** Anemiile hemolitice constituie un grup de afecțiuni congenitale sau dobândite care au drept caracteristică comună scurtarea duratei de viață a eritrocitelor,

hiperdistrucția lor prin diferite mecanisme patogenetice, care se manifestă clinic prin sindrom icteric, sindrom anemic, hepato-splenomegalie și hiperreactivitate medulară compensatorie.

De menționat că nu toate stările hemolitice sunt însoțite de anemie. Inițial, când reducerea duratei de viață a eritrocitelor este moderată (de exemplu, 30 zile în loc de 120 zile), măduva osoasă este capabilă să asigure prezența la periferie a unui număr suficient de eritrocite prin creșterea producerii lor de 6-8 ori. În aceste cazuri, hemoliza se consideră compensată. Pe de altă parte, în cazurile în care hemoliza are un caracter cronic, există un consum permanent de acid folic și vitamină B<sub>12</sub>. Epuizarea lor determină reducerea numărului de eritroblaști din măduva osoasă – „eritroblastopenie pasageră”. Ca urmare, se produce o scădere marcată a numărului de eritrocite și a cantității de hemoglobină față de gradul de hemoliză de fond.

#### Epidemiologie

Anemiile hemolitice constituie aproximativ 11% din toate cazurile de anemie. Afectează persoanele de orice vârstă. Cea mai frecvent întâlnită **anemie hemolitică ereditară** cu afectarea membranei eritrocitare este *microsferocitoza ereditară* (Minkowsky-Chauffard), a cărei prevalență înregistrează oficial aproximativ un caz la 2500-4000 de persoane pentru SUA, Marea Britanie și Rusia. Prevalența reală, însă, este mult mai mare, dat fiind faptul că mulți bolnavi au forme asimptomatice ale bolii. Băieții și fetile sunt afectați în egală măsură.

În populația SUA, dintre **hemoglobinopatii**, *siclemia* are o incidență de 1:6600 de copii născuți vii, urmată de *alfa-talasemie* cu o incidență de 1:9000 copii născuți vii și *beta-talasemie* cu o incidență de 1:55000 de copii născuți vii. De remarcat că hemoglobinopatiile se întâlnesc mai frecvent în populațiile în care malaria este endemică – africani, asiatici și hispanici.

*Deficiența de glucozo-6-fosfatdehidrogenază* este cea mai frecventă **enzimopatie**, afectând mai mult de 200 milioane de oameni în întreaga lume, estimându-se că numărul purtătorilor heterozigoți ai genei patologice responsabile de maldie atinge 600 milioane (1 din 12 locuitori ai Terrei).

*Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald* este cel mai răspândit tip de AHAI. Vârful incidenței AHAI primare la copii este în jurul vârstei de 4 ani, deseori după o infecție virală. Raportul băieți:fete este egal. Cu vârsta, sporesc șansele ca AHAI cu anticorpi la cald să fie secundară. În perioada neonatală mai frecvente sunt formele izoimune și transimune ale anemiilor hemolitice.

**Tabelul 11. Clasificarea anemiilor hemolitice.**

<b>I. Anemii hemolitice ereditare (AHE)</b>		
Dereglarea structurii membranei eritrocitare (membranopatii)	Dereglarea structurii proteinelor membranare	microsferocitoză ereditară; ovalocitoză ereditară; stomatocitoză ereditară.
	Dereglarea structurii lipidelor membranare	acantocitoză ereditară;
	Dereglarea de reînnoire a fosfatidilcolinei	
Dereglarea activității enzimelor eritrocitare (enzimopatii)	Deficit al enzimelor șuntului pentozelor	deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
	Deficit al enzimelor glicolizei anaerobe	deficit de piruvat-kinază; deficit de hexokinază; deficit de glucozo-fosfat-izomerază
	Deficit al enzimelor metabolismului glutationului	deficit de glutation-sintetază; deficit de glutation-reductază; deficit de glutation-peroxidază
	Deficit al enzimelor care participă la utilizarea ATP	deficit de adenilat-kinază; deficit de ATP-ază
	Deficit al enzimelor care participă în metabolismul nucleotidelor	deficit de ribofosfat-pirofosfat-kinază
Dereglarea structurii sau sintezei hemoglobinei (hemoglobinopatii)	Dereglări calitative de sinteză a hemoglobinei	hemoglobinopatii S, C, D, E
	Dereglări cantitative de sinteză a hemoglobinei	alfa-talasemii, beta-talasemii
<b>II. Anemii hemolitice dobândite (AHD)</b>		
AHD imune	Autoimune	cu anticorpi la cald; cu anticorpi la rece; cu aglutinine complete la rece; cauzate de hemolizine bifazice
	Izoimune	boala hemolitică a nou-născutului; AH posttransfuzionale
		Heteroimune Transimune
Membranopatii dobândite	maladia Marchifava-Micheli	

Distrucția mecanică a eritrocitelor	hemoglobinuria de marș; hemangiomasoză; splenomegalii masive; sindromul hemolítico-uremic; plastia valvelor cardiace; sindromul CID.
Acțiunea agenților infecțioși	malarie; toxoplasmoză

### Manifestări clinice

Independent de etiologie, de mecanismul și locul de distrugere a eritrocitelor, toate anemiile hemolitice au unele semne comune care se manifestă mai mult sau mai puțin intens:

*Sindromul anemic*, ca rezultat al insuficienței de eritrocite. Apare când este depășită capacitatea de regenerare a măduvei hematogene. Anemia poate avea grad diferit de intensitate – de la forme severe până la cele ușoare, uneori chiar compensate. Se manifestă clinic prin paliditatea tegumentelor și mucoaselor vizibile, tahicardie, suflu sistolic la apex.

*Sindromul icteric* apare ca urmare a hiperbilirubinemiei rezultate din hiperdistrucția eritrocitară. Poate avea diferită intensitate și se manifestă prin paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența, în unele cazuri, a splenomegaliei moderate.

*Hepato- și splenomeglia* indică hiperplazia sistemului reticuloendotelial.

*Hiperreactivitatea medulară compensatorie* se exprimă periferic prin reticulocitoză, iar la nivelul măduvei osoase are loc o hiperplazie a măduvei roșii în detrimentul celei galbene, însoțită de prevalarea eritrogenezei în detrimentul seriei granulocitare, limfoide și megacariocitare.

Anamneza are ca scop precizarea existenței în familie a pacienților cu anemie hemolitică, a contactului sau utilizării unor medicamente sau produse alimentare cu potențial hemolitic.

Acuzele prezentate de pacienți sunt multiple și depind de gravitatea evoluției bolii. Ele lipsesc în formele asimptomatice. Cele mai frecvente acuze sunt următoarele: fatigabilitate, cefalee, vertij, scăderea acuității vizuale, scăderea reușitei școlare, dureri abdominale, inapetență, grețuri, uneori – vomă.

În **anemiile hemolitice ereditare** faciesul pacientului este specific, „de tip asiatic”, cu hipertelorism, proeminarea maxilarului superior.

Afectarea *sistemului muscular* este determinată de hipoxia tisulară și se manifestă subiectiv prin fatigabilitate și obiectiv prin hipotonie și hipotrofie musculară.

Modificările din partea *sistemului cardiovascular* sunt determinate de hipoxia anemică sau de hemosideroză. În anemiile severe se atestă tahicardia compensatorie, poate fi prezentă cardiomegalia. Frecvent se înregistrează sufluri sistolice funcționale plurifocare. În formele severe pot apărea dereglări de ritm cardiac, însoțite de riscul unui deces subit. În cazul unei hemolize severe acute, pacientul poate prezenta semne de colaps, șoc.

Afectarea *sistemului digestiv* se poate manifesta prin dureri abdominale recurente determinate de crizele hemolitice. Alte posibile semne clinice ale unei hemolize acute sunt grețurile și vomă. Durerile abdominale pot fi determinate și de litiaza sau colica biliară, care este o complicație frecventă în AH cu evoluție cronică. La examenul obiectiv al pacienților care suferă de AH cronică se relevă hepatomegalia și splenomegalia, care pot provoca modificări de formă și volum ale abdomenului. Hepatomegalia este o consecință a hematopoeziei extramedulare sau a hemosiderozei hepatice la pacienții politransfuzăți. În timp, la acești pacienți se instalează semne clinice ale cirozei hepatice. Splenomegalia poate avea diferit grad. Splenomegaliile gigante asociază și semne clinice de hipersplenism.

Din partea *sistemului nefroureinar* pot fi prezente lombalgiiile – semn clinic al hemolizei acute. Pot fi prezente modificări de culoare ale urinei: hiperchromă în AH cu hemoliză extravasculară (prezent urobilinogenul în exces) sau brun-roșcată în AH cu hemoliză intravasculară (prezentă hemoglobina în urină).

Modificările din partea *sistemului nervos central* sunt nespecifice, fiind determinate de hipoxia anemică: cefalee, vertij, scăderea performanțelor intelectuale etc. În unele forme de AH cu evoluție cronică pot fi prezente și semne specifice de afectare a SNC. De exemplu, în acantocitoză e posibilă atestarea unui sindrom cerebelos și a retinitei pigmentare, iar în enzimopatii – a manifestărilor clinice neuromusculare.

### Manifestările paraclinice

Cunoașterea manifestărilor paraclinice ale AH este necesară pentru a confirma inițial anemia, apoi – caracterul ei

hemolitic, iar în ultimă instanță – pentru identificarea cauzei acesteia și, respectiv, pentru precizarea diagnosticului.

Confirmarea anemiei se face pe calea studierii frotiului de sânge periferic, unde se vor înregistra valori scăzute ale hemoglobinei și un număr redus de eritrocite. Pentru precizarea tipului de anemie se studiază valorile MCV (*Mean Corpuscular Volum* – volum eritrocitar mediu,  $\mu\text{l}^3$ ), MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin* – conținut mediu de hemoglobină pe eritrocit, pg), MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* – concentrație medie de hemoglobină în eritrocit, %). În **talasemie** anemia va avea un caracter *microcitar, hipocrom*, iar în cadrul AH – atât caracter macrocitar, cât și megalocitar (în cazurile când rezervele de acid folic sunt epuizate datorită *turnover*-ului eritrocitar crescut).

Hemoliza se manifestă paraclinic prin semne directe și indirecte.

În dependență de sectorul predominant de distrugere a eritrocitelor (intra- sau extravascular) se vor repartiza și semnele paraclinice directe, și anume:

*Hemoliza extravasculară (intracelulară)* se manifestă prin: hiperbilirubinemie directă, urobilinogen urinar și fecal crescut.

*Hemoliza intravasculară* este exprimată prin: hemoglobinemie liberă și hemoglobinurie, haptoglobină plasmatică diminuată, sideremie și methemalbumină plasmatică crescută, hemosiderinurie.

Semnele paraclinice indirecte ale unei AH sunt: reticulocitoza, hiperplazia eritroblastică eritrocitară și modificările osoase.

*Reticulocitoza* este un semn constant al AH, care poate apărea și în anemiile posthemoragice.

*Hipoplazia eritrocitară medulară* indică o scădere a raportului seriei eritroide: serie eritroblastică de la 1:5 la 1:1 și modificare a raportului leucoeritrocitar.

*Modificările osoase* se referă atât la oasele lungi, cât și cele plate. Oasele lungi vor prezenta radiologic o zonă corticală subțire și canal medular lărgit. La examenul radiologic al oaselor craniului, datorită lărgirii diploei și subțierii corticalei, se profilează un aspect tipic de „craniu în perie” (formă de „arici”). Pentru stabilirea cauzei hemolizei sunt necesare investigații suplimentare speciale, specifice fiecărui grup și forme de AH. Analiza generală de sânge însă nu-și pierde din valoare nici la această etapă avansată de diagnostic al AH.

### Examene de laborator

#### În membranopatii

*Frotiul de sânge* supus examenului va putea indica diverse modificări de formă ale eritrocitelor: sferocite, acantocite, ovalocite, stomatocite etc., care ne vor orienta spre diagnosticul unei sau altei forme de membranopatie. De menționat că

sferocitoza este caracteristică și pentru alte patologii, de aceea sunt necesare și alte investigații paraclinice.

*Testul rezistenței osmotice* în sferocitoză indică o scădere a rezistenței osmotice a eritrocitelor. Obișnuit, hemoliza eritrocitelor normale începe la 0,44% și este totală la 0,32% soluție NaCl. În sferocitoză, fiind scăzută rezistența osmotică a eritrocitelor, acestea vor hemoliza la concentrații mai apropiate de cea fiziologică a soluției NaCl.

*Curba Price-Jones* este utilizată pentru aprecierea diametrului eritrocitar mediu și reprezentarea grafică procentuală după dimensiuni. În sferocitoză curba va devia la stânga, indicând prezența unui număr sporit de microcitate.

#### În hemoglobinopatii

*Analiza generală a sângelui* este și în cazul dat punctul de pornire al diagnosticului, care va pune în evidență forme bizare de eritrocite – „în țintă”, „rachetă”, „lacrimă” caracteristice în special pentru talasemie.

*Electroforeza hemoglobinelor* arată raportul dintre diferite tipuri de hemoglobină eritrocitară. La un copil mai mare de 1 an el este următorul: HbA<sub>1</sub> – 98%, HbA<sub>2</sub> – 2-3%, HbF <1%. În hemoglobinopatii acest raport este modificat, în plus, mai pot fi depistate și hemoglobine anormale.

*Determinarea prezenței HbF* se face prin *testul Kleinhauer-Betke*, care indică în talasemii o majorare a HbF.

*Determinarea hemoglobinei alcalin-rezistente (HbF)* pune în evidență o creștere a conținutului de HbF și este bazată pe principiul că în soluții alcaline HbF este mai rezistentă într-o proporție mai mare decât cele adulte, care sunt denaturate.

#### În enzimopatii

*Teste screening* pentru aprecierea unor deficiențe enzimactice (*testul Motulsky* și *Campbell* în deficitul de G-6-PDH).

*Prezența corpilor Heinz* este pusă în evidență prin colorație supravitală cu crezil violet, albastru de Nil 1% în ser fiziologic.

*Testul de autohemoliză (Dacie)* identifică hemoglobina liberă în plasmă după incubarea sângelui integral la 37°C pentru 24-48 de ore. În aceste condiții eritrocitele normale nu suferă hemoliză și astfel nu vor elibera hemoglobina în plasmă.

#### În AH dobândite imune

*Testul Coombs* are ca scop identificarea anticorpilor anti-eritrocitari. *Testul Coombs direct* atestă prezența anticorpilor incompleți atașați eritrocitului. *Testul Coombs indirect* pune în evidență prezența anticorpilor antieritrocitari liberi.

*Proba Donath-Landsteiner* permite depistarea hemolizinelor bifazice, prezente în hemoglobinuria paroxistică a frigore.

*Testul Ham* prevede incubarea eritrocitelor pacientului într-un mediu ușor acid. Acest mediu activează complementul, care va distruge eritrocitele anormale. Este



pozitiv în Hemoglobinuria Paroxistică Nocturnă (maladia Marchiafava-Micheli).

**Diagnostic.** *Diagnosticul pozitiv* se stabilește în baza datelor clinico-paraclinice ale pacientului. El se realizează conform lanțului logic: confirmarea anemiei → stabilirea caracterului hemolitic al anemiei → localizarea sediului predilect al hemolizei → stabilirea caracterului ereditar sau dobândit al AH → stabilirea tipului exact și fazei evolutive (criză/perioadă intercritică; compensată/decompensată) a AH → identificarea complicațiilor AH.

O atenție deosebită se acordă investigațiilor paraclinice specifice, enumerate anterior, care vin să precizeze tipul exact al anemiei hemolitice. În unele cazuri, când AH evoluează cu manifestări neurologice, pachetul de investigații paraclinice se va suplimenta cu EEG, EMG. În acantocitoză se va face examenul fundului de ochi, aprecierea acuității vizuale.

Vor fi identificate și complicațiile AH. În acest scop vor fi utilizate metode de investigații biochimice, imunologice, virusologice și funcționale ale ficatului, cordului și rinichilor.

#### **Diagnosticul diferențial**

Este orientat în primă fază spre diferențierea AH de alte patologii, iar datorită faptului că anemiile hemolitice reprezintă un grup de nozologii, a doua etapă a diagnosticului diferențial are ca scop diferențierea anemiilor hemolitice între ele.

Dat fiind faptul că AH se manifestă clinic prin prezența sindromului hemolitic, mai întâi se impune diferențierea lor de alte patologii însoțite de icter: hepatite virale, ciroză hepatică, bilirubinopatii (sindrom Gilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor).

Diferențierea AH de patologiile care decurg cu icter parenchimos nu prezintă mari dificultăți, dacă sunt luate în considerare rezultatele investigațiilor paraclinice. La pacienții cu icter parenchimos lipsește anemia și reticulocitoza, bilirubina totală este majorată pe contul fracției directe (conjugate), este prezentă fermentemia (ASAT, ALAT). La pacienții cu icter mecanic, la fel, lipsește anemia și reticulocitoza, bilirubina este majorată pe contul fracției conjugate, dar lipsește și fermentemia. La acești pacienți este majorată fosfataza alcalină. În cazul sindromului Gilbert (bilirubinopatie) bilirubina este crescută pe contul fracției libere, dar lipsește fermentemia, nu prezintă anemie și reticulocitoză.

Unele probleme de diagnostic diferențial apar în cazul AH cu evoluție cronică, pe fundalul cărora se dezvoltă sindromul de colestază, care poate fi însoțit de o creștere moderată a aminotransferazelor, a fosfatazei alcaline, sporirea nivelului bilirubinei pe contul ambelor fracții. În aceste cazuri criteriul de diferențiere este prezența reticulocitozei în prima analiză generală a sângelui, aceasta confirmând AH. Datorită faptului

că unele AH evoluează cu crize hemolitice care au unele semne comune cu alte patologii, crizele (în special în cazul în care AH debutează prin criză hemolitică) vor fi numaidecât diferențiate de patologia abdominală acută: ulcer perforat, pancreatită acută, colecistită acută, apendicită acută, pneumonii bacteriene acute, pneumotorax spontan, pleurezii uscate și exudative.

Unele AH (siclemia), având în vedere cele ce evoluează cu sindrom de hipercoagulare și cu formare de microtrombi care pot altera microcirculația sistemică, trebuie diferențiate de patologia difuză a țesutului conjunctiv: lupus eritematos de sistem, artrită juvenilă, vasculite sistemice.

Este oportună și diferențierea AH de porfirii. Pe lângă sindromul hemolitic, pentru porfirii mai este caracteristică fotosensibilitatea sporită a tegumentelor (formarea bulelor, ulcerelor, cicatricilor, zonelor de hiper- sau hipopigmentare, modificărilor atrofile care apar sub acțiunea razelor solare), testul ultraviolet pozitiv (în raze ultraviolete urina, dinții, eritrocitele dau fluorescență roșie), depistarea unei cantități mărite de porfirine în plasmă, urină, materii fecale.

După diferențierea AH de alte nozologii, se trece la diferențierea AH între ele. Determinarea exactă a tipului de AH este foarte importantă pentru alegerea tacticii terapeutice corecte.

Diferențierea AH între ele, la fel ca și diagnosticul pozitiv al AH, se face în câteva etape. La prima etapă se stabilește grupa (ereditară sau dobândită) în care poate fi inclusă AH. În favoarea unei AH ereditare vorbesc: prezența rudelor cu semne clinice similare, debutul bolii din copilăria fragedă, retardul în dezvoltarea fizică a copilului, prezența deformităților osoase și a stigmelor de disembrioneneză, a splenomegaliei.

AH ereditare pot fi ușor clasificate în grupuri (membranopatii, hemoglobinopatii, enzimopatii) după particularitățile morfologice ale eritrocitelor. Membranopatiile sunt caracterizate de prezența în frotiul de sânge, într-o proporție mai mare de 25%, a eritrocitelor morfologic modificate (sferocite, ovalocite, stomatocite, acantocite). Hemoglobinopatiile sunt caracterizate de prezența eritrocitelor „de tras în țintă” (talasemie) sau „seceră” (siclemie). În enzimopatii eritrocitele au incluși corpusculii Heintz. Precizarea tipului de AH se face în baza criteriilor de laborator specifice fiecărui grup de AH ereditară. Microsferocitoza ereditară este confirmată prin depistarea în frotiul sângelui periferic a peste 25% de microsferocite cu diametrul mediu mai mic de 7 μ. Diametrul mediu eritocitar de 6,5 μ este diametrul diagnostic.

*Talasemia* se caracterizează prin prezența eritrocitelor hipochrome, majoritatea din ele având un punct hemoglobinizat în centru, din care cauză sunt numite „în țintă”. În punctatul medular este mărit conținutul de sideroblaști. Electroforeza

hemoglobinei confirmă diagnosticul și forma ( $\alpha$ ,  $\beta$  etc.) talasemiei. Identificarea mutațiilor specifice asigură diferențierea formelor heterozigote de cele homozigote ale talasemiei.

*Anemia drepanocitară (siclemia)* se caracterizează prin prezența eritrocitelor în formă de seceră, fus, cap de săgeată. Eritrocitele iau asemenea forme în condiții de hipoxie. Pentru crearea condițiilor de hipoxie în laborator se aplică un garou la baza degetului până la apariția cianozei, după care este colectat sângele destinat cercetării. Cu același scop se aplică și proba cu metabisulfid de sodiu. Particularitatea AH provocată de deficitul enzimei G-6-PDH constă în distrucția intravasculară a eritrocitelor, urmată de hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie. Maladia se manifestă prin crize hemolitice provocate de unele medicamente cu potențial oxidant. Diagnosticul definitiv se stabilește prin determinarea activității acestei enzime.

Dintre anemiile dobândite mai frecvent se manifestă cele imune. Caracteristicile lor clinice sunt determinate de mecanismul extravascular de distrucție eritrocitară. Confirmarea diagnosticului se face cu ajutorul testelor Coombs direct și indirect, testului Ham, testului de hemaglutinare. Eficacitatea corticoterapiei este un criteriu de confirmare a caracterului imun al AH.

*Anemia hemolitică izoimună* se dezvoltă în urma sensibilizării organismului cu formarea anticorpilor împotriva antigenilor eritrocitari, ceea ce are loc după transfuziile eritrocitelor incompatibile sau în cazurile de boală hemolitică a nou-născutului.

*Anemia hemolitică heteroimună* se dezvoltă ca rezultat al fixării pe membrana eritrocitară a unor medicamente sau a unor virusuri însoțite de formarea complexului de tip haptent, împotriva cărora sistemul imun produce anticorpi ce distrug aceste eritrocite.

*Anemia hemolitică transimună* poate apărea la nou-născuți și la făt în perioada sarcinii, când gravida suferă de anemie autoimună. Autoanticorpilor antieritrocitari pătrund prin placentă în circulația fătului. Eritrocitele fătului, având mulți antigeni comuni cu cei ai mamei, sunt distruse de acești anticorpi.

*Maladia Marchiafava-Micheli* (hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă). Se manifestă prin hemoliză intravasculară permanentă cu crize hemolitice însoțite de hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie. Diagnosticul definitiv se confirmă prin testul Ham și proba cu zaharoză.

*Anemiile hemolitice cauzate de distrucția mecanică a eritrocitelor:*

Hemoglobinuria de marș, care se dezvoltă după un efort fizic marcat și/sau de durată și se caracterizează prin hemoliză intravasculară tranzitorie.

Anemiile hemolitice care se dezvoltă ca urmare a altor traumatisme mecanice cronice ale eritrocitelor în cazurile de plastie a valvelor cardiace, hemangiomasoză, splenomegalii masive etc.

*Anemiile hemolitice apărute în urma acțiunii substanțelor toxice* (sărurile metalelor grele, acizi organici etc.) sunt asociate cu semnele de intoxicație cu substanța respectivă.

În anemiile hemolitice provocate de plasmodiul malariei au importanță situația epidemiologică, tabloul clinic și probele de laborator pentru depistarea malariei.

În AHAI secundare pot fi prezente semnele clinice ale maladiei de bază:

- leucemia limfocitară cronică;
- limfoamele non-Hodgkin;
- limfomul Hodgkin;
- mielofibroza idiopatică;
- lupusul eritematos de sistem;
- dermatomiozita;
- artrita juvenilă;
- sclerodermia;
- hepatita cronică.

#### **Tratament**

Având în vedere multitudinea formelor clinice ale AH, nu se poate vorbi de un tratament unitar al lor. Totuși, sunt unele principii care stau la baza terapiei oricărei forme de AH.

#### *Scopul terapiei:*

1. înlăturarea sau diminuarea efectelor factorilor care au provocat criza hemolitică;
2. ameliorarea microcirculației și homeostazei;
3. restabilirea volumului eritrocitar circulant;
4. combaterea hiperbilirubinemiei;
5. eliminarea excesului de fier din organism.

#### **Măsurile terapeutice utilizate în tratamentul AH**

Corticoterapia urmărește scopul de a micșora producerea anticorpilor antieritrocitari și de a supresa funcția macrofagilor. Este eficientă în special în tratamentul AH imune. Se administrează corticosteroizi (prednisolon) în doza de 1-2 mg/kg/zi, dar nu mai mult de 60 mg/zi. După jugularea pușului (crizei) hemolitic, tratamentul cu prednisolon se prelungeste în doză obișnuită până la normalizarea conținutului hemoglobinei, numărului de eritrocite și reticulocite. Peste 4-6 săptămâni de tratament, doza de prednisolon se micșorează lent până la 15-20 mg/zi. Această doză se utilizează în decurs de 3-4 luni, ulterior anulându-se pe calea micșorării treptate a dozei.

*Splenectomia* se efectuează (dacă nu există contraindicații pentru această procedură) la reluarea acutizării maladiei după jugularea primului puseu hemolitic; la pacienții cu talasemie sau drepanocitoză se efectuează când există hipersplenism sau când organul prezintă o problemă mecanică. Eficiența splenectomiei depinde de tipul AH, în cele cu hemoliză intracelulară fiind maximă.

*Terapia imunosupresivă* se efectuează în cazurile de lipsă a eficacității după splenectomie sau în prezența contraindicațiilor acesteia. Se va utiliza unul din următoarele preparate:

- ciclosporină A în doza 3 mg/kg în zi;
- imunoglobuline anti-limfocitare pentru administrare intravenoasă;
- rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> o dată în săptămână în decurs de 4 săptămâni;
- azatioprină 100-200 mg/zi timp de 2-3 săptămâni.

*Terapia de substituție* se realizează prin transfuzii de concentrat de eritrocite deplasmatisate de la donator selectat după testul Coombs. Este recomandată în cazurile grave, când se atestă o scădere accelerată a hemoglobinei sub 70-80 g/l. Se vor transfuza eritrocite deplasmatisate câte 10-15 ml/kg/zi, 5-6 zile cu verificarea sângelui periferic, iar în caz de necesitate pot fi repetate zilnic sau peste o zi. Pentru prevenirea efectelor secundare ale citratului de Sodiu, folosit la conservarea eritrocitelor deplasmatisate, se recomandă administrarea clorurii de Calciu de 10%, câte 30-75 mg/kg/zi în perfuzie endovenoasă (PEV) cu ser fiziologic sau soluție glucoză 5%, divizat în 2 infuzii la intervale de 4-8 ore.

*Terapia chelatoare de fier* este recomandată în AH cu evoluție cronică, la pacienții politransfuzati. Este asigurată prin administrarea de Desferal (flacoane – 500 mg) câte 30-40 mg/kg/zi în PEV, timp de 21-28 de zile sub controlul sideremiei.

#### *Terapia suportivă generală*

- Acid ascorbic 5% câte 2-3 ml în 100-200 ml ser fiziologic în PEV, timp de 2-3 zile;
- Cocarboxilază câte 50-100 mg în PEV, timp de 2-3 zile;
- Tiamină (tab. 0,0026 g): până la 1 an – 0,002-0,003 g de 2 ori/zi; 1-3 ani – câte 0,005-0,008 g de 2-3 ori/zi; 3-8 ani – 0,01 g de 2 ori/zi; 8-16 ani – 0,015 g de 2-3 ori/zi;
- Piridoxină (tab. 0,01 g) câte 0,005 g de 2-3 ori/zi, timp de 2-3 luni;
- Acid folic (tab. 0,001 g) câte 1-5 μg/kg, timp de 14-21 zile (în crizele hipoplastice).

*Transplantul de măduvă osoasă* de la donator compatibil este soluția de vindecare a pacienților cu talasemie sau drepanocitoză.

În cazurile cu hemoliză severă se întreprind măsuri terapeutice pentru prevenirea complicațiilor ce țin de trombozele vasculare și manifestarea sindromului CID:

- Prednisolon 2-5 mg/kg în 200-400 ml ser fiziologic în PEV;
- Sol. fiziologică 20 ml/kg în PEV, zilnic, timp de 3-5 zile;
- Sol. glucoză 5%, 10 ml/kg în PEV, zilnic, timp de 3-5 zile;
- Reopoliglucină câte 100-200 ml în PEV, timp de 3-5 zile;
- Plasmă proaspăt congelată cu heparină (10.000 UA la 1 litru de plasmă) 10-15 ml/kg, PEV, timp de 3-5 zile;
- Heparină, la fiecare 6 ore, SC, paraombilical, timp de 3-5-7 zile. Doza depinde de intensitatea hemolizei și TC;
- Nandroparină (heparină cu masa moleculară mică) 0,2-0,3 ml, o dată în zi, timp de 3-5 zile;
- Dipiridamol, curantil (tab. 0,025 g) câte 1-2 mg/kg/zi, timp de 10-14 zile.

Tratamentul de elecție al membranopatiilor este considerat a fi splenectomia, perioada optimă pentru aceasta este considerată vârsta de 4-5 ani, dar poate fi efectuată și mai devreme.

În deficiența de G-6-PDH este întreruptă imediat administrarea medicamentului care a provocat criza. În crizele hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice de prevenire a complicațiilor prin tromboze vasculare și CID. Sunt indicate transfuziile de concentrat de eritrocite deplasmatisate.

Pacienții cu talasemie majoră necesită transfuzii de concentrat de eritrocite deplasmatisate la fiecare 4-5 săptămâni. Pentru a preveni hemosideroza se efectuează terapia chelatoare de fier cu Deferoxamină (Desferal).

Pacienților cu drepanocitoză le este indicată în timpul crizelor hemolitice administrarea oxigenului, antiagreganților și analgezicilor.

Tratamentul AHAI secundare presupune terapia specifică a bolii de bază cu includerea corticosteroizilor.

#### *Criteriile de spitalizare a pacienților cu AH:*

- toți pacienții primari cu AH;
- toți copiii mai mici de 1 an;
- conținutul hemoglobinei mai jos de 90 g/l la pacienții cu AH repetată;
- dificultăți în stabilirea diagnosticului;
- complicații cu risc pentru viață.

#### **Evoluție**

Pentru majoritatea AH este caracteristică evoluția:

- cronică, cu o durată de ani de zile, pe parcursul cărora se pot manifesta atât semnele clinice de bază ale bolii, cât și cele ale complicațiilor ei;
- ondulatorie, cu perioade de acalmie, care alternează cu crize hemolitice.

**Crizele hemolitice** se produc datorită acțiunii unor *factori cu potențial declanșator*:

- hipoxia;
- acidoza;
- deshidratarea;
- infecțiile;
- febra;
- vaccinarea;
- hipotermia;
- supraîncălzirea;
- stresul emoțional;
- efortul fizic;
- menstruația;
- medicamentele

*Medicamente cu potențial declanșator al crizei hemolitice în deficitul de G-6-PDH:*

- ✓ sulfanilamide: biseptol, norsulfazol, etazol, streptocid, sulfodimetoxină;
- ✓ antimalarice: chinină, primachină, acrichină;
- ✓ derivații nitrofuranului: furadonină, furazolidonă, nevirgramon, 5-NOC;
- ✓ derivații acidului izonicotinic: ftivazid, tubazid.

*Semnele crizei hemolitice:*

- accentuarea palidității sau a icterului tegumentelor;
- febră;
- vertij, cefalee;
- tahicardie marcată;
- inapetență, grețuri, vome;
- dureri abdominale puternice, în special în regiunea ficatului și splinei;
- mărirea în dimensiuni a ficatului și a splinei;
- urină mai intens colorată;
- convulsii (criteriu de evoluție gravă a crizei);
- inclusiv la analiza generală a sângelui;
- accentuarea anemiei și a reticulocitozei;
- leucocitoză marcată cu devierea formulei leucocitare spre stânga;
- VSH majorat.

### **Complicații**

Vor depinde de tipul și evoluția AH.

În AH cu hemoliză intravasculară: insuficiență renală acută, sindromul CID.

În AH cu evoluție cronică complicațiile pot fi de 2 categorii: directe și indirecte. Complicațiile directe sunt determinate de evoluția naturală a bolii: litiaza biliară; ciroza biliară primară; episoade de aplazie pură a seriei eritrocitare, care au un caracter tranzitoriu și durează, în mod obișnuit, o săptămână; hipersplenism; ulcere trofice de gambă; fracturi patologice (foarte rar). Complicațiile indirecte sunt un efect al

programului transfuzional de substituție și se manifestă prin hemosideroză, aceasta constând în depunerea excesului de fier în diferite organe sub formă de hemosiderină. Din punct de vedere clinic, hemosideroza se manifestă prin culoare brună a tegumentelor și dinților, semne de afectare din partea pulmonilor, cordului, pancreasului (diabet zaharat), ficatului. Fiecare transfuzie comportă riscul contractării infecțiilor cu virusuri hepatotrope sau chiar HIV.

Decesul se poate produce prin insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, stări infecțioase severe la pacienții splenectomizați.

### **Prognostic**

În dependență de tipul AH, prognosticul poate varia de la favorabil în sferocitoză, după efectuarea splenectomiei, până la rezervat în cazul formelor homozigote ale talasemiei.

## **MICROSFEROCITOZA EREDITARA (BOALA MINKOWSKI-CHAUFFARD)**

Sferocitoza ereditară este cel mai frecvent tip de anemie hemolitică cronică prin defect de membrană întâlnită la cauzieni, având o incidență de 1:2500. Este o patologie cronică, autozomal-dominantă. A fost descrisă pentru prima dată în anul 1871 de către Vanlair și Mensius.

În sferocitoza ereditară suprafața membranei celulare este redusă față de conținutul intracelular, astfel eritrocitele fiind impuse să ia forma sferică. Defectul proteic de la nivelul membranei celulare induce alterarea funcțiilor membranare de bază (elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă), favorizând sechestrarea și distrugerea eritrocitelor afectate în microcirculația splenică.

### **Tabloul clinic**

Maladia afectează în mod egal ambele sexe, debutând la vârste variabile, chiar și în perioada neonatală. Unii bolnavi pot fi asimptomatici până la 9-12 ani. Majoritatea celor afectați prezintă o simptomatologie moderată, dar există și stări acute și severe ale bolii.

ME are **trei grade de gravitate** prezentate în cele ce urmează:

*Forma ușoară* – se înregistrează la 1/4 dintre pacienții cu ME, starea lor generală fiind satisfăcătoare, anemia lipsește, icterul e neînsemnat, iar splenomegalia – neimportantă. Este diagnosticată în baza datelor paraclinice.

*Forma medie* este prezentată de anemie ușoară sau moderată, episoade de icter manifest, splenomegalie marcată.

*Forma gravă* se manifestă cu anemie, splenomegalie și icter marcat, retard în dezvoltarea fizică, crize hemolitice frecvente, crize aregeneratorii.

ME are o evoluție ondulatorie cu perioade de acutizare (crize hemolitice) și remisii. Factorii declanșatori și semnele clinice ale crizei hemolitice au fost deja descriși.

Simptomatologia crizei este determinată, în mare măsură, de anemie-hipoxie și excreția forțată a pigmentilor biliari. Criza este însoțită de febră la nivel de 39-40°C, adinamie, astenie, dispnee. Simptomul esențial al crizei este paloarea marcată a tegumentelor. Spre deosebire de icterul parenchimos și cel mecanic, pentru microsferocitoză este caracteristică culoarea gălbuie (de lămâie) a tegumentelor. De menționat că, uneori, icterul este unicul simptom al AH. Anume la asemenea bolnavi se referă expresia lui Anatole Chauffard: „*Ei sunt mai mult icterici decât bolnavi*”.

În unele cazuri, acutizarea ME poate lua aspectul crizei aregeneratorii, care apare ca rezultat al hiperdistrucției eritrocitare și accentuării influenței inhibitorii a splinei asupra hematopoiezei. Uneori, cauzele crizei aregeneratorii pot fi infecțiile, reacțiile alergice, radiațiile ionizante. Crizele aregeneratorii în ME sunt reversibile.

#### **Semnele clinice ale crizei aregeneratorii în ME:**

- Slăbiciune generală, cefalee, inapetență;
- Febră;
- Paliditate progresivă;
- Absența icterului;
- Anemie marcată, însoțită de absența reticulocitelor în sângele periferic;
- Absența leucocitozei în sângele periferic;
- Trombocitopenie tranzitorie;
- Reducerea seriei eritrocitare în punctatul medular.

#### **Criteriile de diagnostic**

##### *Triada clinică:*

- a) Icter hemolitic;
- b) Splenomegalie;
- c) Anemie.

##### *Triada hemolitică:*

- a) Microsferocite în sângele periferic, devierea curbei Price-Jones în stânga;
- b) Reticulocitoză în sângele periferic;
- c) Scăderea rezistenței osmotice a eritrocitelor;
- d) Hiperplazia seriei eritrocitare în punctatul MO;
- e) Sideremie crescută;
- f) Stigme de disembriogeneză;
- g) Splenectomie efectivă.

#### **Diagnosticul diferențial**

Anemii hemolitice de altă etiologie (congenitale, dobândite)

##### 1. Eliptocitoza

• Eliptocitoza ereditară (ovalocitoza) se caracterizează prin prezența ovalocitelor în număr mare în sângele periferic.

• Majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Transmiterea este autozomal-dominantă; circa 12% dintre heterozigoți au o anemie hemolitică moderată, însoțită de splenomegalie și de reticulocitoză. Homozigoții prezintă anemie severă.

• Defectul de membrană asociază defecte ale spectrinei și defecte ale lanțurilor alfa și beta ale ankirinei, ale proteinei 4-1, ale glicoforinei C și D și ale proteinei 3.

• Laboratorul evidențiază în sângele periferic 25-90% hematii alungite (eliptocite).

• Fragilitatea este normală sau crescută.

• Tratament: transfuzii, splenectomia și profilactic administrare de acid folic.

##### 2. Pyropoikilocitoza

Pyropoikilocitoza ereditară este o anemie congenitală asociată cu o fragmentare a hematiilor *in vitro* la 45°C.

• Anemie cu valori ale Hb de 7-9 g%, icter, splenomegalie.

• Homozigoții, dar și heterozigoții dubli au deficiențe ale spectrinei.

• Raportul colesterol/proteine membranare sporit.

• Deformabilitatea redusă a hematiilor.

• Fragilitate vasculară și autohemoliză sporite.

• Volum eritrocitar mic.

• PE trebuie diferențiată de anemia hemolitică microangiopatică sau prin deficitul de piruvatkinază.

• Prin splenectomie se reduce mult hemoliza.

##### 3. Stomatocitoza

• Cu transmitere autozomal-dominantă se caracterizează prin aspectul hematiilor sub formă de cupă. Hematiile conțin o concentrație ridicată de Na<sup>+</sup> și redusă de K<sup>+</sup>, probabil printr-o anomalie a proteinelor membranare. Hematiile sunt rigide și prin slabă deformabilitate determină o distrugere mai rapidă.

• Tabloul clinic este normal; icterul apare de la naștere, paloarea este în raport cu anemia, este prezentă splenomegalia.

• Hematologic: anemie, hematii sub formă de stomatocite 15-50%, reticulocitoză, fragilitate osmotică și autohemoliza crescute. Aspectul hematiilor de stomatocite poate fi întâlnit și în intoxicația cu Pb, infecții virale, deficite enzimatice ale hematiilor, boli neoplazice și hepatice.

• Splenectomia reduce hemoliza (dacă este severă).

##### 4. Acantocitoza

• Acantocitoza ereditară este o anemie hemolitică cu transmitere autozomal-recesivă cu aspect de hematii particulare („spini” pe suprafața hematiei).

• Clinic: bolnavul are malabsorbție pentru lipide, absența alfa-lipoproteinelor în plasmă, semne neurologice (ataxie, nistagmus, retinită pigmentară), anemie cu acantocite în 70% cazuri, reticulocitoză.

- Acantocitoza ereditară trebuie diferențiată de picnocitoză.

- Hematiile acantocite se întâlnesc și în: insuficiență renală, ciroză, mixedem, neoplazii.

#### 5. Xerocitoza

- Xerocitoza ereditară are transmitere autozomal-dominantă, aspectul hematiilor este particular, cu hemoglobina dispusă la periferie sau central.

- Deficitul constă în deshidratarea prin permeabilitatea sporită a Na și a unui plus de fosfatidilcolină în membrana hematiei.

- Clinic anemia este moderată, cu reticulocitoză, volum eritrocitar mare, fragilitate osmotică redusă (la 45 grade este sporită după 60 de minute).

#### 6. Defecte membranare dobândite, asociate cu hemoliza

- Picnocitoza infantilă este o anemie hemolitică tranzitorie întâlnită la prematuri în primele 3 săptămâni, care se remite spontan. Diagnosticul se afirmă pe: anemie hemolitică cu testul Coombs negativ și pe prezența picnocitelor la peste 6% din hematii. În cazuri deosebite este nevoie de exsanguinotransfuzie.

- Anemia hemolitică prin deficit de Vit. E. Hematiile au aspect în halou, iar anemia este întâlnită la prematur după prima lună de viață și e datorată absorbției deficitare a Vit. E. Agravarea se produce prin administrarea orală de săruri de Fe. Profilactic se administrează Vit. E 25 mg zilnic oral.

- Alte stări de deficit al membranei eritrocitare pot fi prezente în: boli hepatice parenchimatose, insuficiență renală în dializă cronică, sindromul hemolitic și uremic sau în CID. Hematiile au aspect de „halou lunar”, precum și de hematii fragmentate.

#### Tratamentul

Tratamentul de elecție este splenectomia, potrivită după atingerea vârstei de 5 ani, în afara crizelor hemolitice și a infecțiilor acute. Odată cu splenectomia se recomandă și efectuarea colecistectomiei. După splenectomie este benefică vaccinarea contra infecțiilor cu pneumococ. Se va monitoriza numărul trombocitelor în sângele periferic, urmând ca, și la depășirea nivelului de  $500 \times 10^9/l$ , să se administreze antiagregante.

Celelalte măsuri terapeutice sunt realizate conform principiilor generale de tratament al AH, descrise anterior.

#### Prognosticul

După realizarea splenectomiei, prognosticul este favorabil.

## DEFICIENȚA DE GLUCOZO-6-FOSFAT-DEHIDROGENAZĂ

**Definiție.** G-6-PD este o anomalie ereditară cu transmitere X ce se caracterizează prin pusee de hemoliză, de obicei, acută și mai rar cronică, declanșate de consumul anumitor medicamente, plante, de infecții, acidoză la persoanele care prezintă un deficit cantitativ sau calitativ sau o stabilitate deficitară a acestei enzime eritrocitare.

Cunoscută și sub denumirea de favism, boala a fost semnalată pentru prima dată în 1929 de către Cordes, dar dovada că deficitul de G-6-PD este cauza puseelor de hemoliză autolimitate survenite în urma consumului de primachină este formulată în 1956 de către Carson.

#### Epidemiologia

Deficitul de G-6-PD este cea mai frecventă enzimopatie eritrocitară și una dintre cele mai frecvente hemopatii. Se estimează că peste 3% din populația globului suferă de această boală.

Repartiția geografică a bolii este inegală, densitatea cea mai mare raportându-se la populația albă din țările bazinului mediteranean, dar și la populația din Africa, America Centrală, Orientul Mijlociu și Asia de Sud-Est. Astfel, în aceste teritorii boala cuprinde aproximativ 40% din populația albă, în afara lor interesarea populației albe fiind nesemnificativă (1%). Incidența deficitului de G-6-PD la populația negroidă este de 15% (negrii americani), până la 40% (negrii africani), în timp ce rasa galbenă este afectată în proporție de 30%.

#### Aspectele genetice

Gena care specifică G-6-PD este localizată în regiunea telomerică a brațului lung al cromozomului X (Xq28) în strânsă legătură cu gena factorului VIII de coagulare.

Transmiterea bolii se va face după modelul mendelian, gena fiind recesiv legată de X, adică boala se manifestă doar la hemizigoții de sex masculin și homozigotele de sex feminin, femeile heterozigote fiind doar conductoarele bolii. Deficiența de G-6-PD apare ca urmare a unor deleții mici sau unor mutații punctiforme la nivelul Gd.

#### Tabloul clinic

Manifestările clinice variază în funcție de severitatea deficitului enzimatic, varianta structurală de enzimă, rasă și zona geografică. Un bolnav cu deficit de G-6-PD este în general normal din punct de vedere clinic și hematologic. În situația în care statusul oxidativ eritrocitar se modifică datorită anumitor factori (medicamente, acidoză, infecție, vicia fava), apare criza de hemoliză. După o perioadă de 2-3 zile de la expunerea la factorul declanșator, apar febra, durerile abdominale, diareea, iar urina devine roșie până la maronie

(hemoglobinurie), ca urmare a hemolizei intravasculare. Bolnavul devine icteric, clinic se percepe tahicardie, hepatosplenomegalie, iar în formele grave se poate instala șocul hipovolemic și insuficiența cardiacă. Evoluția este autolimitată în deficitul de tip A- și facultativ autolimitată în tipul B-.

Nou-născuții homozigoti sau heterozigoti pentru deficitul de G-6-PD de tip B- și de tip Canton pot prezenta hemoliză cu debut în zilele 2-7 de viață, cu evoluție autolimitată în 1-2 săptămâni. Declanșarea crizei hemolitice este favorizată de hipoglicemie, vitamina K și de activitatea glutatationperoxidazică redusă în mod fiziologic la nou-născut.

Mai rar, deficitul de G-6-PD se prezintă ca o anemie hemolitică cronică de intensitate ușoară sau medie ce se exacerbează pe fundalul infecțiilor.

#### **Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic**

Diagnosticul este sugerat de istoricul familial pozitiv pentru boală și de recurența puseelor hemolitice declanșate de factori exoeritrocitari (medicamente, infecții, vicia fava).

În cazul persoanelor suspecte se vor efectua teste, care să evidențieze rata scăzută de formare a NADPH-ului: teste semicantitative (frecvent folosite pentru screening), teste cantitative, care confirmă deficitul de G-6-PD, testele de biologie moleculară, care evidențiază mutația la nivel de genă și care nu sunt folosite în mod uzual. La ele se apelează doar în cazurile în care o femeie este suspectă de a fi heterozigotă, testele enzimatic cantitative sunt normale, iar tipul de mutație din familia respectivă este cunoscut, sau pentru diagnosticul prenatal.

Hemograma efectuată în puseele hemolitice indică o anemie normocromă, normocitară, de la moderată până la severă, cu reticulocitoză marcată și prezența corpiilor Heinz în reticulocite. Numărul trombocitelor poate fi normal, crescut sau moderat scăzut. Bilirubina neconjugată este crescută, iar în urină se evidențiază prezența hemoglobinei ca marker al hemolizei intravasculare.

Diagnosticul heterozigoților se face utilizând testul cantitativ, G-6-PD având o valoare cuprinsă între normal și 30% din activitatea enzimatică normală.

#### **Sfat genetic**

Dacă într-o familie apare un băiat afectat și se constată că mama este heterozigotă, se va acorda sfatul genetic, explicându-se riscul transmiterii bolii, acesta fiind de 1:2 la fiecare sarcină cu făt masculin. Mai dificil este sfatul genetic pentru mamele bolnavilor cu hemoliză cronică, care nu au istoric familial de deficit de G-6-PD. În aceste cazuri se va identifica mutația la bolnav, după care se va căuta aceeași mutație la mamă. Dacă ea este prezentă, înseamnă că mama este heterozigotă și sfatul genetic este la fel ca în situațiile similare. Dacă ea este absentă, înseamnă că mutația este de novo. În situația

în care o femeie se știe heterozigotă și are o sarcină cu făt de sex masculin, se poate apela la diagnosticul genetic prenatal. În regiunile sau comunitățile cu frecvență mare a bolii se face screening populațional. Acesta este ideal de efectuat din sângele de cordon, așa cum, de altfel, se practică deja în Sardinia, în Thailanda și Malaysia. După stabilirea diagnosticului de deficit al G-6-PD, nou-născutul va fi monitorizat atent în vederea depistării precoce a hemolizei, până cel puțin în ziua a patra de viață.

De asemenea, se va educa familia în vederea evitării expunerii la factorii declanșatori ai crizei de hemoliză. Hemoliza acută declanșată de consumul de Vicia fava poate fi complet prevenită, dar prevenția crizelor induse de infecții este dificil de efectuat.

Prevenirea hemolizei induse de medicamente este posibilă aproape în toate cazurile prin alegerea medicației alternative.

#### **Diagnosticul prenatal**

Este posibil și se poate indica în formele familiale, cu forme severe de boală. Din cauza evoluției ciclice a bolii și tabloului clinic relativ benign și controlabil întreruperea sarcinii ridică mari dileme etice.

#### **Evoluția și prognosticul**

Evoluția și prognosticul sunt favorabile, în sensul unei autolimitări a manifestărilor în tipul A- și a unei opriri a procesului hemolitic în cazul scoaterii bolnavului de sub acțiunea drogului sau a infecției declanșante. Criza de hemoliză acută evoluează în trei faze: o fază de hemoliză acută (apărută la 1-3 zile de la administrarea medicamentului), o fază de regenerare spontană (cu hemoliză sistată și inițierea reparației anemiei), urmate de o fază de rezistență, chiar la reluarea drogului.

În formele cu hemoliză cronică, litiaza biliară și hemosideroza în absența tratamentului chelator al fierului reprezintă două complicații importante. S-au descris și cazuri letale, cauza decesului fiind insuficiența renală acută sau criza hemolitică de mare severitate.

Pe termen lung, s-a constatat o accentuare a sensibilității și a manifestărilor clinice odată cu vârsta.

#### **Tratamentul**

Criza de hemoliză acută beneficiază de tratament cu transfuzie de masă eritocitară în funcție de severitatea hemolizei. Criza de hemoliză neonatală (icterul neonatal) nu beneficiază de tratament diferit de cel al altor cauze de hemoliză. În formele cu hemoliză cronică, dacă anemia nu este severă, tratamentul constă în administrarea de acid folic și vitamina E și evitarea expunerii la factorii declanșatori ai hemolizei. Transfuzia de masă eritocitară este indicată când hemoglobina scade sub 8 g/dL sau în perioadele de exacerbare a hemolizei. Dacă bolnavul necesită transfuzii frecvente, se

va lua în considerare inițierea tratamentului chelator al fierului încă de la vârsta de 2 ani. Splenectomia se indică foarte rar, numai dacă: (1) splenomegalia este enormă și perturbă desfășurarea normală a activității bolnavului; (2) există dovada hipersplenismului și (3) anemia are persistență severă în absența indicațiilor de la (1) și (2). Dacă se ia decizia de a efectua splenectomie, bolnavul va fi obligatoriu vaccinat cu Pneumovax anterior splenectomiei, iar după aceasta va urma tratament profilactic cu penicilină.

#### **Viața cotidiană**

Persoanele cu deficit de G-6-PD pot avea, în general, o viață absolut normală, cu condiția evitării factorilor declanșanți de hemoliză amintiți mai sus. Indivizii cu forme cronice de hemoliză vor fi sfătuiți să se orienteze spre profesii care nu solicită un efort fizic intens, de asemenea, se va interzice practicarea sportului de performanță.

## **HEMOGLOBINOPATIILE**

Hemoglobinopatiile reprezintă anomalii de sinteză a hemoglobinelor umane. Sunt determinate ereditar și se manifestă prin modificarea structurii primare sau a raportului normal al anșelor polipeptidice în molecula hemoglobinei. Unele din aceste modificări pot avea urmări drastice (anemia falciformă, talasemia majoră), altele nu au valoare clinică.

În conformitate cu teoriile contemporane în hematologie, heterogenitatea hemoglobinelor și instalarea anomaliilor pot fi provocate de:

- schimbul deplin al unor anse normale ale hemoglobinei A cu alte anse polipeptidice normale (cu două anse  $\gamma$  în Hb F, cu două anse  $\delta$  în Hb A<sub>2</sub>, cu patru anse  $\beta$  în Hb H, cu patru anse  $\gamma$  în Hb Bart's);
- substituirea unui aminoacid cu altul în lanțul ansei polipeptidice (Hb S, C, D, E);
- lipsa unor peptide în ansele polipeptidice (în varianta Hb D peptida 2b a ansei  $\beta$  lipsește);
- reducerea vitezei de sinteză a unor anse polipeptidice (talasemia și sindroamele talasemice);
- formarea anșelor hibride (Hb Lepore);
- elongarea anșelor polipeptidice (Hb CS).

**Epidemiologie.** Hemoglobinopatiile sunt cel mai des întâlnite maladii monogenice la copii: după datele OMS, aproximativ 240 milioane de locuitori suferă de modificări structurale (calitative) și cantitative (talasemia). În fiecare an, pe glob se nasc și decedază 200.000 de bolnavi cu această patologie.

## **HEMOGLOBINOPATIA SICKLING**

În maladia Sickling defectul constă în prezența unei gene mutante care determină schimbul aminoacidului *valină* cu *acid glutamic* în poziția a 6-a a ansei polipeptidice  $\beta$  ( $\beta_2, \alpha_2, 6$ -valină). O așa substituție „neînsemnată” doar a unui aminoacid prin alt aminoacid induce modificări marcate în structura proprietăților fizico-chimice ale hemoglobinei dezoxigenate. Aceste modificări conduc, la sedimentarea moleculelor dezoxigenate anormale ale hemoglobinei în formă de tactoizi, care, la rândul lor, prin agregare se transformă în cristale prelungite, modificând membrana eritocitară și formând în final celule în formă de seceră. Din fericire, acest proces este reversibil – majorarea presiunii parțiale a oxigenului restabilește starea inițială a hemoglobinei patologice.

*Patogenia* maladiei constă în majorarea viscozității sângelui în timpul ciclizării eritrocitelor, ca rezultat, formându-se microtrombi care favorizează ocluzia capilarelor și staza sangvină. Staza majorează și mai mult dezoxigenarea, intensificând fenomenul de ciclizare. Astfel, se închide cercul vicios: dezoxigenare  $\Rightarrow$  fenomenul Sickling  $\Rightarrow$  stază  $\Rightarrow$  anoxie locală  $\Rightarrow$  intensificarea fenomenului Sickling  $\Rightarrow$  dezoxigenare.

#### **Tabloul clinic**

Datorită funcției de protecție a hemoglobinei fetale, maladia nu se manifestă la copii cu vârsta de până la 6 luni. Boala evoluează cu acutizări și remisii, provocate de maladii intercurrente, condiții climaterice, stres ș.a. La homozigoții după gena S, tabloul clinic în perioada de remisiune îl determină starea cronică de „foame” de oxigen și semnele hemolizei. Copiii prezintă retard fizic, uneori – modificări osoase, majorarea în volum a ficatului și a splinei.

Staza eritocitară instalată în capilare se poate solda cu un șir de dereglări. Astfel, în capilarele cerebrale poate provoca pareze și paralizii; în rinichi – hematuria și hipozostenuria; în oase – necroze aseptice; în plămâni – pneumonii sau infarcte; pe piele – necroze trofice; în cord – cardiomegalii; în tractul gastrointestinal – dureri și constipații. Acumularea îndelungată a eritrocitelor în organe, lizisul eritocitar pot provoca ciroză hepatică, splenomegalie și hipersplenism.

Crizele se clasifică după caracterul lor: *trombotic* (cel mai des) – se manifestă prin dureri în sectoarele de eritrostază (oase, articulații, abdomen); *hemolitic* – lipsesc durerile, dar apar semne de hemoliză; *hiporegenerator* – are ca efect reducerea hemoglobinei în hipoplazia măduvei osoase; *sechestratională* – în procesul lor din circuitul sangvin se exclud mari cantități de sânge (pot provoca șocul).

Analiza generală a sângelui se caracterizează prin normocromie și anemie normocitară, care se intensifică în crize. Poate fi prezentă anizopoichilocitoza. Uneori, sunt depistate



eritrocite „în țintă”. Reticulocitoza se majorează până la 100-200%. În perioada crizelor, sunt evidențiate leucocitoza cu neutrofiloză și deviere spre stânga. Fenomenul Sickling spontan este observat rar, dar poate fi depistat prin metode speciale.

#### Tratamentul

În perioada de remisie se evită stresul și se efectuează sanarea focarelor cronice de infecții. În perioada de crize, în dependență de caracterul lor, bolnavilor li se administrează remedii analgezice, cardiace, vasodilatatoare. Indiferent de etapa de evoluție a bolii, sunt indicați hormonii corticosteroidi, antibioticoterapia și oxigenoterapia.

**Prognosticul** rămâne grav.

## TALASEMIILE

**Talasemiile** reprezintă un grup heterogen de anemii hemolitice ereditare, de diferit grad de gravitate, la baza cărora stau dereglările structurii anșelor hemoglobinice. Se manifestă în două moduri: la unii bolnavi defectul genetic constă în activitatea în celule a ARN<sub>t</sub> anormal, iar la alții are loc deleția materialului genetic. În ambele cazuri, cantitatea redusă de ARN<sub>t</sub> determină sinteza diminuată a anșelor polipeptidice ale hemoglobinei. În talasemii, spre deosebire de alte hemoglobinopatii, nu au loc dereglări în structura chimică a Hb, ci defectul constă în modificarea raportului cantitativ dintre diferite tipuri de Hb. În unele tipuri ale  $\alpha$ -talasemiei sunt prezente forme tetramere, precum este HbH ( $\beta$ -4) și Hb Bart's ( $\gamma$ -4). Totodată, sinteza anșelor polipeptidice poate lipsi complet (ca în tipul  $\beta$ -0 al  $\beta$ -talasemiei) sau se caracterizează prin deficiență parțială (tipul  $\beta$ +).

*Patogenia* talasemiei este determinată de sinteza insuficientă a unuia din lanțurile  $\alpha$  sau  $\beta$  ale hemoglobinei, iar momentul de compensare îl reprezintă sinteza în exces a ansei omoloage a hemoglobinei. Este stabilită corelarea dintre intensitatea manifestărilor clinice și valoarea modificării raportului dintre anse  $\alpha$  și  $\beta$ . Ansele hemoglobinice modificate sunt labile și instabile la fenomenele de denaturare. Reducerea și agregarea anșelor pe membrana eritrocitară duce la liza acesteia, proces însoțit de reducerea cu peroxizi a lipidelor și proteinelor membranei eritrocitare, de formarea radicalilor activi liberi de oxigen. Ambele procese provoacă distrugerea eritrocitului.

Cea mai frecventă formă a talasemiei este  $\beta$ -talasemia, determinată de reducerea producerii ansei  $\beta$ . Gena dată are cea mai mare răspândire în grupele etnice care populează litoralul Mării Mediterane. În alte părți ale lumii se întâlnește rar, fiind motivată de procesele de migrare a populației.

**Talasemia minoră.** Forma heterozigotă a beta-talasemiei se manifestă prin anemie moderată. Concentrația medie a Hb la pacienți este cu 2-3 g/l mai mică decât normele conform vârstei. Eritrocitele sunt hipocrome, microcitare, se evidențiază poichilocitoza, ovalocitoza și incluziuni grosolane bazofile. Eritrocitele „în țintă” sunt într-un număr mic. Conținutul mediu al hemoglobinei este sub 26 pg. Nivelul fierului în sânge – normal sau majorat. La peste 90% din persoane cu portaj al genei beta-talasemiei se depistează majorarea nivelului HbF până la 3,4-7% (criteriu diagnostic).

În situația când mama și tatăl sunt purtători ai maladiei, în fiecare graviditate există riscul apariției talasemiei majore. Metodele diagnostice care permit recoltarea sângelui de la făt fac posibil diagnosticul prenatal al talasemiei majore. Examinarea cantitativă a anșelor  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  în sângele aspirat din venele placentare determină reducerea vădită a sintezei ansei  $\beta$  la homozigoții cu talasemie.

**Talasemia majoră – anemia Cooley.** Simptomele beta-talasemiei homozigote se manifestă în a doua jumătate a primului an de viață, de regulă, în formă de anemie progresivă gravă. Paloarea, icterul și hemosideroza conferă tegumentelor nuanță cafenie-verzuie. Sunt specifice modificările osoase: oasele tubulare se subțiază și devin fragile, craniul capătă formă pătrată, bolta cavității bucale este înaltă. Pe clișeul radiologic se depistează strii radiare – așa-numitul „simptom al ariciului”. Splina se mărește considerabil, acționând comprimativ asupra organelor învecinate. Sideroza pancreasului poate induce diabetul zaharat. La copii de vârstă mai mare se manifestă retardul fizic, insuficiența hormonală devenind și cauza imaturității sexuale. Cu scop de prevenire a surmenajului și decompensării cardiace, determinate de anemie, sunt necesare transfuziile de sânge. Fără transfuzii de substituenți de sânge durata vieții pacienților scade doar la câțiva ani. La bolnavii netratați sau tratați insuficient se stabilește hipertrofia țesutului hematopoietic medular și extramedular. Stadiul terminal este însoțit de pericardită cu insuficiență cardiacă. De regulă, bolnavii decedază în al doilea deceniu de viață.

#### Diagnostic

Modificările eritrocitelor în talasemia majoră au un caracter exprimat. În sânge sunt prezente o mulțime de poichilocite ciudate, fragmentate și celule „în țintă”. După efectuarea splenectomiei, este observată precipitarea intraeritrocitară a Hb, proces determinat de excesul de anse  $\alpha$ . O particularitate deosebită este majorarea marcată a HbF, nivelul ei depășind 70%. În plasmă se atestă nivel majorat al bilirubinei indirecte, sideremie substanțială și capacitate feroliantă diminuată.

#### Tratamentul

Hemotransfuziile sunt efectuate pentru menținerea Hb la nivelul 90-100 g/l. Așa o tactică permite menținerea

activității adecvate a pacientului, evitarea hiperplaziei progresante a măduvei osoase, reducerea fenomenelor de dilatare cardiacă și osteoporoză. De regulă, transfuziile se fac la fiecare 4-5 săptămâni, în doza de 15 ml/kg de concentrat eritrocitar deplasmatic. Cu scop de prevenire a hemosiderozei organelor interne este utilizată deferoxamina.

**Alfa-talasemia** cuprinde un grup heterogen de maladii, determinate de diferite mecanisme genetice și care se exprimă prin blocarea sintezei anșilor  $\alpha$  a Hb. Manifestări clinice:  $\alpha$ -talasemia 1 (semnul  $\alpha$  talasemic),  $\alpha$ -talasemia 2 (talasemia mută), hemoglobinopatia H și sindromul Hb Bart's.

Din toate variantele  $\alpha$ -talasemiei semnificație clinică are **hemoglobinopatia Bart's**. Se caracterizează prin anemie hemolitică cronică de gravitate medie. Nivelul mediu al Hb este de 80-90 g/l. Maladiile intercurente și remediile medicamentoase pot provoca crize însoțite de micșorarea Hb până la 40 g/l. În unele cazuri, se evidențiază retardul fizic, hepatosplenomegalia, icterul și majorarea bilirubinei indirecte. Examenul prin electroforeză depistează majorarea Hb H până la 5-30%. În perioada crizelor, bolnavii cu asemenea indici necesită hemotransfuzii. Efectul splenectomiei este variabil.

Caz particular al  $\alpha$ -talasemiei reprezintă **sindromul edematosal fătului cu Hb Bart's**. Acest sindrom este cea mai gravă formă a  $\alpha$ -talasemiei homozigote. Copiii cu sindromul edematosal decedază sau în uter, sau în primele ore de viață. Examenul obiectiv constată o paloare deosebită, un corp păstos și o placentă masivă și edemațiată. Sunt prezente malformații pulmonare. Volumul timusului este mărit. În țesuturile organelor interne se depistează depuneri de hemosiderină – consecință a hemolizei grave la făt. Nivelul mediu al Hb constituie 30-100 g/l. Componenta hemoglobinei Bart's este de la 70% la 100%, cu urme de Hb Portland, Hb H, Hb A, Hb A<sub>2</sub>. Hb F lipsește.

## DIATEZE HEMORAGICE

Hemoragiile sunt manifestări ale unor maladii hematologice propriu-zise sau complicații ale unor procese patologice. Cauzele hemoragiilor sunt dereglări ale hemostazei, care pot fi primare în caz de diateze hemoragice congenitale și secundare în caz de complicații. Stoparea hemoragiei se înfăptuiește prin interacțiunea a 3 sisteme ale hemostazei: vascular, trombocitar și de coagulare. Orice dereglare izolată sau concomitentă a unei sau a câtorva sisteme hemostatice poate provoca evoluția diatezelor hemoragice. Manifestările clinice ale hemoragiilor în diferite diateze hemoragice sunt monotipice, au trăsături comune, ceea ce și mai mult complică diagnosticul. Este necesar de menționat că aprecierea cauzei

dereglărilor hemostazei este o condiție deosebită pentru administrarea unei terapii hemostatice adecvate.

**Diagnosticul diatezelor hemoragice** este bazat pe constatarea clinică a fenomenelor hemoragice și determinarea mecanismului defectului în sistemul hemostazei. O semnificație deosebită o are anamneza. Uneori 2-3 întrebări fac posibilă determinarea originii diatezei hemoragice. Anamneza incorect colectată induce erori. Având în vedere aceste aspecte, medicul nu trebuie să piardă niciun detaliu, care ar fi util în confirmarea diagnosticului. Se va insista pe precizarea următoarelor aspecte:

- Hemoragia la copil este o dereglare a hemostazei sau este o manifestare a modificărilor locale ale țesuturilor?
- Dacă există o afectare a hemostazei, atunci ea poartă caracter congenital sau dobândit?
- Este necesar de apreciat gradul hemoragiei.
- Este necesară aprecierea manifestărilor clinice cu determinarea mecanismului hemoragiei și tipului de sângerare.

În diferite forme de diateze hemoragice și sindroame manifestările sângerării nu sunt uniforme, necesitând o specificare anamnestică și obiectivă.

Sunt cunoscute 5 tipuri de sângerare:

1. *hematom*;
2. *peteșial-macular (vânătăile)*;
3. *mixt: peteșial-macular-hematom*;
4. *vascular-purpural*;
5. *angiomas*.

**În tipul hematom** predomină hemoragiile masive, profunde, tensionate și foarte dolore în articulații, mușchi, sub aponeuroze, pe traseul fasciilor, în țesutul adipos subcutanat și extraperitoneal, în peritoneu și sub mucoasa intestinală (imită catastrofe intestinale: apendicita, peritonita, ocluzia intestinală). Articulațiile mari devin deformatate, cu limitarea volumului de mișcări și cu atrofia mușchilor. Ușor se formează hematoame în locul injecțiilor. Sindromul hematom este asociat frecvent cu hemoragiile spontane postoperatorii și posttraumatice (hemoragii renale, gastro-intestinale ș.a.). Aceste hemoragii, de regulă, sunt târzii, apar peste câteva ore după intervenția chirurgicală sau după traumă. Hemoragia izolată de tip hematom caracterizează hemofilia A și B.

**Tipul peteșial-macular** este caracterizat de apariția elementelor cutanate hemoragice de calibru mic (peteșii), a hemoragiilor neuniforme, de diferită culoare (echimoze). Aceste elemente sunt indolore, netensionate și nu stratifică țesuturile. Deseori se asociază cu metroragii, epistaxis, gingivoragii, mai rar – cu hemoragii în scleră, meninge și în stomac. Hemoragiile peteșiale apar ușor după microtraumarea vaselor sangvine (capilarelor) în locul compresiei

hainelor. Rezistența capilară este redusă, timpul sângerării este prelungit.



**Fig. 7.** Hemoragie de tip hematom.

**Tipul mixt (peteșial-macular-hematom)** este prezentat de asocierea ambelor tipuri mai sus expuse, dar cu unele deosebiri calitative. El este demarcat de tipul hematom prin afectarea mult mai ușoară și foarte rară a articulațiilor, prin predominarea hematoamelor în țesuturile subcutanate, extra-peritoneale și organele interne. De tipul peteșial-macular el se deosebește prin masivitatea elementelor cutanate, indurarea pielii în locurile îmbibării hemoragice. Aceste elemente hemoragice ocupă un loc intermediar între hematom și echimoză.

Detalierea datelor anamnestice precizează inițierea sângerării prin peteșii, echimoze și epistaxis, care treptat se transformă în hematoame. Deseori hematoamele sunt unice, uneori pot fi voluminoase sau chiar pot evolua în formă de hemoragii profuze gastrointestinale, renale, uterine.

Sângerarea de tip mixt este caracteristică pentru boala von Willebrand cu dereglări trombocitare și de coagulare, în deficiența profundă a factorilor VII și XIII și în diatezele hemoragice secundare, determinate de sindromul coagulării diseminate intravasculare.

**Tipul vascular-purpural** al sângerării include hemoragiile, determinate de modificările inflamatorii în vasele de calibru mic și țesuturile perivasculare. Aceste modificări sunt stabilite de afectările imune vasculare (boala Henoch - Schonlein, eritem nodos ș.a.) sau de infecții (febra hemoragică, microvasculitele virale și septice). Hemoragiile apar pe fundalul modificărilor locale exudativ-inflamatorii, în legătură cu acest fapt erupțiile reliefează puțin deasupra nivelului pielii, sunt dure, formează bordură infiltrativă pigmentată, uneori se necrotizează și formează cruste.



**Fig. 8.** Hemoragie de tip mixt.

Examenul histologic confirmă microtrombovasculita cu infiltrație perivasculară, cu polimorfonucleare, limfocite și macrofage, necroză fibrinoidă a pereților vasculari. Elementele eruptive în unele forme suferă un regres cu păstrarea îndelungată a pigmentației și infiltrare reziduală.



**Fig. 9.** Hemoragie de tip vascular-purpural.

**Tipul angiomatos** se întâlnește în displaziile vasculare de geneză congenitală sau dobândită – telangiectazii (boala Rendu-Osler-Weber, Luis-Barr, formele secundare în ciroza hepatică) sau în microangiomatoze. Ele se deosebesc prin hemoragii insistente, repetate din vasele displaziate cu o localizare anumită și fără hemoragii în piele, țesutul adipos sau alte țesuturi.

Cele mai frecvente și mai grave sunt hemoragiile nazale. Cu o incidență mai rară se depistează hemoragiile recidivante din telangiectaziile gastrice, intestinale, renale și pulmonare. Ca sursă a hemoragiilor profuze pulmonare pot servi șunturile arteriovenoase, care imită pe radiogramă o tumoare sau un

focar de tuberculoză. În hemoragiile angiomatoase probele de laborator nu depistează dereglări ale sistemului umoral al hemostazei.

Astfel, aprecierea clinică a elementelor hemoragice și probele de laborator esențiale permit diferențierea primară a celor mai frecvente maladii și sindroame hemoragice. Prezența la copil a afectării ereditare a hemostazei se determină prin aprecierea caracterului datelor anamnestice și clinice (sângerare din copilărie, hemoragiile repetate pe parcurs, cazuri similare în familie). Este necesar de precizat că lipsa patologiei similare în familie nu înseamnă lipsa afectării hemostazei. Cazurile sporadice sunt frecvente.

În formele ușoare ale diatezelor hemoragice sângerarea se poate manifesta drept consecință a unei traume sau intervenții chirurgicale, atunci când mecanismele hemostatice nu sunt în stare să compenseze hemoragia. De aceea bolnavii cu suspexie de diateză hemoragică ereditară necesită o supraveghere deosebită, în particular, după extracția dinților. Analiza datelor clinico-anamnestice și examenul bolnavului permit diferențierea tipului coagulator al sângerării (la bază stau dereglările componentului coagulator al hemostazei) de cel capilar (se evidențiază în afectările vasculare și trombocitare).

**Tabelul 12. Determinarea caracterului sângerării în baza semnelor clinice** (după N. Alexeev).

Manifestările clinice	Caracterul sângerării	
	coagulator	capilar
Hematoame	Elemente mari	Erupții mici, superficiale
Hemartroze	Frecvent se stabilesc la bolnavii cu forma gravă a maladiei ca element principal	Nu sunt caracteristice
Epistaxis	Rar	Frecvent este manifestarea esențială a sângerării
Hemoragii gastrointestinale	Rar	Simptom de prevalență
Hematurie	Caracteristică	Nu este caracteristică
Metrorații	Nu sunt caracteristice	Caracteristice
Sângerarea după extracția dinților	Intervin peste câteva ore după operație și nu se stopează prin pansament de comprimare	Intervin nemijlocit după extracția dintelui și de regulă se stopează prin comprimare
Hemoragii postoperatorii	Sunt tardive, cu formarea hematomului plăgii	Sângerarea, de regulă, în timpul intervenției
Manifestări caracteristice în formele moderate	Hematoame mari după traume și hemoragii periculoase, după rănire	Epistaxis și metroragii

De regulă, la bolnavii cu defect în sistemul vascular-trombocitar, hemoragiile intervin nemijlocit după traumă, deoarece nu se formează trombul primar – cuiul trombocitar și este dereglată etapa finală a hemostazei (funcția contractilă redusă a trombocitelor complică formarea cheagului secundar).

În coagulopatii (*dereglarea hemostazei secundare*) efectul factorilor plasmatici de coagulare determină caracterul tardiv al hemoragiilor. Intervalul de timp de la traumatizarea țesuturilor și până la începutul hemoragiilor este mare, la unii bolnavi de la câteva ore până la câteva zile. Lipsa sângerării

nemijlocit după traumatizarea țesuturilor se explică prin faptul că la bolnavii cu coagulopatii spasmul vascular este prezent și formarea cheagului primar trombocitar nu este dereglată. Caracterul temporar al stopării hemoragiei se explică prin incompetența trombului secundar, care nu este în stare să se opună tensiunii sângelui și să asigure hemostaza în vasele de calibru mediu. Drept rezultat, la 1-2 ore după normalizarea tensiunii arteriale în zona afectării se restabilește hemoragia. De aceea, depistarea hemoragiilor persistente și

repetate după câteva ore după traumă sau procedură chirurgicală (inclusiv după extracția dinților) indică asupra defectului de coagulare.

Localizarea hemoragiilor, determinate de dereglările hemostazei primare, are distincții considerabile de hemoragiile de coagulare. Pentru coagulopatii cu dereglarea sintezei factorilor plasmatici de coagulare sunt tipice hemoragiile în articulații și țesuturile moi. La bolnavii cu hemofilia A și B se stabilesc semne ale hemoragiilor precedente în articulații (îngroșarea capsulei articulare, limitarea volumului mișcărilor, contracturile, atrofia mușchilor, anchilozarea articulațiilor). Pentru dereglarea hemostazei primare aceste fenomene nu sunt caracteristice. Cele mai frecvente elemente clinice în trombocitopenii, trombocitopatii sunt sângerările mucoaselor: epistaxisul, gingivoragiile, metroragiile și menoragiile, hemoragiile gastrointestinale și, la fel, elementele cutanate în formă de peteșii și echimoze.

**Diagnosticul dereglărilor sistemului trombocitar al hemostazei.** În insuficiența trombocitară congenitală și dobândită manifestările hemoragice sunt determinate la un nivel sau altul al reacției consecutive hemostatice: agregabilitate, adezivitate, secreție și activitate de contractibilitate. Pentru a determina insuficiența activității funcționale a plachetelor trombocitare și a aprecia caracterul patologic sunt necesare următoarele:

**etapa I** – se stabilește faptul dereglării în acest compartiment al hemostazei;

**etapa II** – se stabilește faza concretă a reacțiilor trombocitare;

**etapa III** – se stabilește efectul structural biochimic care stă la baza dereglării hemostazei.

*La prima etapă* se determină tipul de sângerare (tipul capilar sau mixt), testele screening – durata sângerării (testul Duke), rezistența capilară, numărul trombocitelor și testele de adezivitate și agregare.

*La etapa a doua* de diagnostic sunt necesare probele de determinare a adezivității prin lipsa sau reducerea agregării în prezența ristomicinei (ristocetinei), corectarea defectului trombocitar de către factorul Willebrand, proba fotometrică de determinare a agregării primare cu ADF, proba pentru fibrinogen, aprecierea undei a doua a agregării.

*La etapa a treia* are loc aprecierea undei a doua de agregare a trombocitelor (dereglarea funcției de secretare a plachetelor), testul cu acid arahidonic, aprecierea participării trombocitelor în procesul de coagulare a sângelui.

**Determinarea numărului de trombocite.** Cercetarea numărului de trombocite are loc prin microscopia cu contrast de fază. Numărul plachetelor se determină în sângele capilar sau venos în rețeaua Goreaev (cantitatea de trombocite în 25

pătrate mari). Limitele de deviere a numărului de trombocite la oameni sănătoși sunt de 150.000-450.000 într-un  $\text{mm}^3$  sau, conform sistemului internațional,  $150,0 \times 10^9/\text{l}$  -  $450,0 \times 10^9/\text{l}$ . În afara numărării este necesară aprecierea morfologiei trombocitelor. Morfologic pot fi determinate trombocite mari și uriașe (trombocitopatia Bernard-Soulier), forme mari agranulare în sindromul trombocitelor "gri", lipsa completă a agregatelor plachetare în trombostenia Glanzman.

**Aprecierea numărului de trombocite în frotiurile de sânge.** În frotiul subțire, fixat cu metanol, colorat după Romanovski-Giemsa, determinăm numărul de trombocite la 1000 de eritrocite.

Numărul de trombocite = Nr. de trombocite la 1000 de eritrocite în frotiu  $\times$  Nr. eritrocite la bolnav, exprimând numărul de trombocite în promile (norma 40-60‰) și transformându-l în sistemul internațional – norma constituind  $150-450 \times 10^9/\text{l}$ .

**Aprecierea activității de agregare și de adezivitate trombocitară.** La baza metodei stă imitarea proceselor reactive ale trombocitelor la contactul lor cu fibrele de colagen, suprafața de sticlă, tifon, vată. Poate fi recomandată metoda cu folosirea unei coșite din fibre de sticlă cu lungimea și masa standardizată (1-6 cm, m – 0,5 g, timpul explorării – 15 sec.).

Determinarea procentului trombocitelor, reținute de coșită, caracterizată de activitatea de adezivitate și agregare a plachetelor, se face prin formula:  $(A-B) \times 100\%$ , unde: A – numărul de trombocite în sângele venos  $\times 10^9/\text{l}$ , B – numărul de trombocite în prima picătură de sânge, propulsată prin coșită în timp de 15 sec.  $\times 10^9/\text{l}$ .

**Procesul de agregare** actualmente poate fi apreciat preponderent prin două metode: cercetare în sistemul fotometric și supravegherea vizuală sau microscopică a procesului de agregare.

**Metoda fotometrică** este bazată pe fenomene fizice, determinate de modificările optice ale plasmei la concentrația diferită a trombocitelor în mediu – la concentrația mare a celulelor transmisia luminii este mică, la reducerea numărului de trombocite fenomenul de transmisie a luminii crește. La agregarea deplină a trombocitelor – 100% și transmisia este de 100%. Nivelurile intermediare de agregare au semnificația de la 0 la 100%. Adezivitatea și agregarea în limitele normale sunt de 30-40%.

**Aprecierea vizuală** constă în următoarele: în eprubetă siliconizată se introduc 0,2 ml de plasmă. În eprubetă menținem  $t^\circ$  de  $37^\circ\text{C}$  (baia de apă). După 30 sec. la plasma dată se adaugă 0,1 ml de acid difosforic și fixăm timpul de formare a agregatelor. În caz de necesitate, este utilizată determinarea microscopică. Formarea agregatelor până la 60 sec. relevă reacția normală, mai mult de 60 sec. – reacția patologică.

**Testul de agregare cu ristomicină** – testarea factorului Willebrand. Pe lama microscopică în cantitate egală se amestecă plasma cercetată bogată în trombocite cu soluție de ristomicină (ristocină) de diferită concentrație. După 2 min. la microscop se determină concentrația minimă a preparatului ce induce reacția evidentă de agregare a plachetelor. Norma pentru proba dată este de  $0,6 \pm 0,05$  mg/ml de preparat. La bolnavii cu boala von Willebrand indicele este mai mare de  $0,81 \pm 0,05$  mg/ml.

**Cercetarea funcției de retracție a cheagului** evidențiază contractarea și comprimarea cheagului din fibrină ca rezultat al activării sistemului actomiozic în trombocite. În practică sunt utilizate 2 metode de apreciere a retracției cheagului. Într-o eprubetă siliconizată gradată la 0,1 ml selectăm 5 ml de sânge venos. Introducem o baghetă de sticlă în formă de spirală și o fixăm în poziție verticală. Eprubeta o fixăm în baia de apă sau în termostat la  $t^\circ$  de  $37^\circ\text{C}$ . Peste o oră bagheta împreună cu cheagul o sustragem din eprubetă. Volumul plasmei îl determinăm după gradarea eprubetei.

Aprecierea adecvată și veridică a reacției de retracție a cheagului constă în măsurarea mecanică a forței de contractare a cheagului (trombelastograma) cu ajutorul unui aparat special - analizatorul hemocoagulării. Utilizarea practică a acestei metode este dificilă sub aspect tehnic, dar valoarea ei este maximală.

**Aprecierea activității de coagulare a trombocitelor.** Proprietatea de coagulare a trombocitelor (așa-numitul factor III sau tromboplastina trombocitară) se determină prin aprecierea fosfolipidelor membranei plasmatică, disponibilitatea lor la activarea plachetelor sangvine. Cea mai simplă și adecvată metodă de apreciere a conținutului și disponibilității factorului III este metoda R. Hardisti, în care acțiunea activității trombocitare se determină prin gradul de reducere a timpului cu caolin a plasmei sărace în trombocite a oamenilor sănătoși.

**Metode de investigare a coagulării sangvine.** Probele caracteristice pentru mecanismul intrinsec de coagulare a sângelui, testul Lee White.

Timpul de coagulare a sângelui venos apreciază activitatea de coagulare a sângelui prin determinarea vitezei de formare a cheagului. Proba este puțin sensibilă, servește ca test de orientare și este pozitivă în afectările profunde ale hemostazei secundare - hemofilie, boala Willebrand.

**Timpul de recalcificare a plasmei** este timpul de coagulare a plasmei citrate în condițiile termostatului cu  $t^\circ$  de  $37^\circ\text{C}$ , după adăugarea în ea a cloridului de Ca. Spre deosebire de testul Lee White, această probă mai depistează dereglările hemostazei prin „mecanismul intrinsec” datorită lipsei în

plasmă a elementelor structurale sangvine (eritrocite, leucocite), care posedă activitate tromboplastică.

**Timpul parțial activat al tromboplastinei** determină „mecanismul intrinsec” al activității de coagulare a plasmei. Datorită suplimentării tromboplastinei parțiale (substituentului factorului III) și caolinului are loc activarea maximală a factorilor plasmatici de coagulare și acest test devine cu mult mai sensibil în depistarea dereglărilor la stadiul activării interne a coagulării sangvine.

**Testul de caracterizare a „mecanismului extrinsec” de coagulare sangvină.** Timpul protrombinic (indicele protrombinic). La baza acestui test stă determinarea timpului de recalcificare a plasmei citrate în prezența surplusului de tromboplastină tisulară. Se imită „mecanismul extrinsec” și astfel se exclude influența factorilor XII, XI, IX și VIII asupra vitezei formării cheagului de fibrină în sistemul cercetat. Acest test apreciază activitatea sumară a factorilor II, V, VII și X. Timpul protrombinic crește în tratamentul bolnavilor cu administrarea heparinei, cumarinelor.

Indicele de retracție a cheagului la oamenii sănătoși constituie  $0,48-0,62$  (48-62%). Retracția insuficientă este observată în trombocitopenii (plachetele cu un număr mai mic de  $100 \times 10^9/l$ ) și în disfuncțiile trombocitare.

**Testul de caracterizare a „căilor comune” de coagulare sangvină. Timpul trombinic.** La baza acestui test stă determinarea timpului de coagulare a plasmei citrate după suplimentarea ei cu soluție de trombină de concentrație mică. Timpul trombinic permite de a aprecia faza finală a coagulării sangvine. Rezultatele testării sunt determinate de 2 factori – concentrația fibrinogenului și activitatea inhibitorie a plasmei, de aceea timpul trombinic crește la majorarea activității anticoagulante și descrește la reducerea nivelului de fibrinogen.

**Determinarea nivelului de fibrinogen.** Fibrinogenul poate fi determinat prin metode fizice, imunologice, prin cântărire. Cântărirea fibrinogenului este cea mai simplă metodă – plasma citrată se recalcifică, cheagul obținut se usucă cu hârtii de filtrat și se cântărește. Majorarea conținutului de fibrinogen însoțește stările de hipercoagulare. Micșorarea concentrației de fibrinogen mai frecvent reflectă dereglările complexe ale hemostazei.

**Testul de liză în uree a cheagului din fibrină.** Factorul XIII, factorul fibrinstabilizant, fibrinaza este activată de către trombină în prezența ionilor de  $\text{Ca}^{2+}$  și asigură sudarea covalentă a monomerilor de fibrină, formând un polimer stabil. Stabilizat de factorul XIII, cheagul din fibrină nu se dizolvă în uree de 5 m. La reducerea factorului XIII liza cheagului de fibrină se mărește.

Timpul Quick	PTT	Numărul de trombocite	Timpul de sângerare	Cauze posibile ale diatezei hemoragice (valabile în cazul tulburărilor moderate până la severe)
normal	normal	normal	normal	Cauză vasculară, deficit de factor XIII
↓	normal	normal	normal	Deficit de factor VII
normal	↑	normal	normal	Administrare de heparină, deficit de factori VIII, IX, XI, XII, HMK sau prekalkreină
normal	normal	↓	↑	Trombocitopenie
↓	↑	normal	normal	Administrare de derivați cumarinici, deficit de vitamină K, deficit de factori I, II, V, X
normal	↑	normal	↑	Boala v. Willebrand
↓	↑	↓	↑	Afectare hepatică, coagulopatie de consum, sepsis

(după E. Lechler)

↓ redus      ↑ prelungit

Fig. 10. Interpretarea rezultatelor testelor de coagulare.

Toate aceste probe, cu diferită sensibilitate la aprecierea deficienței factorilor de coagulare, sunt teste de diagnostic intermediar. Identificarea finală a defectului de coagulare se produce cu determinarea specifică a activității factorilor de coagulare a sângelui.

## TROMBOCITOPENIILE

Trombocitopeniile reprezintă un grup de maladii și sindroame ce evoluează cu numărul scăzut de trombocite. Cifrele normale ale trombocitelor variază între  $150-450 \times 10^9/l$ .

### Clasificarea trombocitopeniilor

*Trombocitopeniile ca rezultat al formării insuficiente a trombocitelor în măduva osoasă (amegacariocitare) se observă în următoarele patologii:*

- Anemie aplastică;
- Anemie Fanconi;
- Hemoblastoze/metastaze canceroase în măduva osoasă;
- Depresie medulară medicamentoasă sau postiradiere;
- Anemie B<sub>12</sub> deficitară;
- Anemie prin deficit de acid folic etc.

*Trombocitopeniile ca rezultat al destrucției excesive a trombocitelor (megacariocitare):*

- Districție imună: trombocitopenii izoimune; trombocitopenii heteroimune; trombocitopenii autoimune; trombocitopenii transimune.
- Districție mecanică: splenomegalii cu hipersplenism;
- Hemangioame cavernoase gigante (sindromul Kasabach-Merrit);
- Proteze valvulare cardiace.

- Trombocitopenii ca rezultat al consumării excesive a trombocitelor;
- Sindromul CID;
- Tromboze masive.

## PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (PTI), TROMBOCITOPENIA IMUNĂ PRIMARĂ

**Definiție.** Purpura trombocitopenică idiopatică (imună) constituie o diateză hemoragică determinată de distrucția accelerată a trombocitelor de către celulele macrofagale, în special cele splenice și tradusă clinic prin semne de afectare a hemostazei primare. Manifestările caracteristice ale bolii sunt: sindromul hemoragic de tip peteșial-macular, numărul redus al trombocitelor în sângele periferic, lipsa splenomegaliei și a maladiilor de sistem, a căror evoluție se poate complica cu trombocitopenie.

PTI este cea mai frecventă cauză a trombocitopeniei la copil și adolescent, constituind până la 3/4 din toate purpuriile trombocitopenice.

Incidența anuală este de aproximativ 2-5 la 100.000 de copii. Se observă o incidență crescută primăvara. În aproximativ 60% din cazuri de PTI boala debutează după o infecție virală, prin mecanismul heteroimun.

Sunt mai frecvent afectați copiii cu vârste cuprinse între 2 și 7 ani, cu un peak al bolii între 2 și 4 ani. Formele acute predomină, cu rate egale între sexe. În formele cronice mai afectate sunt fetele, raportul între sexe fiind 3:1. Factorii de

risc pentru dezvoltarea PTI cronice sunt debutul bolii după vârsta de 10 ani, debutul insidios și sexul feminin.

Etiologia nu este determinată clar și se reflectă prin denumirea de *idiopatică* – evoluție fără cauze evidente, caracterizată de proveniența neclară. Bolile și factorii ce cauzează debutul PTI pot varia. Există și o predispoziție ereditară. După cum a fost menționat anterior, cea mai frecventă cauză ce precedă PTI o constituie virozele, urmate de infecțiile bacteriene, vaccinurile.

Fondul premorbid la bolnavii cu PTI nu are nicio particularitate: incidența bolii la copiii prematuri născuți în asfizie, alimentați artificial sau cu diateze alergice nu se deosebește de indicii maladiei la copiii fără aceste afectări. Dezvoltarea fizică și psihomotorie a copiilor bolnavi cu PTI, la fel, nu se deosebește de copiii sănătoși. Analiza retrospectivă a bolnavilor cu evoluție a PTI după vaccinare a stabilit debutul maladiei la copiii cu contraindicații pentru vaccinuri.

### Patogenie

În evoluția trombocitopeniei la majoritatea bolnavilor însemnătate majoră are procesul imunopatologic, în particular sinteza anticorpilor antitrombocitari de proveniență IgG. În limitele normale, IgG pe suprafața trombocitului nu depășește 0,4 pgr (1 pgr =  $10^{-12}$  gr). R. Dixon și W. Rossie (1975) au descris majorarea IgG mai mult de 0,4 pgr la suprafața unui trombocit la 98,4% din 300 de bolnavi cu PTI. Alte metode de determinare a imunoglobulinelor trombocitare – probe cu imunofluorescență, testele radioimun și imunofermen au confirmat acest fenomen. Drept dovadă a unui proces autoimun la bolnavii cu PTI servește depistarea la acești bolnavi a limfocitelor sensibilizate la autotrombocite (Clancy P., 1980). Fenomenul de sensibilizare a limfocitelor în procesul PTI a fost confirmat la 87,5% dintre copiii investigați (N. Alexeev și coaut., 1988). La copiii cu trombocitopenie cronică sunt derulate și proprietățile funcționale ale sistemului T-limfoid: este modificată reacția limfocitelor la fitohemaglutinine, se reduce numărul de  $T_2$ -supresori. Anume procesul autoimun – sinteza anticorpilor antitrombocitari este cauza reducerii vădite a duratei vieții trombocitelor la copiii cu PTI până la câteva ore (norma 7-9 zile). Investigațiile cu radioizotopi au depistat locul de sechestrare a trombocitelor marcate – splina. Este confirmat faptul că la acești bolnavi procesul imunopatologic poartă caracter nu numai antitrombocitar, dar și antimegacariocitar. Astfel, reacțiile imunopatologice sunt responsabile atât de reducerea violentă a numărului de trombocite în sângele periferic, cât și modificările seriei megacariocitare a măduvei osoase.

Pe lângă sustragerea excesivă a trombocitelor din circuitul sangvin are loc modificarea funcțiilor trombocitare. Majoritatea cercetărilor asupra funcțiilor de agregare și

adezivitate au depistat micșorarea profundă a activității trombocitelor la copiii bolnavi cu PTI în toate perioadele maladiei, inclusiv după splenectomie. Majoritatea savanților concep această trombocitopenie ca imunogenă.

Actualmente denumirea „idiopatică” referitor la purpura trombocitopenică este convențională, cunoscându-se de fapt că principalul mecanism în această afecțiune este cel imunopatologic.

Mecanismul de declanșare a procesului imunopatologic cu stabilirea purpurii trombocitopenice constă în dereglarea funcției de digestie a macrofagilor sub influența infecției, preparatelor medicamentoase, iradierii solare și altor factori nocivi, cu reducerea dezintegrării plachetare. Astfel, se stabilește un fenomen, care în limitele normale nu are loc – pe suprafața membranelor trombocitare apar antigeni trombocitari care contactează cu limfocitele. Dacă antigenul trombocitar este solubil, predominant se stimulează sinteza anticorpilor antitrombocitari cu afinitate mare și clinic se stabilește forma acută a purperei trombocitopenice. La stabilirea disbalanței în subpopulațiile celulelor limfoide sau la expunerea pe membrana macrofagilor a antigenilor corpusculari trombocitari, predominant se stimulează reacția alergică de tip întârziat cu evoluția cronică a trombocitopeniei.

Sângerarea la bolnavii cu trombocitopenii este determinată de factorul cantitativ (trombocitopenia) și calitativ (trombocitopenia) al sistemului hemostazei primare. Endoteliul vascular, lipsit de funcția „angiotrofică” trombocitară (în limitele normale, în zi circa 10% din numărul total al trombocitelor sunt acaparate de celulele endoteliale, unde formează un “zid”), devine permeabil cu evoluția hemoragiilor spontane.

### Clasificarea PTI

#### În baza evoluției:

- A. PTI acută, cu o durată până la 6 luni de la debut;
- B. PTI cronică, cu o durată mai mare de 6 luni de la debut, cu variantele:

- cu recidive rare;
- cu recidive frecvente;
- continuu recidivantă.

#### În baza evoluției:

- acutizare: este prezent sindromul hemoragic și trombocitopenia;
- remisie clinică: absența sindromului hemoragic, dar este prezentă trombocitopenia;
- remisie clinico-hematologică: absența sindromului hemoragic și a trombocitopeniei.

#### În baza tabloului clinic:

- forma „uscată” – cu hemoragii doar la nivelul tegumentelor;



– forma „umedă” – cu hemoragii și la nivelul mucoaselor (epistaxis, gingivoragii etc.).

**În baza severității:**

- ușoară, numărul de trombocite în AGS > 60×10<sup>9</sup>/l;
- moderată, numărul de trombocite în AGS între 20-60×10<sup>9</sup>/l;
- severă, numărul de trombocite în AGS < 20×10<sup>9</sup>/l.

**Tabloul clinic**

Cea mai tipică manifestare a purperei trombocitopenice este *sindromul hemoragic cutanat* (se depistează la 100% de bolnavi). În forma acută maladia frecvent debutează brusc și intensiv (la aproximativ 70% dintre bolnavi), spre deosebire de forma cronică, în care evoluția manifestă se depistează numai la 1/3 dintre bolnavi.

*Semnele caracteristice ale elementelor hemoragice cutanate sunt:*

1. spontaneitatea apariției, predominant noaptea;
2. polimorfismul: în paralel cu hemoragiile subcutanate de diferite dimensiuni – echimoze, apar elemente cutanate de calibru mediu – purpura (3-5 mm) și elemente mici – peteșiile (2-3 mm);
3. policromia – prezența echimozelor aflate în faze diferite de evoluție – de la violet-roșu până la verde și galben;
4. asimetria.

Sindromul hemoragic cutanat în PTI nu are loc de preferință. Nu se formează hemoragii pe palme și pe tălpi, în foliculii piloși. Dimensiunile **echimozelor** pot fi de la 0,5 până la 5 cm. La unii bolnavi elementele hemoragice cutanate sunt multiple, pielea bolnavului amintește blana leopardului.

A doua după frecvență manifestare în PTI sunt **hemoragiile**. Purpura „uscată”, fără hemoragii, se întâlnește la 1/2 dintre bolnavi cu forma acută a bolii și la 1/5 dintre bolnavi cu forma cronică. Cea mai frecventă hemoragie în purpura trombocitopenică este *epistaxisul*, mai rar se întâlnesc hemoragiile gastrointestinale (*melena, gingivoragiile, hematuria*). Cele mai frecvente și grave hemoragii la fete sunt metroragiile. La fetele cu dezvoltarea sexuală deplină metroragiile se depistează la 80% din bolnave. Metroragiile durează până la 3-4 săptămâni și sunt jugulate dificil. Uneori metroragiile sunt indicații pentru splenectomie în maximul hemoragiei.

Nu rareori manifestările PTI sunt hemoragiile din alveolele dentare după extracția dinților și după alte intervenții chirurgicale „mici”. Hemoragiile interne la bolnavii cu PTI sunt diagnosticate rar, evoluează mai frecvent decât sunt diagnosticate. La copii cu PTI sunt descrise hemoragii în retina ochiului, corpul vitros, pancreas, ovare, urechea internă. Cea mai gravă complicație a PTI este hemoragia intracraniană, din fericire, la copii se întâlnește rar (1%).

De regulă, hemoragia intracraniană intervine în prima lună a bolii. Ca factori provocatori sunt descrise traumele cerebrale, preparatele medicamentoase, virozele grave, procedurile diagnostice și terapeutice invazive (puncția sternală, trepanobiopsia, venepuncția ș.a.). La toți copiii cu hemoragii intracraniene este prezentă purpura „umedă” și odată cu sindromul hemoragic generalizat (frecvent cu peteșii pe față) are loc sângerarea violentă a mucoaselor, în scleră, retină, hemoragii în organele interne. De cele mai multe ori numărul trombocitelor e mai jos de 10 × 10<sup>9</sup>/l. Tabloul clinic al hemoragiei intracraniene este dependent de localizarea procesului, iar simptomele generale sunt: cefaleea, vertijul, convulsiile, starea comatoasă, semnele meningiene, semnele de focar.

Hematoamele și hemartrozele nu sunt caracteristice. Splenomegalia moderată este prezentă la aproximativ 10% dintre pacienți. Temperatura corpului la bolnavii cu PTI în lipsa patologiei concomitente este normală. Maladiile acute concomitente la copii cu PTI decurg fără particularități, dar frecvent declanșează recidivă hemoragică și micșorarea numărului de trombocite.

După datele autorilor străini, PTI are predominant o evoluție acută și numai 8,5-15% formează trombocitopenia cronică (M. Willpughby, 1981). Cu părere de rău, tabloul clinic în prima perioadă a hemoragiei nu ne indică posibilitatea prognozei evoluției cronice a maladii. Unii factori ce permit a prognoza evoluția cronică a maladii sunt:

- sângerări veridice și insistente cu 3-6 luni până la evoluția crizei hemoragice;
- evoluția crizei hemoragice fără cauze evidente;
- prezența la acești bolnavi a focarelor de infecție cronică;
- reacție limfocitară în măduva osoasă (numărul limfocitelor mai mare de 13%);
- hemoragii insistente și manifestante în asociere cu purpura generalizată cu eficacitate minimă la tratament;
- evoluția PTI la fete în perioada pubertară.

**Diagnosticul** este argumentat prin precizarea tipului de sângerare, caracterului maladii (familial, congenital, dobândit), aprecierea numărului de trombocite și morfologiei plachetare; în caz de necesitate, sunt determinate funcțiile trombocitare. Un aspect absolut necesar este excluderea tuturor maladiilor ce decurg cu trombocitopenii secundare.

**Diagnosticul diferențial al PTI** se va efectua cu:

- Trombocitopatii (trombastenia Glanzmann, sindromul Bernard-Soulier);
- Trombocitopenii prin deficit de producție (hemoblastoze, anemie aplastică etc.);
- Trombocitopenii prin hipersplernism;
- Coagulopatii (hemofilia, boala von Willebrand);
- Vasopatii;

- Deficitul factorilor de coagulare în hepatopatiile severe, deficit de vitamină K;
- Boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindromul Evans).

### Tratamentul

Programul terapeutic în PTI va avea câteva direcții:

- a) Tratamentul hemostatic prin măsuri locale, generale și, în caz de necesitate, transfuzia de masă trombocitară;
- b) Tratament imunomodulator, care are drept scop diminuarea distrucției trombocitelor și ca rezultat creșterea numărului lor;
- c) Tratamentul complicațiilor (hemoragii cerebrale, digestive).
- d) În perioada acută a bolii și/sau în trombocitopeniile severe se indică repaus la pat.
- e) Dieta urmează a fi adaptată terapiei cortizonice (hiposodată, hipoglucidică, hipoproteică) și hipoalergică.
- f) Stoparea sindromului hemoragic se efectuează prin:
  1. terapia locală: administrarea vasoprotectoarelor (acid ascorbic, decinon, etamsilat);
  2. transfuzii: de masă trombocitară, transfuzia intravenoasă a imunoglobulinelor;
  3. terapia cu glucocorticoizi;
  4. splenectomia.

Ultimele 3 remedii influențează și procesul imunopatologic.

Doza de start a glucocorticoizilor este de 2 mg/kg cu durata de 21-28 de zile sau o cură de 7 zile cu întreruperi de 5 zile, cu repetarea a 2-3 cure a câte 7 zile.

Indicațiile pentru terapia hormonală sunt:

- Purpura generalizată asociată cu sângerările mucoase și cu hemoragii cu reducerea numărului de trombocite mai puțin de  $10-15 \times 10^9/l$ .
- Purpura „umedă” complicată cu anemie posthemoragică; hemoragiile în retina ochiului (suspecție de hemoragie intracraniană).
- Hemoragiile interne.

În ultimul timp au apărut și alte posibilități de oprire a proceselor autoimune: transfuziile de globulină antilimfocitară, plasmă antilimfocitară, administrarea imunodepresantelor. Aceste remedii sunt cu succes utilizate și în tratamentul trombocitopeniilor.

## TROMBOCITOPATIILE

**Definiție. Termenul trombocitopatie**, conform recomandărilor comitetului de experți ai OMS, include toate tipurile de incompetență trombocitară.

Trombocitopatiile poartă caracter ereditar și dobândit.

**Trombocitopatiile ereditare** sunt dereglări ale hemostazei primare condiționate genetic, cu ponderea de 30-60% din copiii cu hemoragii recidivante de tip peteșial-macular.

**Clasificarea trombocitopatiilor ereditare** (Turgeon M., 2011)

- a) **Defecte ale adeziunii trombocitare:**
  - Sindromul Bernard-Soulier;
  - Alterarea adeziunii la colagen.
- b) **Defecte primare ale agregării:**
  - Trombastenia Glanzmann;
  - Atrombia esențială.
- c) **Defecte ale stocării/eliberării granulelor (dereglarea secundară a agregării):**
  - Defectul eliberării granulelor alfa;
  - Defectul eliberării granulelor gama;
  - Defecte *aspirin-like*.
- d) **Deficitul izolat al factorului 3 trombocitar.**
- e) **Deficitul sever al factorilor de coagulare (cu alterarea funcțiilor plachetare):**
  - Afibrinogenemia;
  - Deficitul factorului VIII:C (multimer al factorului von Willebrand) etc.

### Tabloul clinic

Sunt prezente manifestările caracteristice pentru tipul de sângerare peteșial-macular: hemoragii în piele (peteșii) și în țesutul subcutanat (echimoze); gingivoragii, epistaxis, metroragia și hematuria, hemoragii posttraumatice și postoperatorii, mai rar în scleră, retină și în țesutul cerebral.

Sindromul hemoragic poartă un caracter polimorf (chiar la unul și același bolnav), tipic – asocierea hemoragiilor nazale cu metroragiile, sindromul cutanat, epistaxisul ș.a. Intensitatea hemoragiilor variază larg de la un episod la altul. Cu vârsta intensitatea sângerării se micșorează. Mai frecvent hemoragiile mari sunt caracteristice bolii Willebrand, trombasteniei și dereglărilor de sinteză și secreție a factorilor trombocitari.

Infecțiile acute și cronice, avitaminozele, dismicrobismul, acidoza stabilesc dereglări metabolice drastice în sistemul antioxidantilor, determinând condiții pentru manifestarea defectului trombocitar ereditar cu evoluție în hemoragie. În același timp viremia, complexe imune din procesele infecțioase, nivelul majorat al endotoxinelor în sânge inhibă secreția trombocitară, stabilind sângerarea.

Hemoragiile se declanșează indiferent de timpul zilei, cele spontane – mai des noaptea. Frecvența recidivelor este mai mare primăvara și toamna. La copii incidența după sex este aceeași, iar la maturi predomină femeile. Manifestările locale ale sângerării la copiii până la 10 ani nu depind de sex și de vârstă; la fetele mai mari de 10 ani un loc dominant îl

ocupă meno- și metroragiile. Localizarea hemoragiilor depinde de varianta trombocitopatiilor. Hematuria și metroragiile mai frecvent sunt determinate de trombocitopatiile cu dereglarea proceselor de secretație a factorilor trombocitari. La copiii cu epistaxis, la circa 10% bolnavi se depistează anomalii ale vaselor sangvine nazale.

**Diagnosticul** trombocitopatiilor include 2 etape. Prima – aprecierea tipului de sângerare în baza datelor anamnestice, obiective și de laborator (numărul trombocitelor, timpul de sângerare, adezivitatea plachetară). La a doua etapă – localizarea defectului în baza studiului agregării trombocitare și retracția cheagului sangvin.

#### **Trombocitopatiile dobândite**

Dereglările funcțiilor trombocitare se stabilesc în majoritatea formelor grave ale maladiilor infecțioase și somatice: sindromul CID, hemoblastozele și maladiile mieloproliferative, uremia și cirozele ficatului, dereglările hormonale: hipo- și distireozele, hipoestrogenemia; pot interveni patile medicamentoase și toxogene – acidul acetilsalicilic, derivatele pirazolonei, unele antibiotice (carbenicilina, penicilina), tranchilizante, diuretice, antihistaminice, citostatice ș.a.

De menționat că dereglările funcționale ale trombocitelor nu duc întotdeauna la sângeri – evoluția hemoragiilor este dependentă de starea sistemului trombocitar și de influența factorilor provocatori și cauzali.

Utilizarea în practică a substanțelor trombocitoactive are și un alt aspect: în organism fiecare preparat influențează nu numai elementele figurate ale sângelui, ci și peretele vascular. Spre exemplu, acidul acetilsalicilic inhibă ciclooxigenaza, fosfolipaza A<sub>2</sub>, acțiunea factorilor plasmatici în agregare și cel mai important – inhibă sinteza prostacilinei în peretele vascular, care este cel mai puternic inhibitor al adezivității și agregării plachetare. Deci, acidul acetilsalicilic poate fi în organism și stimulator al formării trombului arterial. Se cunoaște că ciclooxigenaza trombocitară este de 60-250 ori mai sensibilă la acidul acetilsalicilic decât fermenții peretelui vascular și, deci, în doze mici acidul inhibă adezivitatea și agregarea trombocitelor și nu frânează sinteza prostacilinei. Conform datelor literaturii, așa o doză este echivalentă cu 2,0-3,5 mg/kg. În doză de 10 mg/kg acidul acetilsalicilic inhibă atât ciclooxigenaza trombocitelor, cât și sinteza parietală a prostacilinei, determinând formarea trombului arterial. Studiul stării funcționale a hemostazei trombocitare la copiii cu sindrom hemoragic la care a fost administrat acidul acetilsalicilic ca tratament al virozelor respiratorii a demonstrat alterarea funcțiilor trombocitare. Analiza ulterioară ereditară și examinarea funcțiilor trombocitare la părinții și rudele bolnavilor permit de a constata trombocitopatiile ereditare la copii cu o frecvență aproape de 100%. Deci, trombocitopatia ereditară

este una din condițiile esențiale de evoluție a hemoragiei după administrarea antiagregantelor și altor remedii medicamentoase. Următoarea condiție de declanșare a hemoragiei în tratamentul cu inhibitori ai trombocitelor este administrarea a câtorva preparate cu mecanism diferit de acțiune (4 și mai multe preparate).

În concluzie accentuăm următoarele: sângerarea în trombocitopatiile dobândite are un caracter vascular-trombocitar, gravitatea afectării este medie și ușoară. În același timp majoritatea bolnavilor cu hemoragii moderate de tip vascular-trombocitar, cu epistaxis, peteșii și echimoze au trombocitopatii. În urma examinărilor hemostazei la copii cu epistaxis recidivant, cu elemente cutanate moderate și cu focare cronice de infecție în majoritatea cazurilor este stabilit diagnosticul de trombocitopatii.

**Tratamentul** trombocitopatiilor prevede 2 scopuri esențiale: jugularea crizei hemoragice și prevenirea recidivelor. Complexul terapeutic în stoparea hemoragiilor include terapia hemostatică locală și generală.

În epistaxis, în căile nazale este picurată soluția de 3% de apă oxigenată, soluție de trombină, androxon în sol. ε-acid aminocapronic (50 ml de soluție de 5% de acid ε-aminocapronic, conținutul unei fiole de trombină + 2 ml de 0,025% de androxon). În persistența hemoragiilor nazale sunt indicate uleiurile de cătină și *Rosa caruna* cu scop de stimulare a regenerării mucoasei nazale. Soluția menționată este indicată în stoparea hemoragiilor postoperatorii. Este eficientă aplicarea tampoanelor de collagen liofilizat în acid ε-aminocapronic.

În metroragii sunt indicate preparate cu stimularea funcției de contracție a uterului: pregnina câte 0,01 mg de 2 ori pe zi. Remediile hemostazei hormonale (estrogenele și estrogenele-gestagenele sintetice) sunt indicate la fetele cu dereglările hormonale confirmate. Tratamentul este efectuat în comun cu ginecologul pentru copii. Remediile medicamentoase ale terapiei hemostatice generale sunt indicate pentru stimularea mecanismelor de compensare ale hemostazei și includ inhibitorii fibrinolizei, protectorii peretelui vasului sangvin, stimularea proceselor bioenergetice celulare, stabilizatorii membranelor biologice.

Acidul ε-aminocapronic se administrează în doză de 200 mg/kg. În hemoragiile grave 1/3 din doză de zi se administrează intravenos, în picături. După ameliorarea stării preparatul este indicat per os. Acidul ε-aminocapronic inhibă fibrinoliza, majorează rezistența capilară, stimulează funcțiile trombocitare. Contraindicație absolută pentru administrarea acidului ε-aminocapronic este prezența trombilor și posibilitatea de metastazare secundară, hematuria. Preparatul Dicinon inhibă acțiunea de frânare a prostacilinei asupra

trombocitelor. Se administrează intravenos câte 2-4 ml de soluție de 12,5%, apoi per os câte 1-2 pastile de 4 ori pe zi.

Deoarece trombocitopatiile actualmente sunt concepute ca membranopatii, la bolnavii cu hemoragii trombocitopenice, sunt indicate remedii membranoactive: soluția de 1% de acid trifosforic i.m., oxid de magneziu 0,15-0,5 g per os la fiecare 6-8 ore. Având în vedere caracterul ereditar al trombocitopeniilor, semnificative sunt regimul, dieta, selectarea strictă a remediilor pentru tratarea afecțiunilor concomitente și terapia antirecidivantă.

Dieta trebuie să fie bogată în vitamine provenite din fructe și legume, trebuie excluși conservanții și coloranții. Este necesară administrarea vitaminelor A, C, P în doze majorate de 2-3 ori.

Sanarea focarelor de infecție, terapia antihelmintică, tratamentul rațional al maladiilor concomitente este o condiție necesară a tratamentului antirecidivant. Nu se recomandă administrarea medicamentelor ce inhibă funcția trombocitelor, iradierea ultravioletă, undele de frecvență înaltă și alte proceduri fizioterapeutice.

## COAGULOPATIILE HEMOFILIA

**Definiție.** Hemofilia reprezintă un grup de coagulopatii ereditare determinate de defecte cantitative sau calitative ale factorilor de coagulare implicați în calea intrinsecă de activare a protrombinei și care se manifestă clinic prin hemoragii cu diferită localizare.

În dependență de factorul de coagulare interesat patologia este apreciată ca: Hemofilia A (fVIII), Hemofilia B (boala Christmas, fIX) sau Hemofilia C (boala Rosenthal, fXI).

### Epidemiologie

Hemofilia se consideră a fi cea mai severă și una dintre cele mai frecvente coagulopatii. Incidența bolii, după datele mai multor autori, variază între 1:5000-10.000 nou-născuți de sex masculin. Boala este mai rară pe continentul african și în China. Incidența hemofiliei B este mai mică (1 caz de hemofilie B la 4 cazuri de Hemofilie A). Incidența hemofiliei C este de 1:1 mln populație. Dintre toate cazurile de hemofilie 75% sunt transmise ereditar, celelalte (după unii autori, chiar până la 50%) sunt cazuri *de novo*.

### Etiopatogenie

Deficitul unuia din factorii coagulării (VIII, IX, XI) perturbă tromboplastinogeneza endogenă, afectând conversia protrombinei în trombină și având drept rezultat formarea insuficientă de fibrină din fibrinogen. Astfel, hemostaza secundară nu mai este eficientă.

Defectul congenital în hemofilia A și B este localizat pe cromozomul X, fapt ce explică prezența bolii numai la sexul masculin, care posedă un singur cromozom X și transmiterea acestei informații genetice la descendenții săi de sex feminin. Femeia, având doi cromozomi X, dintre care numai unul este afectat, nu face boala, alela de pe cromozomul sănătos fiind dominantă, dar o poate transmite descendenților de sex masculin, iar informația genetică patologică – celor de sex feminin.

Factorul VIII al coagulării este sintetizat în hepatocite. În plasmă este transportat doar pe suprafața factorului von Willebrand. Este foarte susceptibil la proteoliză, fiind numit și factorul labil al coagulării.

Gena codificatoare a factorului XI este amplasată pe cromozomul 4, de aceea patologia poate apărea la ambele sexe.

### Tabloul clinic

Formele clinice ale hemofiliei variază în funcție de nivelul plasmatic al factorilor implicați. La un individ normal concentrația factorilor VIII și IX este între 50 și 150%. Manifestările clinice apar la o activitate a factorului VIII mai mică de 35% din valoarea normală. Bazându-se pe aceste date, majoritatea autorilor divizează evoluția hemofiliei în următoarele variante:

- a) Formele grave – cu nivelul factorului sub 1%;
- b) Forme medii – între 1 și 5%;
- c) Formele ușoare – între 6 și 35%.

Gravitatea hemofiliei tinde să fie aceeași într-o familie dată.

**Manifestările hemoragice** în forma gravă apar de obicei spre fârșitul primului an de viață, în forma medie la 22-24 de luni, iar în formele ușoare se pot manifesta doar la pubertate.

Spre deosebire de copiii ce suferă de alte coagulopatii congenitale, pentru nou-născuții hemofilici nu sunt caracteristice hemoragia din cordonul ombilical, cefalohematomul sau hemoragia intracerebrală. Cauza acestui fenomen rămâne neclară; probabil, este determinată de prezența în laptele matern a substanțelor tromboplastice. Excepție fac traumele grave, hemoragiile masive la mamă și hemoragiile medii și mari la nou-născut.

Manifestarea clinică de bază este hemoragia care poate avea orice localizare și următoarele caracteristici:

- apare după traumatisme, frecvent minore;
- poate fi declanșată și de injecții intramusculare și subcutanate, precum și de intervenții chirurgicale (extracție dentară, adenoidectomie);
- durată sporită a sângerării, fără tendință de oprire spontană;
- răspuns refractar la compresie locală;
- tendință de reparație în același loc;

- evoluție cronică ondulantă, cu puseuri de agravare, reducerea manifestărilor spontane cu vârsta;
- absența leziunilor peteșiale.

Cel mai caracteristic simptom al hemofiliei este hemoragia în articulații – **hemartroza** (80%). Cele mai afectate sunt articulațiile genunchilor (82%), talocrurale (75%), coartelor (56%), articulațiile mici ale mâinii (11%). Hemoragiile intraarticulare cu afectarea capsulei articulare (a membranei sinoviale) duc la dereglarea troficității cartilajului și înlocuirea lui cu țesut fibros.

Evoluția artropatiei hemofilice este caracteristică și descrisă clasic în 3 etape:

I. hemartroză pură (dureri vii, articulații mărite în volum, crepitații);

II. hemartrită cronică deformantă (modificări anatomice cu afectarea sinovialei și fibroză musculară) cu reîncălziri periodice;

III. stadiul de anchilozare (uneori în poziții vicioase).

Pe lângă hemoragiile intraarticulare la copiii cu hemofilie sunt depistate afectări ale oaselor în formă de exostoze, hematoame osificate subperiostale, chisturi și pseudotumori – pseudosarcoame. Acestea din urmă suscită destrucții osoase cu stimularea tumorilor, cu diferite complicații sub formă de fracturi patologice, compresiuni ale trunchiurilor nervoase și ale vaselor sangvine cu trecere în gangrenă.

Pe locul doi după frecvența apariției sunt hemoragiile în țesuturile moi – **hematoamele**. Caracteristice hemofiliei severe sunt hematoamele intramusculare, care pot apărea în orice loc. Hematoamele mici subcutanate pe membre și trunchi apar la majoritatea bolnavilor și nu duc la senzații subiective. Hematoamele intratisulare se caracterizează prin colecție sangvină care se prelinge pe traiectul mușchilor și a fasciilor. Intensitatea hemoragiei depășește cu mult gradul traumei. La persoanele sănătoase hematoamele au un caracter localizat, limitat și la o incizie pot fi ușor înlăturate. Incizia hematomului la bolnavul cu hemofilie complică și mai mult situația, facilitând hemoragia. După administrarea substituenților de coagulare sângele revărsat rapid se reabsoarbe.

Deseori evoluția hematoamelor intratisulare este însoțită de compresia mușchilor, nervilor, vaselor sangvine cu ischemie, paralizii, contracturi, dureri. Hematoamele țesuturilor moi ale gâtului și mediastinului sunt periculoase pentru viață, deoarece stabilesc o insuficiență respiratorie acută. La acești bolnavi administrarea preparatelor antihemofilice se face de urgență.

Cele mai dificile pentru diagnostic sunt **hemoragiile abdominale extraperitoneale și în mușchiul ileopsoas**. Cantitatea de sânge extravazat poate fi atât de mare, încât să determine instalarea unei anemii posthemoragice acute;

durerile abdominale, rigiditatea mușchilor, febra, leucocitoza pot crea dificultăți de diagnostic diferențial cu abdomen acut chirurgical. Însă la bolnavii cu hemofilie aceste manifestări caracterizează hemoragiile extraperitoneale. De menționat că hematomul extraperitoneal este foarte rar ca prim simptom al hemofiliei și anamneza detaliată și profundă stabilește episoade de hemoragii de altă localizare. Un anamnesic adecvat salvează bolnavul de o intervenție chirurgicală inutilă.

**Hematuria** este una din principalele manifestări ale hemofiliei. Mai frecvent se întâlnește la maturi. La copii evoluează în forma severă a hemofiliei. Cauzele hematuriei sunt traumatismele lombare și procesele infecțioase. Afectarea glomerulară se instalează ca rezultat al necesității de excreție a ionilor de  $Ca^{2+}$  la bolnavii cu hemartroze repetate, a utilizării multiple a analgezicelor, activității majorate a urokinazei – activatorului natural al fibrinolizei în țesutul renal, alterări imunocomplexe ale glomerulilor. Frecvent hematuria se instalează spontan. Intoxicațiile și manifestările extrarenale sunt absente. Urina devine roșie-închisă sau brună. Poate interveni disuria cu urinări dificile, cu dureri în regiunea lombară, pe traiectul ureterelor și uretrei. Concomitent sunt eliminate cheaguri de sânge.

O particularitate a manifestărilor renale este faptul că ele au tendința de a se accentua sub tratament hemostatic. Restabilirea hemostazei normale facilitează formarea de noi cheaguri sangvine la nivel de rinichi, ceea ce exacerbează colica renală. De aceea, administrarea acidului  $\epsilon$ -aminocaproic în complex cu preparate substituențe poate stabili blocada cu cheaguri sangvine ale căilor urinare. Această complicație este determinată de inhibarea potențialului fibrinolitik local (în rinichi) și general (în sânge), dereglând condițiile pentru tromboliza normală. Sub influența acestei terapii cheagurile formate devin rezistente la fibrinoliza fiziologică și la terapia fibrinolitikă, ceea ce mărește termenul de existență a cheagurilor în căile urinare și astfel înrăutățesc funcția de excreție a rinichilor. De aceea, folosirea inhibitorilor fibrinolizei, în special a acidului  $\epsilon$ -aminocaproic, în terapia hematuriei hemofilice este nu numai irațională și inutilă, ci și periculoasă pentru viața bolnavului.

**Hemoragiile intracraniene** se consideră unele din cauzele de deces al bolnavilor cu hemofilie. Acestea se întâlnesc la 4-14% dintre bolnavii cu hemofilie și în 70% din cazuri duc la decesul pacientului. Gradul și răspândirea hemoragiei intracraniene determină profunzimea lezării craniocerebrale ca răspuns la trauma craniului. Orice semn de majorare a tensiunii intracraniene la bolnavii cu hemofilie este indicație absolută pentru administrarea urgentă a terapiei substituențe.

**Hemoragiile cu afectarea nervilor periferici** se întâlnesc des, dar nu se depistează, deoarece la mulți bolnavi defectul

neurologic este mascat de atrofia musculară și contracturi. Examenul riguros stabilește afectarea nervilor periferici la ≈ 20% dintre bolnavi.

Spre deosebire de omul sănătos, la care hemoragia posttraumatică depinde de volumul și localizarea traumei, bolnavul cu hemofilie poate rezista numai la o traumă minimă, deoarece o pierdere minimă a integrității vasului sangvin este însoțită de complicații periculoase pentru viață.

Tabloul clinic al **hemofiliei B** este similar cu cel al hemofiliei A, dar hematoamele și hemartrozele se întâlnesc mai rar.

Tabloul clinic al **hemofiliei C** este variabil și depinde de forma ei. În general, hemofilia C are o evoluție mai ușoară decât hemofiliile A sau B, de cele mai multe ori fiind vorba de forma latentă (subclinică) a acesteia. La femei hemofilia C se poate manifesta prin menoragii, sunt foarte rare hemoragiile postpartum.

### Diagnosticul

**Anamneza** are o valoare diagnostică esențială în stabilirea diagnosticului de hemofilie.

În **istoricul bolii** se evidențiază sângerări anormale după traume, extracții dentare, intervenții chirurgicale.

**Antecedentele heredo-colaterale** pot indica limitarea cazurilor de boală la persoanele de sex masculin și aspectul clinic normal al femeilor transmițătoare.

**Examenul clinic** evidențiază hemoragii de tip hemofilic (hematom), ce apar după traumatisme minore sau spontan, în prezența unei concentrații sub 5% a f. VIII sau IX.

Formele medii și ușoare ale hemofiliei pot rămâne nediagnosticate, prezența acestora putând fi abordată în cazul apariției unor hemoragii mari după extracții dentare, intervenții chirurgicale, injecții subcutanate și intramusculare etc.

### Examene de laborator

**Hemograma** evidențiază, de regulă, o anemie hipocromă. În cazurile hemoragiilor masive se instalează o anemie posthemoragică acută.

**Timpul de sângerare** după Duke, Avy este normal.

**Timpul de coagulare** a sângelui capilar (după Suharev) și sângelui venos (după Lee-White) este mult prelungit, atinând 1-2 ore.

**Coagulograma** indică majorarea timpului parțial activat al tromboplastinei (deregări de coagulare în mecanismul intrinsec al hemostazei), creșterea moderată a timpului activat de recalcificare a plasmii și a duratei testului de auto-coagulare (indici de hipocoagulabilitate).

Definitivarea diagnosticului de hemofilie constă în determinarea calitativă și cantitativă a factorilor de coagulare, care evidențiază valori scăzute ale acestora, fiind exprimate în procente.

O metodă complementară de determinare a tipului de hemofilie este proba cu 3 eprubete.

Rezistența capilară și retractoră cheagului sunt normale.

### Diagnosticul diferențial al hemofiliei

Se impune cu următoarele patologii:

- boala von Willebrand;
- parahemofilia Owren (deficitul factorului V);
- boala Alexander (deficitul factorului VII);
- deficit secundar al factorilor de coagulare în hepatopatiile severe;
- deficitul vitaminei K.

**Sumarul urinei.** Hemoragiile cu sediu renal sunt însoțite de micro- sau macrohematurie. În cazul amiloidozei renale (complicație rară) se determină proteinurie, cilindurie.

**Analiza biochimică a sângelui** nu prezintă modificări specifice hemofiliei.

**Examinările instrumentale.** În afectarea articulară poate fi util examenul radiologic, tomografia computerizată.

**Tratamentul** hemofiliei este substitutiv, folosindu-se în acest scop produse terapeutice care conțin f. VIII și IX.

Sunt utilizate două programe de tratament substitutiv:

- A. Tratament continuu prin transfuzii sistematice;
- B. Tratament periodic prin transfuzii în caz de necesitate.

**Valoarea hemofilică** a preparatelor utilizate în tratamentul hemofiliei este diferită și depinde de concentrația globulinei antihemofilice. Sângele conservat conține în medie 0,3 UA/ml de f.VIII (1 ml de plasmă proaspătă provenită de la un donator cu activitatea f.VIII de 100% conține 1 unitate de f. VIII). Activitatea inițială a factorului se menține câteva ore, de aceea substituenții fără o pregătire specială pot fi utilizați numai timp de 8 ore. Factorul VIII este labil, activitatea lui se păstrează numai în plasma proaspăt congelată și în crioprecipitat.

Plasma proaspăt congelată conține practic toți factorii de coagulare și poate fi folosită în tratamentul tuturor coagulopatiilor, însă concentrația acestora este mică raportată la volum.

Crioprecipitatul (crioprecipitatul f. VIII) conține o cantitate mare de factor într-un volum mic de plasmă, ceea ce permite atingerea unui nivel înalt de globulină antihemofilică după transfuzia unui volum mic de lichid.

**Tabelul 13. Preparatele factorului VIII, utilizate în tratamentul hemofiliei**  
(Raportul Comitetului de Experți ai OMS, 1975).

Sursa factorului VIII	Concentrația f. VIII, Un/ml	Doza maximă administrată la kg (ml)	Nivelul f. VIII care poate fi atins în %
Sângele integru proaspăt	0,3	4,5	4-6
Plasma proaspătă	0,6	12	15-20
Crioprecipitatul	40	50	100

Programul de tratament continuu este recomandat doar copiilor cu forme evolutive grave ale hemofiliei.

✓ În hemofilia A se va administra Crioprecipitat în doză 25-40 de U/kg de 3 ori pe săptămână.

✓ În hemofilia B – concentrat de F IX în doză 25-40 de U/kg de 2 ori pe săptămână.

Programul de tratament periodic prevede administrarea de preparate antihemofilice după o traumă sau hemoragie, înainte de efectuarea unor manevre medicale traumatizante.

**Standardul de aur** în tratamentul hemofiliei este utilizarea Concentratelor Factorilor de Coagulare. Se folosesc concentrate de F VIII sau IX.

Injecția intravenoasă a 1 U/kg corp de F VIII sporește concentrația lui circulantă cu 2%, pentru F IX această majorare va fi doar cu 1,5%.

Dozele se repetă în funcție de semivieța factorului deficitar:

✓ pentru F VIII – 8-12 ore;

✓ pentru F IX – 18-24 de ore.

Determinarea cantității de Factor Antihemofilic (FAH) necesar se face după formula:

$FAH (U/24 \text{ ore}) = \text{Greutatea (kg)} \times \% \text{ dorit de a fi obținut} \times 0,5.$

**Tratamentul local** constă din:

- Compresie pe plăgi, hematoame subcutanate, la locul puncției venei;
- Regim alimentar menajant și clătirea gurii cu sol. Acid aminocapronic în caz de plăgi bucale sau extracții dentare;
- Imobilizarea segmentelor din articulația afectată (utilizarea semilanghetelor, fără înfășurare circulară);
- Chinetoterapie;
- Radioterapie.

În tratamentul artropatiei hemofilice se recomandă ca pe fundalul terapiei de substituție adecvate să fie evacuat sângele din cavitatea articulară și administrarea corticosteroizilor intraarticular (Hidrocortizon 2-3 mg/kg corp în număr de 5-10 administrări). Pentru diminuarea efectelor hemosiderozei la nivelul sinoviei se recomandă de a administra chelatori de fier.

La copii mai mari de 5 ani cu artropatie cronică gradul III-IV poate fi folosită radioterapia în doză unică de 0,5 fiind de Gy, iar doza sumară 4-5 Gy. Radioterapia se face peste o zi.

**Tabelul 14. Medicația recomandată în funcție de sediul hemoragiei.**

Localizarea hemoragiei	Medicație	Posologie
Epistaxis, mucoasele bucale	25 U/kg factor VIII	7 zile
	Acid ε-aminocapronic – 50 mg/kg	7 zile
Extracții dentare unice	15-20 U/kg F. VIII	1 doză până la extracție și 2 doze peste 12 h de la extracție
Extracții dentare multiple	20-25 U/kg F. VIII	1-3 zile
	Acid ε-aminocapronic – 100 mg/kg	7 zile
Hemartroze Hematoame	20-25 U/kg FVIII	La fiecare 12 h timp de 2-3 zile
	Prednison – 1-2 mg/kg	Timp de 2-3 zile
	Imobilizare cu atelă gipsată	Pentru 3-4 zile

Hematurie	20-25 U/kg F. VIII	La fiecare 12 h până la dispariția macrohematuriei
	Prednison – 1-2 mg/kg	Timp de 6-7 zile
	Repaus la pat	Pe toată durata manifestărilor clinice
	Hidratare suplimentară	Pe toată durata manifestărilor clinice
Hemoragii cu risc vital (abdominale, toracice) Fracturi deschise	40-50 U/kg F. VIII	La fiecare 12 h, timp de 5-14 zile
Hemoragii cerebrale Intervenții chirurgicale mari	50-75 U/kg F. VIII	Inițial la fiecare 8 h, apoi la fiecare 12 h timp de 10-21 de zile, până la vindecarea plăgilor

### Complicații

Complicațiile în hemofilie pot apărea nemijlocit atât ca rezultat al evoluției bolii, cât și ca rezultat al tratamentului substitutiv repetat. Astfel, ele pot fi:

#### Directe:

- Șoc hemoragic, ca rezultat al pierderilor masive de sânge în urma hemoragiilor;
- Artrita deformantă, cu anchiloze în poziții vicioase;
- Compresiune pe vasele sangvine și organele vitale;
- Neuropatie periferică prin compresiune;
- Hemoragie intracraniană (rar);
- Dezvoltarea sindromului reumatoid secundar;
- Osificarea hematoamelor, depistată radiologic;
- Infectarea și supurarea hematoamelor;
- Amiloidoză renală cu insuficiență renală (rar).

#### Cauzate de tratamentul substitutiv:

- Reacții febrile sau alergice la substituenții utilizați;
- Anemie hemolitică drept rezultat al sensibilizării recipientului și formare de CIC în urma transfuziilor repetate ale preparatelor de F VIII;
- Infecții cu HIV, hepatite virale;
- Apariția anticorpilor antifactori VIII și IX.

#### Dispanserizarea și măsurile profilactice

##### Măsuri de ordin general:

- ✓ asigurarea unui regim de viață netraumatizant, evitarea eforturilor mari;
- ✓ menținerea unei greutate normale corporale. La supraponderali, stresul în plus asupra articulațiilor poate declanșa sângerare;
- ✓ consult lunar la un stomatolog cu experiență în domeniu;
- ✓ orice intervenție ORL, stomatologică, care presupune sângerare, se va permite doar în cazul pregătirii pre-, intra- și postintervenție;
- ✓ evitarea imobilizării prelungite;

- ✓ evitarea utilizării aparatului gipsat circular;
- ✓ internări de durată minimă posibil pentru a asigura o școlarizare bună.

##### Sunt contraindicate:

- ✓ luarea temperaturii rectale;
- ✓ injecții i.m. (cu excepția vaccinurilor); de memorizat că administrarea preparatelor în volum până la 2 mg nu este periculoasă, imediat după injecție e necesar de comprimat locul inoculării pentru 5 minute;
- ✓ aspirina și salicilații (în caz de necesitate se folosește paracetamol).

Succesul tratamentului bolnavului cu hemofilie depinde de asistența medicală la nivelul familie - policlinică - staționar - staționar specializat.

#### Prognostic

Până la momentul implementării metodelor de substituție cu factori concentrați, prognosticul era rezervat. Pacienții decedau din cauza hemoragiilor cerebrale, abdominale sau din regiunea cervicală. Metodele contemporane practic au exclus posibilitatea decesului ca rezultat al hemoragiei, dar mai persistă riscul transmiterii parenterale a virusurilor hepatice, HIV. În prezent mortalitatea este mai mică de 3%. Hemofilia rămâne, totuși, a fi o boală invalidizantă, astfel, sechelele articulare, atrofiile musculare, sechelele neurologice afectează calitatea vieții, de aceea se recomandă consultația genetică obligatorie și diagnosticul prenatal în familiile cu risc înalt pentru evitarea nașterii copiilor bolnavi.

## BOALA VON WILLEBRAND

Este cea mai frecventă coagulopatie ereditară. Frecvența bolii este de 1 caz la 800-1000 de indivizi sănătoși.

Factorul von Willebrand este o glicoproteină sintetizată în megacariocite și în endoteliul vascular. El este constituit din mai mulți multimeri (subunități), cu diferită greutate



moleculară. Această maladie se transmite prin tipul autozomal-dominant, gena implicată fiind situată pe cromozomul 12, fiind afectați atât băieții, cât și fetele.

Funcțiile factorului von Willebrand sunt: favorizarea adeziunii trombocitelor la endoteliul lezat și transportul plasmatic al factorului VIII. O moleculă de factor VIII este asociată cu 1000 de unități de factor von Willebrand. În absența factorului von Willebrand, factorul VIII este rapid degradat

de proteaze. Funcția de stimulare a adeziunii trombocitelor se realizează prin interacțiunea factorului von Willebrand cu receptorul GPIIb de pe membrana acestora. Iată de ce, deficitul factorului von Willebrand cauzează dereglări atât în sistemul hemostazei primare, cât și în sistemul hemostazei secundare.

În funcție de defectul calitativ sau cantitativ al multimerilor, de implicarea factorului von Willebrand din plasmă sau din trombocite, deosebim câteva tipuri ale bolii.

**Tabelul 15. Clasificarea bolii von Willebrand** (după I. Corcimaru).

Tipul bolii von Willebrand	Factorul von Willebrand în plasmă	Factorul von Willebrand în trombocite
I (70%)	Multimeri (subunitățile) reduși cantitativ	Multimeri cantitativ normali
IIA (10-12%)	Este micșorată cantitatea multimerilor cu masa moleculară intermediară și înaltă	Este micșorată cantitatea multimerilor cu masa moleculară intermediară și înaltă
IIB	Este redusă cantitatea multimerilor cu masa moleculară înaltă	Sunt prezenți toți multimerii normali
IIC	Multimerii sunt anormali	Multimerii sunt anormali
III (5%)	Deficit sever al tuturor multimerilor	Deficit sever al tuturor multimerilor

#### Tabloul clinic

Implicarea factorului von Willebrand în ambele mecanisme ale hemostazei explică particularitățile de evoluție ale maladii. La acești bolnavi, drept consecință a dereglării hemostazei primare, se instalează hemoragii rapide (nemijlocit după traumatisme, spre deosebire de hemofilie, unde sângerea este tardivă – peste 1-3 ore). În boala von Willebrand sunt caracteristice mai mult hemoragiile de tip microcirculator – epistaxisul (60%), gingivoragiile (40%), metroragiile (35%), hemoragiile gastrointestinale (10%), hematuria. Hematoamele și hemartrozele sunt rare. Hemoragiile repetate sunt cauza anemiei fierodeficitare care poate apărea la acești copii.

#### Diagnosticul de laborator

Polimorfismul acestei maladii face dificil diagnosticul de laborator. Pentru toate tipurile de boală este caracteristică prelungirea timpului de sângerare după Duke. Agregarea trombocitelor sub influența ristocetinei este, de asemenea, redusă în toate tipurile de boală, cu excepția tipului IIB (în trombocite sunt prezenți toți multimerii normali). Activitatea factorului von Willebrand este diminuată în toate tipurile de boală, iar în tipul III – absentă. În toate tipurile de boală este diminuată activitatea de coagulare și concentrația factorului VIII.

**Confirmarea diagnosticului** constă în aprecierea manifestărilor clinice și în constatarea modificărilor în hemostaza primară: timpul de sângerare, adeziunea și agregarea

trombocitară. În hemostaza secundară se poate majora timpul de coagulare și timpul activat al tromboplastinei parțiale.

**Tratamentul** constă în câteva opțiuni. Prima este folosirea crioplasmei și crioprecipitatului, care conțin factor von Willebrand. În crioprecipitat concentrația factorului von Willebrand este de 10 ori mai mare decât în crioplasma. Însă această metodă de tratament prezintă risc de infectare cu maladii hemotransmisibile: hepatitele virale B, C, D și HIV/SIDA.

Actualmente există preparate care conțin factorul von Willebrand concentrat și care nu prezintă risc de infectare cu maladii hemotransmisibile. Acestea sunt, însă, foarte scumpe.

Metodele alternative de tratament includ administrarea activatorilor nespecifici ai hemostazei și a remediilor antifibrinolitice. Din primul grup preparatul de elecție este Desmopresina (DDAVP), un analog sintetic al hormonului antidiuretic. Desmopresina crește eliminarea factorului von Willebrand din endoteliu și din trombocite, crește activitatea factorului VIII. Preparatul este ineficient în tipul III al bolii, în care deficitul factorului von Willebrand este sever.

Din grupul preparatelor antifibrinolitice se utilizează acidul aminocapronic și acidul tranexamic. Aceste medicamente sunt contraindicate, însă, în hematurie.

În tratamentul menoragiilor sunt utile contraceptivele orale. Estrogenii din componența lor tind să crească nivelurile plasmatice de factor von Willebrand.

## SINDROMUL COAGULĂRII INTRAVASCULARE DISEMINATE

**Definiție.** Sindromul coagulării intravasculare disseminate (CID) reprezintă dereglarea microcirculației ca rezultat al stimulării și activării în exces a trombocitelor și a tromboplastinei cu formarea microtrombilor și afectarea poliorganică.

Formarea în exces a tromboplastinei duce la organizarea trombilor intravasculari multipli, ocluzia vaselor sangvine de calibru mic și mediu, hipoxie, acidoză, disfuncție, distrofie și necroză. În organism procesul de formare a tromboplastinei decurge prin activarea mecanismului intrinsec, extrinsec sau a ambelor mecanisme concomitent. Activarea mecanismului extrinsec de formare a tromboplastinei este determinată de pătrunderea masivă în circuitul sangvin a tromboplastinei tisulare (șocul traumatic, hemolitic, combustional, procesele distructive – pneumonia cu component distructiv, liză celulară, necroza țesuturilor).

**Maladiile și stările grave cu evoluție în sindromul CID la nou-născuți:**

1. Decolarea precoce a placentei;
2. Infecțiile intrauterine;
3. Asfizia și acidoza (< 3 puncte în scorul Apgar);
4. Hipotermia;
5. Pneumopatiile;
6. Sepsisul nou-născutului;
7. Tromboza venelor hepatice cu deshidratare hipertonică.

### Cauzele sindromului CID la copii

1. *Maladiile infecțioase acute:* șocul endotoxic, meningococcemia, *E. coli*, sepsisul stafilococic, infecția streptococică hemolitică, infecțiile virale.

2. *Lezarea masivă a țesuturilor,* șocul traumatic, combustional, hemoragic.

3. *Reacțiile de incompatibilitate izoimună,* transfuzii de sânge incompatibil, sindromul recipient împotriva donatorului în transplantul organelor.

4. *Afecțiunile congenitale și dobândite* ale vaselor și cordului: telangiectazia, purpura trombotică, vasculita hemoragică, reumatismul, lupusul eritematos, purpura fulminantă.

5. *Maladiile de sânge:* anemiile hemolitice cu liză intravasculară, hemoglobinopatiile, leucemia acută, hemofilia (tromboza venelor hepatice și vaselor renale ca o complicație a terapiei de substituție).

6. *Maladiile renale:* glomerulonefrita acută, nefrita subacută, sindromul hemolítico-uremic.

7. *Maladiile ficatului:* distrofia progresivă a ficatului, hepatita cronică autoimună agresivă cu transformare în ciroză.

8. *Intoxicațiile:* ciuperci, venin de șarpe, insecte.

Activarea mecanismului intrinsec se stabilește în stările cu afectarea generalizată a endoteliului vascular, cu activarea factorului de contact și cu declanșarea în perpetuum a coagulării sangvine (infecțiile acute, formarea complexelor antigen-anticorp).

Activarea ambelor mecanisme este observată în stările terminale la copii cu progresarea hipoxiei și acidozei metabolice.

Delimitarea indicată este convențională, deoarece căile de activare ale formării tromboplastinei rareori sunt izolate și în procesul patologic se completează una pe alta.

### Patogenia

Sindromul CID este un proces nespecific. Factorul etiologic influențează numai inițierea activării tromboplastinei. Ca fenomen final sindromul CID este posibil în necoincidența intensității de acumulare a mediatorilor și produselor procesului inflamator, activatorilor formării tromboplastinei, pe de o parte, și vitezei de eliminare a acestor produse din circuitul sangvin, pe de altă parte. Eliminarea produselor inflamației este realizată de sistemul fagocitelor mononucleare (SFM). Schematic, patogenia sindromului CID poate fi prezentată în felul următor:

Endotoxina → acapararea acesteia de către fagocitele mononucleare și leucocite → eliberarea de substanțe lizosomale → afectarea celulelor endoteliale → transformarea dinamică a trombocitelor → activarea sistemului de coagulare a sângelui → organizarea mono- și polimerilor de fibrină. Reacții concomitente – eliberarea histaminei, serotoninei, substanțelor biologice active (SBA), stimularea nemijlocită a receptorilor α-adrenergici cu eliberarea hormonului antidiuretic (HAD), hormonului adrenocorticotrop (HACT), ceea ce duce la constricția vaselor, majorează permeabilitatea lor și blochează celulele SFM. Funcțional, se stabilesc 3 inele patogenetice – dereglări hemodinamice, activarea coagulării și inhibiția celulelor SFM.

Persistența toxinelor stabilește fenomene patologice grave, la baza cărora stau dereglări profunde ale hemodinamicii, hemocoagulării și funcției organelor interne.

Persistența toxinelor → spasmul metarteriolelor și sfincțelilor precapilare → centralizarea circulației sangvine → reducerea tensiunii de perfuzie în organe → activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron → retenție de Na și pierderi de K → redistribuirea lichidelor → mobilizarea mecanismelor tonusului muscular → deschiderea sfincterelor precapilare și arteriolelor terminale.

Hipernatriemia + majorarea cantității de glucocorticoizi ⇒ majorarea sensibilității la agenții vasoconstrictori și majorarea permeabilității vaselor sangvine ⇒ predominarea glicolizei anaerobe ⇒ acidoză ⇒ destrucție celulară ⇒ faza

de decentralizare a circuitului sangvin cu modificări ale proprietăților reologice ale sângelui.

Astfel, în patogenia sindromului CID un rol hotărâtor îl joacă modificările morfologice ale vaselor sangvine periferice cu includerea în proces a compartimentelor hemostazei – trombocitar, coagulator, fibrinolitic și anticoagulant.

Descifrarea componentelor în periodizarea CID este factorul esențial al succesului în diagnosticarea și tratamentul acestui sindrom dificil și grav.

**Clasificarea** sindromului trombohemoragic are la bază câteva principii.

**Perioadele procesului.** M. Macabelli (1970, 1981) evidențiază 4 perioade ale maladiei:

Perioada I - de **hipercoagulabilitate**, la o formare masivă a tromboplastinei; această perioadă e de durată scurtă, dar poate fi sesizată prin probe de laborator. Formarea lentă și organizarea în doze mici a tromboplastinei prelungește durata perioadei și stabilește un tablou șters al probelor de laborator;

Perioada a II-a – **coagulopatia de consum** – se caracterizează prin reacție rapidă de organizare a tromboplastinei, reducerea cantității de trombocite, micșorarea concentrației de fibrinogen (uneori a protrombinei, factorilor V, VII, XIII), majorarea compensatorie a activității fibrinolitice și anticoagulante;

Perioada a III-a – **fibrinoliza patologică**; în această perioadă se epuizează potențialul coagulator;

Perioada a IV-a – de **recuperare** – se caracterizează prin restabilirea limitelor fibrinolitice ale potențialului coagulator, dar afectările organice inițiate în perioadele I și II pot cauza decesul bolnavilor chiar și după recuperarea CID.

Periodizarea indicată a modificărilor coagulării sangvine trebuie apreciată în complex cu dereglările componentului vascular al sistemului microcirculator:

Hipercoagulabilitate + centralizarea circuitului sangvin → faza de compensare a CID; coagulopatia de consum + dereglările convertite ale hemodinamicii periferice → subcompensarea CID; afibrinogenemia și fibrinoliza patologică + decentralizarea circuitului sangvin → decompensarea CID.

### **Evoluția procesului**

Se determină evoluția acută, subacută și cronică.

În evoluția acută manifestările clinice se stabilesc rapid și sunt intensive. Ca o formă particulară, dar cu o intensitate a manifestărilor extrem de exprimată și cu o rapiditate agresivă este descrisă forma fulminantă a sindromului CID.

În activarea lentă a coagulării sangvine, modificările în sistemul de coagulare pot avea o durată de câteva săptămâni (forma subacută) și până la câteva luni (forma cronică). Acest tip de evoluție a sindromului CID este caracteristic pentru maladiile cu mecanism autoimun și imunocomplex

(colagenoze, vasculite, glomerulonefrite). În aceste forme lipsesc semnele clinice ale hemoragiilor și trombozelor. Probele de laborator sunt pozitive numai în perioadele I-II ale CID.

### **Tabloul clinic**

Poate fi distinsă coagularea intravasculară diseminată (răspândită) și localizată. Viteza evoluției, trecerea dintr-o fază în alta, durata fazelor este dependentă de cauzele ce provoacă CID. Cel mai bine exprimat tablou clinic al sindromului CID este pe fundalul maladiilor infecțioase.

În perioada de compensare simptomele clinice ale CID sunt greu de delimitat de manifestările procesului infecțios. Semnele de suspexie ale CID sunt centralizarea circuitului sangvin și hipertermia cu efect scurt la antipiretice și vasodilatatoare (hiperemia pielii sau paloarea cu cianoză, tahicardia până la 180 bătăi pe minut, hipertensiunea arterială, febra 39-39,5°C, oliguria până la 5-10 ml/oră, acidoză metabolică compensată).

Este prezent sindromul coagulopatiei. Caracteristice: numărul normal al trombocitelor și durata nemodificată a timpului de coagulare, recalcificare și generare a tromboplastinei, intensificarea consumului de protrombină. Testele specifice: se majorează adezivitatea și agregarea trombocitelor și se mărește activitatea protrombinei și factorilor de coagulare V, VIII, IX, X și I.

În perioada de subcompensare persistă semnele manifeste ale centralizării circuitului sangvin: paloarea pielii și mucoaselor, pielea marmorată a extremităților, sindromul hemoragic cutanat în formă de peteșii, tahicardia până la 180-220 bătăi pe minut, hipertensiunea arterială pe seama celei diastolice, febra > 40°C cu diferență moderată între cea cutanată și rectală, semnele neurologice - somnolență, hiperchinezii, automatism motor. Intervine agregarea intravasculară a trombocitelor, acidoza decompensată (pH sangvin până la 7,25; BE până la 11 mmol/l), hematocritul periferic îl depășește pe cel venos cu mai mult de 0,05.

Coagulograma depistează disocierea accelerării organizării tromboplastinei (hipercoagulare în perioada de compensare), reducerea factorilor de coagulare și numărului de trombocite (consumul lor) cu activarea fibrinolizei.

În perioada de decompensare a CID constricția vaselor sangvine trece în pareză, care concomitent cu majorarea progresivă a permeabilității vaselor și cu formarea trombilor stabilesc decompensarea microcirculației. Clinic se determină pielea marmorată, simptomul „petei albe”, pastozitatea extremităților (mâinilor, labelor picioarelor), „hipostaze” ale pielii spatelui, cu modificarea acestora în dependență de poziția corpului. Tahicardia >220 bătăi pe minut, poate interveni bradicardia și hipotonia arterială, hipertermia (la copiii de vârstă fragedă – hipotermia), persistă anuria. Progresează

afectarea SNC, inclusiv până la comă. Sindromul hemoragic este multiplu ca formă și localizare, pot fi hemoragii în mucoase. Uneori se stabilesc tromboze cu gangrena degetelor sau a membrelor în întregime. Frecvent la sindromul hemoragic cutanat se asociază macrohematuria, hemoragiile gastrointestinale, hemoragiile din locurile efectuării injecțiilor. Pe fundalul intensificării simptomatologiei neurologice, sindromului hemoragic și hipertermiei bolnavii decedează. Coagulograma în această perioadă indică: hipocoagulare exagerată cu activarea patologică a fibrinolizei – majorarea timpului de coagulare a sângelui, majorarea timpului de recalcificare, majorarea timpului parțial al tromboplastinei activate, reducerea utilizării protrombinei, reducerea factorilor de coagulare, activarea fibrinolizei patologice.

Măsurile curative adecvate asigură transformarea oricărui stadiu al maladiei în perioada de restabilire. Ameliorarea semnelor generale ale SCID – simptomatologiei neurologice, manifestărilor clinice hemoragice – evidențiază predominanța semnelor organului afectat: insuficiența cardiorespiratorie pe fundalul pneumoniei toxice, insuficiența hepatică, insuficiența renală acută (sindromul Gasser) etc. Manifestările clinice sunt specifice nu numai pentru procesele infecțioase, dar și pentru toate stările patologice complicate prin acest sindrom. Indiscutabil că viteza evoluției, schimbul fazelor, nivelul manifestărilor clinice și de laborator sunt diferite în grupele prezentate și sunt determinate de fundalul premorbid al copilului, reactivitatea lui, vârstă.

**Diagnosticul** precoce și rezultativ al SCID permite implicarea în acest proces și preîntâmpinarea transformării lui în stadii mai grave. Indicații pentru examinarea urgentă sunt stările cu posibilitate de activare masivă a tromboplastinei: traumatismele, combustiile, șocul infecțios, semnele clinice de subcompensare și decompensare a circuitului sangvin periferic, sindromul hemoragic acut.

Metodele și volumul investigațiilor de laborator depind de nivelul de dotare a instituției medicale și includ aprecierea adecvată a semnelor clinice și de laborator – circuitul periferic, sindromul hemoragic cutanat, sângerările; apariția eritrocitelor fragmentate, reducerea numărului de trombocite, timpul de coagulare a sângelui, viteza lizei cheagului, concentrația fibrinogenului, activitatea fibrinolitice.

În staționările dotate cu laborator specializat pot fi realizați toți parametrii hemostaziogrammei. Criteriile de laborator expuse vor fi utilizate și pentru aprecierea procesului de tratament.

**Tratamentul** formelor acute ale SCID deseori este foarte complicat și uneori ineficient. Pentru prognostic sunt relevante stadiile inițiale ale sindromului.

Este necesar de divizat:

- A. Profilaxia coagulopatiei de consum;
- B. Tratamentul stadiilor II și III ale SCID pe fundalul manifestărilor clinice majore;
- C. Reabilitarea în perioada de restabilire și măsurile curative în formele subacute ale SCID.

**Profilaxia** coagulopatiei de consum se efectuează până la evoluția decompensării circuitului periferic, mai ales în stările cu probabile activări ale tromboplastinei (traumatisme, combustii de gradul III-IV, transfuzii de sânge incompatibil).

În stadiul de compensare a SCID tratamentul constă în normalizarea precoce a circulației periferice. Sunt indicate vasodilatatoarele, antiagregantele – 0,2-0,5 ml de dipiridamol i.v. sau i.m. Efect pozitiv au dozele mici de acid acetilsalicilic (2 mg/kg). Se purcede la lichidarea deshidratării și a hemoconcentrației, utilizând substituenți cu masă moleculară mică.

Tratamentul SCID se efectuează în funcție de stadiul lui. Este necesar de apreciat gradul de activare a fibrinolizei, potențialul anticoagulant, nivelul procoagulanților și numărul de trombocite. În nivelul scăzut de antitrombină III se recomandă transfuziile de plasmă proaspăt congelată (conținutul maximal de antitrombină III). Doza preparatului este de 5-8 ml/kg. La conținutul normal de antitrombină sau după corecția lui este indicată heparinoterapia. Doza se determină individual. Este bine cunoscut regimul pentru copii – 100 UI/kg la fiecare 4-6 ore.

Un control mai riguros poate fi efectuat la administrarea heparinei în doză de 10-15 UI/kg/oră. Dacă timpul de coagulare nu se mărește, doza heparinei se mărește până la 30-40 UI/kg/oră. Dacă timpul de coagulare se mărește mai mult de 20 min., atunci doza heparinei se reduce la 5-10 UI/kg/oră.

Excluderea din tratament a heparinei se face cu reducerea treptată a dozei preparatului pe parcursul a 1-2 zile. În ultimul timp, un efect deosebit în tratament au metodele de epurare a sângelui, în primul rând, plasmafereza. Aceasta înlătură din circuitul sangvin produsele de degradare a fibrinei, restabilește starea reologică și echilibrul factorilor de coagulare, anticoagulare și fibrinolitici. Un efect pozitiv, în cazul dat, îl manifestă preparatele antiproteolitice (posedă activitate de oprinare a fibrinolizei, capacitate antiinflamatorie marcată, efect antiexudativ).

Este clar că tratamentul sindromului CID este prerogativa secțiilor de reanimare și terapie intensivă, cu controlul și menținerea funcțiilor vitale ale organismului.

# Patologia reumatismală

## CRITERII CLINICE ȘI FUNCȚIONALE ÎN EVALUAREA COPILULUI CU ARTRITĂ

### Terminologia

*Artralgia* – algia (durerea) simptom care apare în inflamația articulației (unele dereglări pot lipsi);

*Artrita/artropatia* – boala care se manifestă prin inflamația articulației în urma unei infecții microbiene;

*Condropsia* – proces ce duce la pierderea cartilajului;

*Monoartrita* – artrita unei articulații;

*Oligoartrita* – artrita cu afectarea de la două până la patru articulații (sau grupelor de articulații mici, de exemplu: articulațiile mâinii);

*Poliartrita* – artrita cu afectarea a mai mult de cinci articulații (sau grupelor articulare);

*Sinovita* – inflamarea sinovialei articulației evidente clinic;

*Capsulita* – inflamarea/afectarea capsulei;

*Tenosinovita* – inflamarea pachetului tendinos;

*Tendinita* – inflamarea tendonului;

*Bursita* – inflamarea bursei sinoviale;

*Entesopatia* – inflamarea/afectarea entezisului (locul de inserție a tendoanelor și ligamentelor de os);

*Miopatia* – afectarea mușchilor;

*Miozita* – inflamarea mușchilor;

*Subluxație* – suprafețele articulare sunt în contact, luxație parțială;

*Luxație* – deplasarea unui os din articulația lui.

## EXAMINAREA ARTICULAȚIILOR

Examinarea sistemului musculo-scheletal la copii cu maladii reumatice se bazează pe următoarele:

- ✓ acuzele pacientului
- ✓ anamneza
- ✓ examinarea sistemului musculo-scheletal
- ✓ determinarea stării generale
- ✓ efectuarea examenului paraclinic (radiografia articulațiilor, ultrasonografia articulară și a organelor interne, examinări de laborator, alte metode instrumentale).

## ACUZELE

Acuzele de bază ale copiilor cu maladii reumatice sunt **durerile articulare - artralgiiile** care reprezintă simptomul principal al pacienților cu afectarea articulațiilor și bolile difuze ale țesutului conjunctiv. Pentru determinarea intensității durerii se poate utiliza următoarea gradație:

- 0 – lipsa durerii;
- I – durere minimă, care nu scade capacitatea de muncă și nu necesită tratament, somnul nu este dereglat;
- II – durere moderată, care scade capacitatea de muncă, reduce posibilitatea de autodeservire, dar este sensibilă la analgezice, ceea ce permite un somn normal;
- III – durere puternică, aproape permanentă, care duce la dereglări de somn, care se cupează slab sau deloc cu preparate analgezice, dar cu o sensibilitate medie la preparatele morfince. Această durere poate fi cauza pierderii complete a capacității de muncă;

• IV – durere insuportabilă, pacientul, din frica de a nu-și intensifica durerea, nu acoperă articulația cu plapuma.

Intensitatea durerii, de asemenea, poate fi stabilită conform gradației de la 0 până la 10 cm (scala vizuală analogă a durerii). Pacientului i se propune să-și amintească cea mai puternică durere suportată vreodată, de exemplu, în urma unei lovituri, căderi, traume, iar intensitatea durerii suportate să o puncteze până la 10 cm, lipsa durerii – 0 cm. Prezența durerii articulare este comparată cu cea mai puternică din anamneză și este expusă direct proporțional pe rigla gradată în intervalul de la 0 la 10 cm.

În timpul colectării anamnezei cu atenție mai detaliată se va **caracteriza durerea prin:**

- numărul de articulații dureroase: mono-, oligo- (până la 4 articulații) sau poliartrită (mai mult de 5 articulații);
- simetricitatea afectării articulațiilor;
- la care articulație a debutat durerea;
- semnele de inflamație: generale (febra) și locale (hiperemia și febra locală la nivelul articulației);
- este prezentă limitarea mișcărilor din cauza durerii, la palparea articulației apar dureri?
- intensitatea durerii: ușoară, medie sau maximă;
- momentul apariției durerii – în repaus, la mișcări, ziua, noaptea, factorii care ameliorează sau intensifică durerea.

**Caracteristica durerii** poate fi de:

- tip inflamator – durerea este mai accentuată în repaus sau la începutul mișcărilor. Durerea în articulații apare mai des dimineața sau în cea mai mare parte noaptea (criteriu clinic pentru artrita juvenilă, artrita reactivă);
- tip mecanic – durerile în articulații apar în timpul mișcărilor; cu cât pacientul merge mai mult, cu atât durerile devin mai accentuate (criteriu clinic caracteristic pentru procese degenerative);
- tip permanent – durerea în articulații este puternică, istovitoare, brusc se accentuează noaptea (legată de osteodistrucția și necroza osului, însoțită de hipertensiune intraosoasă). Durerea articulară permanentă (ziua și noaptea) apare în metastazele tumorilor în oase.

De remarcat și caracterul apariției durerilor:

✓ **debut acut** – simptomele apar în decurs de câteva ore până la câteva zile. Debutul este acut în artrita infecțioasă (septică) – în decurs de câteva ore. Timp de câteva zile se dezvoltă artrita din artrita reactivă.

✓ În evoluția **subacută** a bolii simptomele artritei se dezvoltă lent – în decurs de o lună; o astfel de caracteristică are artrita juvenilă, artrita tuberculoasă și bolile difuze ale țesutului conjunctiv.

Una din acuzele pacienților cu maladii reumatice poate fi **redoarea articulației**, mai pronunțată dimineața – *redoare*

*matinală*. Durata ei poate fi de la câteva minute până la câteva ore. În afară de acest tip, există și *redoarea generală* – simptomul care reflectă starea coloanei vertebrale. Redoarea generală poate fi atestată în ansamblu sau doar la unul din diferitele niveluri: cervical, toracic sau lombar.

**Caracterul durerii:** lent progresiv, rapid progresiv, fără progresare, în pusee fără progresare, în pusee cu progresare, recidivantă cu progresare, recidivantă cu regresare.

**Localizarea durerii** – cel mai des corespunde cu articulația afectată, dar uneori poate iradia, de exemplu, în afectarea articulației coxo-femorale, durerea apare la nivelul articulației genunchiului, în regiunea lombară, inghinală, fesieră. În caz de picior plat durerea iradiază în articulația talo-crurală, în articulația genunchiului și în articulația coxo-femurală, în spondilita toracică durerea apare în regiunea lombară etc.

Deseori pacienții cu maladii reumatice acuză **deformații, tumefiere și hiperemie** articulară cu limitarea mișcărilor active și pasive, mai rar, dar în timpul efortului fizic pot apărea crepitații, însoțite de durere. În limitele normale mișcărilor în articulații trebuie să fie libere, fără sunete și indolare.

Durerile la nivelul mușchilor – **mialgiile** – sunt caracteristice atât pentru pacienții cu afectarea articulațiilor, cât și pentru cei cu maladii reumatice cu afectarea țesutului muscular. De asemenea, la acești pacienți pot apărea dureri în regiunea ligamentelor, tendoanelor și la nivelul inserției tendoanelor pe oase (**entezite**).

## ANAMNEZA BOLII

În colectarea anamnezei este important de specificat cum a debutat boala, la câți ani a apărut pentru prima dată artralgiile și dacă nu au fost precedate de infecția nazo-faringiană, intestinală, urinară. De asemenea, au importanță influența factorilor fizici (insolație, suprarăceală, vibrație, efort fizic, condiții nocive habituale), patologiiile asociate (obezitate, diabet zaharat, tireotoxicoză, leucemii, tumori maligne etc.), antecedentele patologice: traume, intervenții chirurgicale. Dacă pacientul suferă timp îndelungat de afectarea articulațiilor, trebuie specificat cum a decurs boala, factorii care ameliorează sau agravează boala, frecvența recidivelor, la cât timp de la debut au apărut deformările articulare, eficacitatea tratamentului administrat și dacă au apărut complicații sau reacții adverse.

### Examinarea aparatului locomotor

Examinarea aparatului locomotor este o procedură complexă, care trebuie efectuată având o pregătire specială, examinând pacientul în picioare, culcat, așezat și în timpul mersului. Astfel, examinând atât ținuta, caracterul mersului, viteza mișcării, prezența deformațiilor articulare, cât și o

eventuală prezență a contracturilor, aceasta formează o impresie generală a prezenței patologiei aparatului locomotor și a posibilităților funcționale articulare.

Prezența unei dureri acute determină bolnavul să adopte o poziție forțată, antalgică, expresia feței arată sugestiv o frică de durere.

La examinarea bolnavilor respectivi trebuie atrasă o atenție sporită asupra masei corporale (în cazul alimentării excesive mai des putem observa guta și osteoartroza). În cazul masei corporale normale se atestă mai frecvent sindromul hipermobilității articulare. Chiar de la prima adresare la medic la bolnav se pot depista scolioza, cifoza, deformarea articulară. Bolnavii cu patologii reumatice ca artrite, anchiloză și contracturi articulare adoptă deseori poziții forțate. Din aceasta rezultă schimbarea axului normal al mâinilor și picioarelor. În limitele normale axul longitudinal al mâinii trece prin centrul capului humerusului, radiusului și al ulnei. La devierea axului antebrațului față de braț sub un unghi deschis în interior – *varus*, în exterior – *valgus*. Axul membrului inferior trece prin crista iliacă anterioară superioară, prin marginea interioară a patelui și a halucelui. Devierea axului duce la schimbarea acestei linii. Dacă unghiul este deschis în interior, se formează *genu varum*, dacă în exterior – *genu valgus*.

Examinarea obișnuită începe din sus în jos – de la articulațiile temporo-mandibulare, sterno-claviculare, apoi articulațiile membrelor superioare, ale corpului, ale membrelor inferioare, concomitent comparând articulațiile afectate cu cele sănătoase. La fel, trebuie atrasă atenția asupra poziției membrului, schimbării configurației și a conturului articulațiilor, culorii și turgorului pielii deasupra acesteia, hiperemiei, pigmentării, posibilelor erupții, noduli, cicatrici, procese atrofice, sclerotice ale ligamentelor, pielii și edemului zonelor cutanate adiacente.

Unul din principalele simptome ale patologiei articulare este tumefierea, care este determinată de efuziunea intraarticulară, îngroșarea sinoviei, țesuturilor moi periarticulare. La edemul țesuturilor moi periarticulare tumefierea nu are contururi regulate, este difuză, localizată superficial. Edemul moale, elastic pe o arie limitată a țesuturilor periarticulare denotă prezența unei bursite.

**Indicele tumefierii** redă gradarea tumefierii care se examinează în 28 de articulații:

- 0 – lipsa tumefierii
- 1 – tumefiere minimă
- 2 – tumefiere evidentă
- 3 – tumefiere pronunțată.

Schimbarea formei articulației poate fi considerată ca o deformare sau defigurație. Defigurația este schimbarea temporară a formei articulare, care este de obicei în corelație cu

edemul, tumefierea sau atrofia țesuturilor moi. Deformația reprezintă schimbări mai accentuate, deformări permanente ale formei articulare rezultând din schimbări în sistemele osoase, contracturi persistente, afectări ale aparatului musculo-ligamentar, luxații și subluxații. La fel, poate fi prezentă deviația axului de la poziția fiziologică.

**Palparea** poate scoate în evidență următoarele aspecte:

- hipertermia
- hipersensibilitatea
- tumefierea
- acumularea de lichid
- prezența nodulilor în țesuturile moi și mărirea în dimensiuni a burselor
- durerea pe traiectul ligamentelor și în locurile de inserție pe os.

Palparea articulațiilor se efectuează în stare de repaus și în timpul mișcărilor active și pasive. În timpul palpării, mâna stângă se localizează pe articulație, iar cu mâna dreaptă producem flexii și extensii. Se palpează mai întâi articulația sănătoasă, apoi cea afectată.

Pentru precizarea localizării procesului patologic și punctelor dureroase ale articulației examinate se exercită o presiune mai mare cu vârful degetelor în regiunea fantei articulare. Capsula îngroșată și inflamată se palpează acolo unde nu este acoperită de stratul muscular gros.

Un simptom important în patologia articulară este **durerea**, care poate fi pusă în evidență la palpare și care se manifestă printr-o intensitate diferită. Poate fi ușoară, moderată sau puternică.

Deosebim 3 grade de intensitate a durerii în timpul palpării:

- 0 – lipsa durerii;
- 1 – durere minimă;
- 2 – durere de intensitate medie, se schimbă mimica feței;
- 3 – durere de intensitate mare, bolnavul se depărtează în mod reflex de la examinător.

Fiziologic, în articulație se află o cantitate mică de lichid sinovial, dar care nu poate fi constatată prin palpare. Sporirea cantității de lichid liber în articulație se determină prin prezența fluctuației.

Palparea în timpul mișcării poate oferi informație referitoare la sunetele patologice, cum ar fi crepitațiile și pocnetele. Pocnitura care se aude de la distanță este un fenomen fiziologic, deseori indolor, bilateral. Crepitațiile fine, de obicei, sunt asociate cu niște procese inflamatorii cronice și pot fi observate la proliferarea vilozităților capsulei sinoviale, în schimb, crepitațiile cele groase sunt asociate cu degenerescența progresivă a cartilajului din contul frecării suprafețelor articulare

denivelate. Pocnetele și crepitațiile la mișcare însoțite de durere indică prezența unui proces patologic.

Crepitația intraarticulară trebuie diferențiată de crepitația periarticulară a ligamentelor, a tendoanelor și a mușchilor apărută ca rezultat al glisării pe suprafața osoasă. În tendovaginita crepitantă pocniturile groase se aud mai superficial. În artrita juvenilă însă depistăm niște pocnituri mai fine și îndelungate.

La sfârșit se palpează ligamentele, tendoanele, mușchii, ganglionii limfatici. La palparea mușchilor atragem atenția asupra consistenței, tonusului și prezenței durerii sau a atrofiei.

**Auscultarea** articulațiilor are o importanță secundară în raport cu examinarea și palparea. Se realizează doar în timpul mișcării, fonendoscopul se plasează de obicei la nivelul fantei articulare și bolnavul este rugat să efectueze flexia și extensia în articulație, concomitent evaluându-se timpul apariției sunetelor patologice, durata și caracterul acestora. În limitele normale la auscultarea articulației zgomote nu se aud, în caz de proces patologic se auscultă zgomote de caracter diferit.

#### Raport clinic al examinării articulare

✓ Numărul articular – numărul de articulații în care a fost depistată durere la palparea.

✓ Numărul articulațiilor tumefiate.

✓ Durata redorii matinală exprimată în ore sau minute.

✓ Diametrul articulațiilor interfalangiene proximale – se măsoară cu un aparat special numit „Naprometru”, în degetele II-V se calculează sumar pentru ambele mâini.

✓ Diametrul articulației genunchiului – se măsoară cu panglica centimetrică.

✓ Forța de strângere a mâinii – se determină cu un dispozitiv special, dinamometru. Pacientul efectuează procedura de 3 ori pentru fiecare mână și se face media.

✓ Timpul necesar pentru parcurgerea unei distanțe de 15 metri (se utilizează în patologia articulară a membrilor inferioare).

✓ Indicele funcțional Lee – se stabilește prin intermediul unui chestionar, care elucidează posibilitatea executării unui șir de activități de uz casnic, antrenând diverse grupe de articulații.

#### Examinarea coloanei vertebrale

Examinarea coloanei vertebrale, ca și articulațiile membrilor, include studiul acuzelor, anamnezei, examenul obiectiv cu utilizarea unor teste speciale pentru elucidarea simptomaticii și a restricțiilor de mobilitate.

**Acuzele:** de obicei, se evidențiază vertijuri, paretezii în mâini, senzație de greutate, oboseală, disconfort, dureri în diferite locuri ale coloanei ce apar în urma unor mișcări, a unor eforturi statice sau altele. Se precizează intensitatea,

localizarea, timpul apariției, durata, acțiunea factorilor externi, repausul.

**Anamneza bolii** – timpul trecut de la prima acuză, factorii care au declanșat patologia, durata patologiei, starea generală în timpul remisiilor și acutizărilor, sindroamele principale, procedurile terapeutice utilizate. Este necesar de aflat ce substrat morfologic stă la baza patogeniei maladiei: discurile intervertebrale, ligamentele, mușchii. Se indică locul afectat, se stabilește rezistența individuală la efort, caracterul și gradul mișcărilor, se notează practicarea sportului, prezența unor traume, ereditatea.

**Examenul obiectiv** – la inspecție se urmărește postura, poziția corpului, a membrilor, a capului, caracterul mișcărilor, forma coloanei vertebrale. Există curburi fiziologice ale coloanei vertebrale în proiecție sagitală: înainte – lordoză caracteristică pentru coloana vertebrală cervicală și lombară și în urmă – cifoză caracteristică pentru coloana vertebrală toracică și sacrală. În patologie poate fi forma cifotică, când coloana are curbura în urmă sau dreaptă – fără curburile fiziologice. La inspecție se utilizează puncte de reper, de exemplu, protuberanțele osoase: procesul mastoid al osului temporal, apofizele spinoase, unghiul mandibular inferior, omoplatul, aripile osului iliac.

Pe suprafața posterioară a gâtului și a toracelui drept punct de reper servesc apofizele spinale C3 și C4. Articulația dintre atlant (C1) și axis (C2) se află pe linia care unește vârful procesului mastoid cu procesul spinos C2 mai medial de mușchiul sternocleidomastoidian. T3 se află pe marginea liniei mediane a scapulei, T7 – în dreptul unghiului inferior scapular, L4 este linia trasată prin vârful cristelor iliace și S1 – la nivelul apofizelor inferioare posterioare ale oaselor iliace.

Puncte de reper pe partea laterală sunt procesele laterale C1 care se palpează sub vârful procesului mastoid, iar la C2 cu 1,5 cm mai jos. Marginea inferioară C2 se află pe linia unghiului mandibular. Procesul lateral C6 se palpează la nivelul cartilajului cricoid; T2 – la nivelul sternului; L4-L5 – la nivelul liniei care unește cristele iliace.

Se examinează conturul corpului, simetria liniei ceafei, umerilor, omoplaților, bazinului. Asimetria omoplaților și a umerilor se determină prin măsurarea distanței de la procesul spinos până la unghiul intern al omoplatului atât din dreapta, cât și din stânga. Simetricitatea bazinului se stabilește în baza măsurării distanței dintre apofizele spinoase din dreapta și stânga până la apofiza xifoidă a sternului. Asimetria osului sacral se determină prin măsurarea distanței dintre punctele superioare ale sacrului până la apofiza spinală L5.

În proiecție frontală coloana vertebrală a unei persoane sănătoase nu are curburi. Devierea coloanei vertebrale în proiecție frontală se numește scolioză. Devierea laterală a



coloanei vertebrale se determină prin abaterea liniei mediane de la verticală la aplecarea corpului înainte. Prezența scoliozei se mai depistează cu ajutorul firului cu plumb și prin delimitarea conturilor.

**Palparea coloanei vertebrale** se efectuează în poziție verticală pe apofizele spinoase cu degetul mediu al mâinii drepte. Prezența durerii la palpare ne demonstrează un proces patologic în segmentul respectiv. Pentru precizarea locului afecțiunii, pacientul este culcat pe abdomen pe un suport tare și se efectuează mișcări tangențiale pe două vertebre în segmentul afectat. În segmentele C3-C4-C5 durerile iradiază în gât, în urechi, în ceafă. În segmentele C5-C6-C7-T1 durerea iradiază în umăr, C6-C7 – în al 2-lea și al 3-lea deget al mâinii, T2- T6 – în regiunea brațului și a antebrațului, T6-T10 – pe traiectul spațiilor intercostale, T10-T11-T12-L1 – în regiunea inghinală, cea fesieră și în coapsă.

Durerea din coloana vertebrală mai poate fi cauzată de afecțiunea organelor interne. De exemplu, de durerea în segmentele C6-C7 – se face responsabilă mastoidita, esofagita, migrena, T3-T6 – în afecțiunile inimii, T6-T7 – stomacul, T10-T11 – vezica biliară, T10-T12 – rinichii, L3 – ovarele, L4 – uterul, S4-S5 – vezica urinară și rectul. Durerea difuză resimțită la palparea coloanei vertebrale poate fi cauzată de afecțiunea mușchilor.

**Mobilitatea coloanei vertebrale** se determină din poziție inițială, adică bolnavul stă drept în poziție verticală, umerii la un nivel, genunchii dreپți, tălpile piciorului paralele, capul drept, privirea pacientului orientată înainte. Mobilitatea generală se determină prin flexii efectuate înainte și lateral, în limitele normale, la flexia anterioară coloana capătă aspect de arc continuu, iar degetele ating podeaua. La limitarea flexiei se măsoară distanța dintre vârful degetelor medii și podea. La efectuarea flexiilor laterale, degetele lunecă pe partea exterioară a coapsei, vârful degetelor medii ajungând la nivelul genunchilor. La o eventuală limitare a mobilității, la fel, se măsoară distanța până la podea.

Pentru măsurarea gradelor de flexiune și extensie se folosește un raportor. Gradul de mobilitate sumar în segmentul cervical se formează din măsurarea unghiului de flexiune a capului, extensiei, înclinărilor laterale și rotației. Pentru persoane cu vârsta de până la 65 de ani acest unghi constituie 70°, cel lateral – 35°, unghiul de rotație 80-90°. Pentru persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani acest unghi scade.

Mai puțin mobilă este partea toracică a coloanei vertebrale, având aici posibilitatea efectuării mișcărilor înainte și înapoi, mobilitatea fiind posibilă în segmentele T1-T2 și T11-T12. Limitarea mișcărilor în partea toracică a coloanei vertebrale se stabilește utilizând proba Ott.

La examinarea funcțională a coloanei lombare, la început în poziție verticală, se determină configurația, apoi se efectuează mișcări active în această regiune prin flexia, extensia corpului anterior, posterior, lateral. Mobilitatea coloanei lombare este determinată de segmentele L4-L5-S6.

Articulațiile sacro-iliace se supun cu greu palpării. Pentru constatarea schimbărilor patologice sunt utilizate diverse teste de diagnosticare.

#### **Teste diagnostice pentru elucidarea sindromului dureros și limitarea mobilității coloanei vertebrale**

1. Determinarea durerii pe traiectul apofizelor spinoase și în punctele paravertebrale.

2. Simptomul Forestier – pentru estimarea ținutei. Bolnavul se lipește cu spatele de perete cu călcăiele, corpul și capul, în mod normal de perete trebuie să se lipească călcăiele, scapulele și ceafa. La bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă, cu boala Forestier, în urma dezvoltării cifozei coloanei vertebrale, nu are loc atingerea niciunui punct de perete.

3. Determinarea mobilității în segmentul cervical al coloanei vertebrale. La nivelul vertebrei C7 se măsoară în sus 8 cm și se înseamnă, după care bolnavul este rugat să aplece capul maximal în jos și din nou se măsoară aceeași distanță. La persoanele sănătoase această distanță se mărește cu 3 cm, când are loc afectarea segmentului cervical această distanță se mărește neînsemnat sau nu se schimbă. La bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă, la persoanele cu gâtul scurt proba nu este informativă.

4. Proba bărbie-stern, în limitele normale, bărbia la flexia anterioară a capului se atinge liber de stern. La afectarea segmentului cervical al coloanei vertebrale între bărbie și stern rămâne o distanță de diferite dimensiuni.

5. Proba Ott – pentru determinarea mobilității segmentului toracic al coloanei vertebrale. De la nivelul vertebrei C7 se măsoară în jos 30 cm și se înseamnă, pacientul este rugat să flecteze maximal toracele anterior și se repetă aceleași măsurări, în mod normal această distanță se mărește cu 4-5 cm, la bolnavii cu spondiloartrită anchilozantă datele nu se schimbă.

6. Limitarea excursiei cutiei toracice – pentru determinarea procesului patologic în articulațiile costo-vertebrale; cu ajutorul unei bande centimetrice se măsoară la nivelul coastei IV în timpul inspirației și expirației, în limitele normale diferența este de 6-8 cm, în caz de anchiloză a articulației costo-vertebrale, la măsurarea perimetrului la nivelul coastei IV în inspir și expir diferența nu depășește 1-2 cm. În caz de emfizem pulmonar proba nu este informativă.

7. Proba Tomaier – pentru determinarea mobilității coloanei vertebrale. Pacientul este rugat să flecteze corpul anterior cu mâinile întinse, până se atinge degetul III de pământ; în mod normal distanța dintre deget și pământ trebuie să fie

0, în cazul limitării mobilității coloanei vertebrale, distanța se mărește.

8. Proba Schober – pentru determinarea mobilității în segmentul lombar al coloanei vertebrale. La nivelul vertebrei L5 se măsoară în sus 10 cm și se înseamnă, la flexia maximă a corpului anterior se repetă aceeași măsurare, în limitele normale distanța la a doua măsurare se mărește cu 4-5 cm, în cazul afectării coloanei vertebrale distanța practic nu se schimbă.

9. Indicele vertebral (I.V.). Pentru determinarea I.V. se adună următoarele mărimi (cm): distanța dintre bărbie – fosa jugulară a sternului în extensia maximală a capului, proba Ott, proba Schober, excursia cutiei toracice; din suma obținută se scade indicele probei Tomaier (cm). Indicele vertebral este de aproximativ 27-30 cm (individual) și se evaluează în dinamică, scăderea I.V. demonstrează progresia limitării mobilității în coloana vertebrală.

#### **Simpptomele caracteristice pentru sacroileită**

1. Simptomul Kușelevski (I) – pacientul se află în decubit dorsal pe un suport tare, medicul cu ambele mâini face mișcări de compresie la nivelul creștelor iliace, în caz de proces inflamator în articulația sacro-iliacă apar dureri în osul sacru.

2. Simptomul Kușelevski (II) – pacientul se află în decubit lateral, medicul efectuează mișcări de compresie pe osul iliac, bolnavul simte durere în osul sacru.

3. Simptomul Kușelevski (III) – pacientul se află în decubit dorsal, un picior este flectat în articulația genunchiului și deplasat lateral, medicul cu o mână efectuează mișcări de apăsare asupra genunchiului, în timp ce cu altă mână compresează osul iliac opus, astfel bolnavul simte dureri în regiunea articulației sacro-iliace. Aceeași examinare se repetă cu piciorul opus.

4. Simptomul Makarov (I) – cu ajutorul ciocânașului la nivelul articulației sacro-iliace se efectuează mișcări percutorii, în consecință apare durerea.

5. Simptomul Makarov (II) – pacientul se află în decubit dorsal, medicul apucă picioarele bolnavului mai sus de articulația talo-crurală, mușchii picioarelor sunt relaxați, apoi brusc efectuează mișcări de respingere și apropiere a picioarelor, în urma cărora apar dureri în articulația sacro-iliacă.

## **METODE DE EXAMINARE A MUȘCHILOR SCHELETALI**

La inspecția mușchilor se compară simetricitatea grupelor de mușchi dreaptă și stângă, prezența atrofiei (amiotrofiei); aceste schimbări demonstrează implicarea mușchilor în procesul patologic. Amiotrofia poate fi ușoară, moderată și gravă. În majoritatea patologiilor cu implicarea articulațiilor are loc atrofia difuză a mușchilor, atrofia locală este

caracteristică pentru afectarea mecanică a ligamentelor și mușchilor sau a nervilor. Palparea mușchilor se efectuează când pacientul este relaxat, fiind metoda de bază în determinarea tonusului muscular, în caz de rigiditate a mușchilor și contracturi. Percuția mușchilor determină punctele dureroase și conglomerate de mușchi care sunt dureroase la percuție. Puterea musculară se determină cu o forță opusă, depusă de pacient. Pentru evaluarea stării mușchilor coapsei, bolnavul se află în decubit dorsal cu piciorul ridicat, medicul efectuează mișcări de apăsare, la care pacientul răspunde prin opunerea rezistenței. Pentru determinarea forței musculare a mușchilor flexori ai coapsei pacientul flectează piciorul în articulația genunchiului, medicul efectuează mișcări de deflecție, întâmpinând rezistența mușchilor flexori ai coapsei. Metode analogice de evaluare a forței musculare a mușchilor flexori și extensori se aplică și la membrele superioare.

Gradația forței musculare poate fi considerată de la nivelul 0 până la nivelul 5:

<b>Nivelul</b>	<b>Caracterul forței musculare</b>
0	Nu se atestă contracții musculare
1	Contracții vizibile sau palpabile în repaus
2	Mișcări în lipsa forței de greutate
3	Mișcări pentru a învinge forța de greutate
4	Mișcări contra forței de greutate și a unei rezistențe exterioare
5	Forța musculară normală, mișcare împotriva unei rezistențe exterioare de intensitate sporită.

Stabilirea obiectivă a caracteristicilor mușchilor cum ar fi oboseala, excitarea, tonusul, forța se face cu ajutorul ergometriei, electromiografiei, miotonometriei și electrotonometriei. Tonusul și forța musculară sunt interdependente și proporționale. Mărirea forței mușchilor hipotrofiați demonstrează normalizarea tonusului muscular. Forța musculară se determină dimineața, deoarece oboseala sau alți factori au influență asupra forței musculare. Pentru măsurarea forței se folosește dinamometrul, datele finale se compară cu datele precedente, pentru evaluarea în dinamică sau compararea cu datele unei persoane sănătoase. Pentru evaluarea forței mâinii pacientul stă așezat pe un scaun în fața mesei, pe care se află un dinamometru; pacientului i se indică să strângă dinamometrul de 2-3 ori cu mâna, rezultatul cu date mai bune se consideră final. Forța mușchilor extensori ai corpului se măsoară cu dinamometrul, pacientul se flectează anterior, menținând

picioarele drepte, apucă mânerul dinamometrului și revine în poza inițială. Se efectuează 2-3 măsurări și se calculează media. Pentru estimarea comparativă se socoate forța relativă, forța mușchilor extensori ai corpului la 1 kg din masa corpului pacientului. La oamenii sănătoși, în medie, forța relativă este de aproximativ 2-2,5 kg.

## LICHIDUL SINOVIAL

Culoarea – în mod normal galben-deschis, în afecțiunile degenerativ-distrofice – galben-deschis, galben, culoarea pauiului, în cazul afecțiunilor cu caracter inflamator – de la galben-deschis până la maro, culoarea lămâii, roz, gri.

Cantitatea – 0,2-2 ml, în patologia articulațiilor 3-25 ml și mai mult.

Transparența – se deosebesc 4 niveluri de transparență: transparent, semitransparent, turbure moderat, turbure intens.

Componența celulară – în limitele normale citoza nu depășește  $0,18 \times 10^9/l$ , prezența celulelor stratului membranei sinoviale și leucocite, în mod normal predomină monocitele și limfocitele (până la 75%), cantitatea de neutrofile polimorfo-nucleare de la 0 la 25%, sinoviocite de la 0 la 12%.

Sedimentul – în mod normal lichidul sinovial nu formează sediment, în caz de proces inflamator la articulații sedimentul este obligatoriu, de regulă, sunt fragmente de celule membranoase, striuri fibrinoase, fibre de colagen, cristale, fragmente de cartilaj și ale membranei sinoviale, care se formează în procesul de destrucție.

Densitatea cheagului de mucină – în mod normal cheagul de mucină este dens, în afecțiunile cu caracter inflamator fiind friabil sau moderat friabil, în cele neinflamatorii – dens moderat.

Vâscozitatea lichidului sinovial se determină prin diferite metode. În examinările de rutină vâscozitatea se stabilește după lungimea firului de mucină. Se deosebesc 3 niveluri de vâscozitate: joasă – până la 1 cm, moderată – până la 5 cm, înaltă – mai mult de 5 cm. Conform parametrilor normali vâscozitatea lichidului sinovial este înaltă, în afecțiunile cu caracter neinflamator – moderată, în cele inflamatoare – joasă. De asemenea, există metode instrumentale de determinare a vâscozității lichidului sinovial – vâscozimetre Ostwald și Bishop.

Citoza – într-o eprubetă care conține 0,4 ml de soluție izotonică se adaugă 0,02 ml de lichid sinovial, numărarea celulelor se efectuează în camera de numărare, în afecțiunile neinflamatorii nr. de celule nu depășește  $3 \times 10^9$ , în cele inflamatorii de la 3 până la  $50 \times 10^9$ , în afecțiunile septice citoza depășește  $50 \times 10^9$ .

Sinoviocitograma – în afecțiunile articulare cu caracter neinflamator în lichidul sinovial predomină limfocite până la 80%, în procesele inflamatorii – neutrofile până la 90%.

Ragocite – conform parametrilor normali lichidul sinovial nu conține ragocite, în procesele neinflamatorii și spondiloartropatiile seronegative cantitatea ragocitelor constituie de la 2 până la 15% din nr. total de celule. În artrita reumatoidă cantitatea ragocitelor este de 40% și mai mult, în dependență de nivelul inflamator local.

Cristalele din lichidul sinovial se identifică cu ajutorul microscopului. Se identifică cristale urați și pirofosfat de calciu, care au caracteristici optice opuse. Cristalele de hidroxiapatită sunt de dimensiuni foarte mici, de aceea pot fi vizualizate doar la microscopul electronic.

Proteina totală – în limitele normale, conținutul de proteine în lichidul sinovial este de 15-20%, în procesele inflamatorii – 35-48 g/l, în artrita reumatoidă – până la 60 g/l.

Factorul reumatoid și proteina C reactivă – în limitele normale în lichidul sinovial factorul reumatoid nu se depistează, în afecțiunile articulațiilor cu caracter neinflamator se poate depista în titre mici – 1:20-1:40, în caz de artrită reumatoidă seropozitivă titrul factorului reumatoid depășește 1:40. Nivelul proteinei C reactive în lichidul sinovial în afecțiunile articulare neinflamatorii este de 0,001 g/l, în cele inflamatorii – de la 0,01 g/l până la 0,06 g/l și mai multe.

## METODE INSTRUMENTALE DE DIAGNOSTIC

Un rol important în diagnosticul bolilor reumatice au metodele radiologice de cercetare a articulațiilor și organelor interne. Este necesar de remarcat că afectarea articulațiilor la debut are perioada roentghen-negativă, primele schimbări specifice (osteoporoză, eroziuni, chisturi) sunt vizibile radiologic peste câteva săptămâni sau luni de la debutul semnelor clinice. În unele boli reumatice pot apărea schimbări timpurii ale unor articulații, de aceea este necesar de efectuat radiografia mâinilor și picioarelor în caz dacă se suspectează artrita reumatoidă, iar în caz de spondiloartropatie anchilozantă – radiografia articulației ilio-sacrale.

Arthrografia – examinarea radiologică a articulațiilor cu introducerea oxigenului sau dioxidului de carbon (artropneumografia) sau substanțelor de contrast; metoda permite evaluarea membranei sinoviale, cartilajului articular, stării capsulei articulare și aparatului ligamentar.

Examinarea izotopică a articulațiilor cu introducerea intravenoasă a pirofosfatului și tehniciului marcat – concentrația mărită a izotopului se fixează pe o foaie de hârtie sub formă de scintigramă. Acumularea izotopului este proporțională cu

procesul inflamator din articulație, datorită scintigrafiei este posibil diagnosticul timpuriu al artritelor, sinovitelor, diagnosticul diferențial între afecțiunile degenerative și inflamatorii ale articulațiilor.

Artroscopia – examinarea vizuală a cavității articulare cu ajutorul artroscopului; este o metodă de diagnostic în caz de monoartrită a articulației genunchiului. Examinarea e puțin traumatică, informativă în determinarea stării cartilajului articular, membranei sinoviale, afectarea meniscului și aparatului ligamentar. Metoda permite efectuarea biopsiei țesuturilor cu analiza morfologică. Caracteristica artritei reumatoide: artrită erozivă cu hiperplazia și extravazarea vilozităților sinoviale în cavitatea articulară, extinderea țesutului granular pe cartilaj sub formă de panus, distrugerea țesutului cartilajinos, îngustarea spațiului articular, schimbări fibroase. Prin intermediul artroscopiei este posibilă intervenția chirurgicală – îndepărtarea țesutului granular, introducerea preparatelor medicamentoase.

Examinarea termică a articulației – exprimarea obiectivă a temperaturii asupra articulației; se folosește în diagnosticul diferențial al afecțiunilor degenerative și inflamatorii, patologiilor oncologice și dereglărilor microcirculatorii. Această metodă se aplică cu ajutorul cristalelor lichide pe bază de colesterol, ceea ce permite obținerea unei termograme care determină intensitatea radiației infraroșii.

Ultrasonografia articulațiilor – are importanță diagnostică; în momentul trecerii vibrațiilor ultrasonografice se determină proprietățile structurale și fizice ale mediului examinat.

## DIAGNOSTICUL AFECTĂRII VISCERALE ÎN CADRUL BOLILOR REUMATICE

Examinarea radiologică a cutiei toracice permite determinarea mărimii cordului și vaselor mari, precum și identificarea pneumofibrozei bazale, emfizemului pulmonar, pleuritelor.

Densitometria osoasă – se utilizează în diagnosticarea osteoporozei, care se întâlnește mai ales la bolnavii reumatici

vârstnici, mai frecvent se aplică metodele densitometrice bazate pe principiile cantitative ale tomografiei computerizate și ultrasonografiei.

Biopsia membranei sinoviale, a pielii, mușchilor, rinichilor, ficatului etc., examinarea morfologică a materialului pentru diagnosticul diferențial în diferite forme de vasculite.

La necesitate, pentru diagnosticarea afectării autoimune a membranei sinoviale, mușchilor, vaselor se aplică examinările imunohistochimice.

Starea sistemului cardiovascular se stabilește cu ajutorul electrocardiografiei, eco-cardiografiei.

Reovasografia vaselor extremităților este informativă în determinarea dereglării circulatorii, de exemplu, în sindromul Raynaud.

Electroencefalograma se efectuează pentru diagnosticarea cerebrovasculitei.

Electromiografia – metodă pentru aprecierea funcției contractile a mușchilor, care este în dependență de expresivitatea schimbărilor distrofice inflamatorii și degenerative.

În sindromul citopenic pentru aprecierea hematopoeziei la nivelul măduvei osoase și efectuarea diagnosticului diferențial cu hemoblastozele se recurge la puncție și la indicație trepanobiopsia.

Toate metodele de examinare a bolnavului reumatologic urmează să fie aplicate în dinamică, cu o analiză complexă și compararea cu datele precedente, este necesar de subliniat posibilitatea combinării patologiilor reumatice sau transformarea unei boli în altă formă nozologică.

## ARTICULAȚIILE

Articulațiile pot fi clasificate în fibroase, cartilaginoase sau sinoviale. În articulațiile fibroase (sinartrozele) oasele sunt separate prin țesut conjunctiv cartilajinos. În articulațiile cartilaginoase (amfiartrozele) structurile sunt separate prin țesut cartilajinos. Articulațiile sinoviale (diartrozele) sunt articulații cu spațiu articular, membrană sinovială între suprafețele articulare.

### Clasificarea articulațiilor

<i>Tip</i>	<i>Caracteristica</i>	<i>Maladiile posibile</i>
Fibroase	Separare prin țesut fibros	Lipsa
Cartilaginoase	Separare prin țesut cartilajinos	Spondilita anchilozantă
Sinoviale	Separare prin țesut sinovial	Artrita juvenilă

**Examenul articulațiilor pumnului**

Examen în repaus:

Suprafața externă - modificarea culorii pielii, tumefiere (sinovită, tenosinovită), deformație, atrofie, poziție; suprafața palmară - modificarea culorii pielii, tumefiere (tenosinovită); lateral, falangele extinse ruptură de tendoane, deformație (subluxație palmară și a articulațiilor metacarpofalangiene).

Examen în mișcare

Palpația: febră locală, palparea articulațiilor radioulnare inferioare, metacarpofalangiene II-V, interfalangiene II-V, a policelui.

**Examenul articulației cotului**

Examen în repaus: modificarea pielii, tumefiere (sinovită, bursită, noduli), deformație (valgus, varus, subluxație), poziție.

Examen în mișcare: flexie, extensie, supinație, pronație.

Palparea externă: febră, tumefiere, durere, crepitație, deformare, noduli.

Palparea internă: febră, tumefiere, durere, hipermobilitate, crepitație, mișcări pasive (supinație, pronație, flexie, extensie), durere periepicondilară.

**Examenul articulației umărului**

Examen în repaus: anterior (pielea, tumefiere, atrofie, poziție), posterior (atrofie).

Examen în mișcare: "mâinile după cap", "mâinile la spate", arcul dureros.

Palparea: articulația sternoclaviculară (crepitație, subluxație, durere, tumefiere, febră locală), articulația acromioclaviculară (crepitație, durere, tumefiere, febră locală), articulația umărului (exudat, durere în regiunea capsulei articulare anterioare, adducție activă, adducție pasivă), durere periarticulară.

Mișcări active la rezistență: durere, slăbiciune, rotație externă, rotație internă, supinația palmei.

**Examenul coloanei vertebrale**

Examenul pacientului în poziție orizontală: mobilitatea capului, mobilitatea cutiei toracice, curbura coloanei, scolioză, mușchii, pielea.

Examenul pacientului în timpul mersului

Examenul pacientului în timpul mișcării (limitare, durere): în poziție orizontală: flexie (testul Schober), extensie, flexie laterală; șezând pe scaun (rotație toracolombară); sectorul cervical (flexie, extensie, flexie laterală, rotație).

Palparea pacientului culcat pe pat: hiperestezie, mușchii (tonus, durere), tendoanele (durere).

Testele de provocare: ridicarea piciorului în extensie, ridicarea ambelor picioare în extensie.

Examen neurologic: putere, reflexe, sensibilitate.

La necesitate examenul detaliat al altor sisteme.

**Examenul articulației coxofemorale**

Examenul pacientului în poziție verticală: anterior (deplasarea bazinului, deformarea rotatorie), lateral (lordoza lombară exprimată), posterior (scolioză, atrofie, deplasarea bazinului). Testul Trendelenburg.

Examenul pacientului în timpul mersului: mers antalgic, mersul Trendelenburg.

Examenul pacientului în poziție culcată: culoarea pielii, tumefiere, deformare, testul Toms (flexie fixată), diferență în lungimea picioarelor (reală și aparentă); palparea; mișcările (flexie, adducție, abducție, rotație internă și externă, extensie).

**Examenul articulației genunchiului**

Examenul pacientului în poziție verticală: anterior (deformare valgus, varus), lateral (genu recurvatum, subluxație posterioară a gambei), posterior (chist subpatelar).

Examenul mersului.

Examenul pacientului în poziție culcat: examen general (starea pielii, tumefiere, atrofia cvadricepsului, deformare, poziție), palparea (febră locală, tumefiere, durere, crepitație), palpație în timpul flexiei (crepitație, limitarea mișcării, durere), extensie pasivă, palparea în poziția genunchiului în flexie (durere, entesopatie, bursită, fosa subpatelară), starea ligamentelor (testele de efort).

**Examenul articulațiilor tălpii**

Examenul pacientului în poziție verticală: tumefiere, deformare, pielea, unghiile.

Examenul pacientului în timpul mersului.

Examenul pacientului în poziție culcată: examenul tălpiilor, spațiilor interfalangiene, palparea (febră locală, tumefiere, durere), mobilitatea (limitare, durere, crepitație), palparea articulațiilor mici ale tălpii și interfalangiene, palparea punctelor de inserție a tendoanelor, fasciei, tendonului achilean, teste de stabilitate anterioară și laterală.

**ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ**

**Definiție.** Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este o boală inflamatorie cronică multisistemică, caracterizată prin semne clinice și paraclinice de inflamație articulară de geneză nedeterminată, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni, debut de până la 16 ani și care necesită un suport specializat.

AJI se consideră a fi un termen „umbrelă” pentru grupul de artrite persistente cu o durată mai mare de 6 săptămâni de etiologie nedeterminată. Termenul „juvenilă” presupune debutul artritei până la vârsta de 16 ani.

Opțiunea pentru actuala denumire de AIJ este rezultatul consensului oficial realizat în 1997 la Congresul ILAR de la Durban (Republica Sud-Africană), eliminându-se în acest fel

motivele de discordie provocate de vechile denumiri agreate în diferite țări sau continente (ARJ în SUA și Canada, ACJ în Europa, Boala Still și Poliartrita Cronică Juvenilă în Marea Britanie).

**Clasificare.** Criteriile ILAR de Clasificare a Artritei Idiopatice Juvenile. În 1993, Comitetul Pediatric ILAR a

propus o clasificare a artritelor idiopatice la copii. Această clasificare și revizuire care au urmat (Durban, 1997) au scopul de a asigura omogenitate în boală și categorii. Clasificarea de artrită nediferențiată include condițiile care, din diverse motive, nu corespund criteriilor altor categorii sau care corespund criteriilor ce definesc mai mult de o singură categorie.

#### Compararea clasificărilor artritei cronice la copii

Artrita Reumatoidă Juvenilă (ACR)	Artrita Cronică Juvenilă (EULAR)	Artrita Juvenilă Idiopatică (ILAR)
Sistemică	Sistemică	Sistemică
Poliarticulară	Poliarticulară	Poliarticulară FR-negativă
Oligoarticulară (pauciarticulară)	Artrita Reumatoidă Juvenilă	Poliarticulară FR-pozitivă
	Pauciarticulară	Oligoarticulară
	Artrita Juvenila Psoriatică	Persistentă
	Spondilita Anchilozantă Juvenilă	Extinsă
		Artrita Psoriatică
		Artrita în asociere cu entezită
		Alte Artrite

#### Caracteristici ale clasificărilor artritei cronice la copii ACR, EULAR și ILAR

Caracteristici	ACR	EULAR	ILAR
Tipuri de debut	3	6	6
Subtipuri în evoluție	9	Nici unul	1
Vârsta la debut	<16 ani	<16 ani	<16 ani
Durata artritei	=>6 săptămâni	=>3 luni	=>6 săptămâni
Include SAJ	Nu	Da	Da
Include APJ	Nu	Da	Da
Include bolile inflamatorii ale intestinului	Nu	Da	Da
Alte boli excluse	Da	Da	Da

Notă. SAJ - Spondilita Anchilozantă Juvenilă; APJ - Artrita Psoriatică Juvenilă.

#### Epidemiologie

Prevalența AJI este estimată între 7 și 401 la 100 000. Literatura de specialitate indică o variație largă a incidenței AJI între 0,83 și 22,6 la 100.000 copii.

**Etiopatogenie.** Etiologia bolii este necunoscută. Se consideră că AJI este o maladie polifactorială, în producerea căreia intervin factori imunologici, genetici (adesea legați de

antigeni specifici ai sistemului de histcompatibilitate), hormonal, psihologici, de mediu. Ipoteza etiopatogenetică acceptată în prezent de mai mulți autori consideră că la un organism ce prezintă o anumită predispoziție genetică, intervenția unui factor de mediu (cel mai probabil de tip infecțios) este capabilă să declanșeze boala, care este apoi autoîntreținută

prin mecanisme imune, în modularea cărora intervin și alți factori care autoîntrețin boala.

*Factorul infecțios* a fost suspectat ca potențial trigger pentru AJI timp de mai mulți ani. Dintre factorii infecțioși o atenție deosebită a fost acordată agenților virali: Coxackie, Epstein-Barr, parvovirus B19, rubeola, adenovirus, influența AH2N2.

*Aspecte imunologice* Modelul patogenetic acceptat în prezent include situațiile în care un antigen artritogenic necunoscut este atacat de limfocite T. Aceste celule activându-se, incită macrofagele să producă citokine proinflamatorii care au un rol major în stimularea răspunsului inflamator.

*Aspecte genetice.* Ipoteza genetică este susținută de studii familiale și de corelări cu anumite antigene de histocompatibilitate. Astfel, incidența bolii pare să fie mai crescută la rudele de gradul I, la gemenii monoziagoți și la anumite grupuri etnice.

Tehnicile biologiei moleculare contemporane au depistat că AJI este primar asociată cu aminoacidul specific din lanțul beta-1 al alelelor clasei II al sistemului de histocompatibilitate HLA. S-a evidențiat un epitop comun pe alelele DR B\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*1001 și \*1402 în populația globului.

*Factorul socio-economic, stresul psihologic, traumatismul fizic, factorul hormonal sunt factori care pot fi implicați în debutul AJI.*

*Sinoviala* este principala scenă pe care se desfășoară evenimentele patogenetice. În mod normal sinoviala îndeplinește rol fiziologic de menținere a suprafeței tisulare neaderente, lubrefiere a cartilajului, alimentare a condrocitelor, control al volumului și compoziției lichidului sinovial. Primele modificări sunt semnalate la nivelul membranei sinoviale pericondrale. De la marginea articulației apar celule care se inserază sub stratul de sinoviocite "like-fibroblaste". Sub acțiunea colagenazei, metaloproteinazelor matricea cartilaginoasă sărăcește în proteoglicani și condrocite. Mai târziu se instalează neoangiogeneza patologică. Astfel membrana sinovială proliferază până la 5-10 straturi cu formarea unui țesut de granulație cu celule de tip monocite, mastocite, neutrofile, limfocite. Gradul de infiltrație limfocitară are importanță și corelează direct cu evoluția severă a maladiei, apariția precoce a eroziunilor articulare). În viziunea clasică stimulul pentru hiperplazia și înmulțirea sinoviocitelor este un proces inflamator mediat imunitar, care apare la factorii secretați de limfocitele T CD4. Semnalul declanșator poate fi o moleculă solubilă (factorul de creștere) sau un agent etiologic. Altă explicație ar fi că cartilajul este direct responsabil de a determina sinoviocitele să-și părăsească localizarea normală, să adere și să invadeze structurile vecine. În această ipoteză se consideră

că triggerul ar fi complexe imune circulante formate în matricea cartilaginoasă. Alți factori trigger ar fi factorii secretați de condrocite.

Un rol important în patogenie îl joacă celulele T. *Limfocitele T* reprezintă 30-50% din totalul celulelor sinoviale. Celulele dominante sunt T-helperii, CD4+, raportul CD4/CD8 crește de la 4/1 la 14/1. Acest raport este cu mult mai mare decât în sângele periferic. Pentru comparație, în lichidul sinovial numărul de celule CD4 și CD8 este egal, în timp ce în sinovială predomină limfocitele CD4. Majoritatea din celule T infiltrate în sinovială după stimulare sunt activate și măresc expresia markerilor CD45R, CD44, HLA-DR, VLA-1 ș.a. Cauza activizării patologice a celulelor T este acțiunea alelelor artritogene ale sistemului HLA.

Altă acțiune a CD4+ este considerată activarea osteoclaștilor cu inducerea leziunilor distructive osoase. Astfel, s-a constatat că diverse grupe de celule CD din sinovială paralele cu fibroblaștii cresc expresia de suprafață a RANKL (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand*). Acest fenomen decurge sub acțiunea mediului citochinic local (IL-1, TNF- $\alpha$ ). RANKL, legând RANK de pe suprafața osteoclaștilor, produce maturarea celulelor și induce leziuni distructive osoase. La distrucția osoasă contribuie și osteoprotegerina, care printr-un mecanism complex implică citokinele proinflamatorii și factorul de creștere al fibroblaștilor. Unul din principalele defecte imunologice în AJI se consideră disbalanța între activitatea celulelor Th1 și Th2. Este cunoscut că celulele Th1 sunt producătoare de interleucina 1 (IL-1), interferonul gamma (IF-gama) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și induce proliferarea celulelor T autoreactive și dezvoltarea autoagresiei celulare. La rândul său Th2 producând interleuchinele 4, 6, 10, participă la răspunsul umoral. Ca rezultat al acestei disbalanțe este nu numai autoagresia celulară, dar și activarea policlonală a celulelor B în asociere cu suprimarea nivelului de citotoxicitate.

La susținerea procesului de inflamație contribuie și *celulele B* (prin producția locală de anticorpi). În sinovială celulele B reprezintă o fracțiune comparativ mică (1-5%). Spre deosebire de alte limfocite B, limfocitele B din AJI au o expresie crescută pe suprafața lor a CD5. Această proprietate a celulelor B poate fi determinată și în alte maladii autoimune.

Un factor important în patogenia AJI îl constituie *celulele dendritice* (CD) ca prezentatoare de antigen. Celulele dendritice sunt plasate în apropierea agregatelor limfocitare și venulelor postcapilare, au pe suprafață un număr mare de molecule ale sistemului major de histocompatibilitate – HLA clasa II. În lichidul sinovial celulele dendritice prezintă până la 5% din totalul celulelor monoclonale, iar în ser – cca 1%. CD ocupă

un loc-cheie în inițierea răspunsului imun prin proprietatea lor de stimulare a celulelor native T.

A doua scenă unde se desfășoară evenimentele patogenetice este *lichidul sinovial*. Aici "actorii" sunt elementele solubile și polimorfonucleare. *Elementele solubile* sunt: sistemul complementului, produșii acidului arahidonic, sistemul chininelor, citokinele, proteinazele, factorii de stimulare a proliferării și creșterii celulare, imunoglobulinele cu funcții de anticorpi (factor reumatoid, anticorpi anticlagen II). S-a constatat că activitatea înaltă a polimorfonuclearelor (PMN) corelează cu gradul înalt al procesului reumatoid. Aceasta se datorează capacității de producere de către PMN a citokinelor proinflamatorii (IL-1, 6, 7, 8, 12 și TNF). Sub acțiunea IL-12 răspunsul celular se activează pe calea Th1, care la rândul său sintetizează IL-2 și IF-gama – citokine responsabile de faza acută a inflamației.

În reglarea verigilor agresiei autoimune la copiii cu AJI un loc deosebit îl ocupă complexul citokinic. Astfel, în AJI s-a determinat o disbalanță exprimată în componența complexului citokinic cu predominarea citokinelor de proveniență fibroblastică produse în țesutul sinovial. Rolul citokinelor principale în perpetuarea răspunsului imun se consideră a fi următorul:

IL-1 și IL-6 - inductoare ale procesului inflamator, sunt responsabile de distrugerea osoasă, trombocitoză, hipergamaglobulinemie;

TNF-alfa (citokină de proveniență macrofagală) este un reglator al expresiei genelor, induce și menține procesele inflamatorii și distructive articulare;

IL-4 (citokina antiinflamatoare) – inhibă acțiunea IL-1 și TNF-alfa, micșorează procesul de proliferare a fibroblaștilor;

IL-17 (citokină T-dependență) – acțiune sinergică cu IL-1, TNF-alfa, activează NF-kbeta, participă la inducerea și menținerea procesului reumatoid, poate induce procesul reumatoid independent de IL-1;

IL-18 – activează macrofagii sinoviali, participă în diferențierea răspunsului Th;

IL-15 – activează celulele T, crește producerea TNF-alfa.

Semnul principal de activare a verigii umorale este producerea în ser a autoanticorpilor polispecifici. Markerul bine cunoscut este *factorul reumatoid*, Ig-M (FR Ig-M) secretat de plasmocitele sinoviale. FR Ig-M formează cu Ig-G complexe imune circulante (CIC), care la rândul lor sunt fagocitate de celule PMN. În urma lizei CIC în mediul sinovial se eliberează un set enzimatic cu proprietăți iritante asupra sinovialei.

#### **Tabloul clinic**

Semnele de afectare articulară sunt comune diferitor forme de AJI. Sindromul articular adesea este asociat de diverse

grade de manifestări extraarticulare și paraclinice. În funcție de aceste aspecte se evidențiază diverse forme de AJI.

**AJI poliarticulară** se caracterizează prin afectarea a 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de la debutul maladiei. La 50% din copii factorul reumatoid este pozitiv (de obicei la două determinări succesive în primele trei luni de la debutul maladiei). Atingerea articulară deseori este simetrică. Mai frecvent sunt afectate fețițele. În vârsta adolescenței simptomatologia clinică a AJI adesea se aseamănă cu artrita reumatoidă a adultului.

Această formă este caracteristică pentru articulațiile mici ale pumnului și tălpii, în mod tipic – articulațiile "de greutate": genunchii, șoldurile, gleznele. La fel, se menționează implicarea articulațiilor sectorului cervical al coloanei și articulațiile temporomandibulare.

În funcție de gradul de activitate a bolii pacienții prezintă redoare matinală de diferită durată. Sinovita poate persista timp îndelungat.

AJI poliarticulară deseori se asociază cu semne extraarticulare. Astfel, deseori este prezentă febra de diferit grad; apariția nodulilor reumatoizi, care ulterior induce disconfort în timpul șederii pe scaun sau purtării încălțămintei. Afectarea seroaselor în marea majoritate a cazurilor nu este caracteristică sau se manifestă minimal.

În conformitate cu clasificarea ILAR deosebim două subtipuri ale AJI poliarticulare: cu factor reumatoid pozitiv și cu factor reumatoid negativ. Astfel, varianta seropozitivă se va considera în prezența: artritei simetrice a articulațiilor mici ale pumnului și tălpii, fatigabilității, febrei, erupțiilor eritematoase nefixate (rash reumatoid), nodulilor reumatoizi și FR pozitiv în minim 3 probe consecutive și persistență cel puțin timp de 1 an. AJI forma poliarticulară FR negativ are o incidență mai înaltă la sexul masculin, cu cointeresarea articulațiilor mari și mici, deseori – articulației temporomandibulare. Pentru această formă nu este caracteristică apariția nodulilor reumatoizi. FR este negativ la două examinări succesive în primele 3 luni de la debut.

Pentru AJI poliarticulară sunt tipice apariția în cadrul bolii a unor complicații. Astfel, copiii cu AJI poliarticulară, îndeosebi fețițele cu AAN pozitiv pot dezvolta uveita cronică anterioară. Evoluția cronică a sinovitei induce modificări severe ale funcției articulare: dificultăți progresive de mobilitate, încetinirea creșterii mandibulei cu consecințe orodentale, dezvoltarea microretrognathiei și subnutriției. De asemenea, se instalează reducerea diverselor activități uzuale: scrisul, pictatul, mersul etc.

**AJI sistemică** este manifestată în 11-20% din cazurile de AJI. Poate apărea la orice vârstă, cu toate că, după unele publicații, sunt recunoscute două vârfuluri ale incidenței - unul sub



6 ani și altul între 11 și 12 ani, existând cazuri în care boala începe la vârsta de 1 an sau chiar la sugari.

Artrita sistemică, la fel ca alte boli sistemice, afectează mai multe organe și sisteme. Această formă poate fi în egală măsură atât la fetițe, cât și băieți. Este caracteristică febra cu o durată de cel puțin 2 săptămâni în asociere cu unul sau mai multe din următoarele semne: rash eritematos nefixat (exantem nepruriginos), limfadenopatie generalizată, hepatomegalie, splenomegalie, serozite. Serozitele sunt manifestate mai frecvent prin pericardita exudativă, pleurezie. Sunt descrise și cazuri de encefalite și meningite aseptice.

Artralgiile și artrita pot asocia febra. Uneori primele și singurele semne de artrită sunt prezentate de dureri și redoare cervicală. Artrita poate absentă în primele zile sau săptămâni de la debutul febrei. Totuși, pe termen lung afectarea articulară devine o problemă majoră pentru astfel de copii.

Uveitele nu sunt caracteristice pentru AJI sistemică, cu toate că se recomandă consultația oftalmologului o dată pe an.

Examenul paraclinic relevă perturbări esențiale ale reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR, leucocite). VSH atinge uneori valori de peste 100 mm/h. Anemia deseori prezentă este o anemie din bolile inflamatorii cronice. La fel, poate fi constatată trombocitoza marcată. Evoluția AJI sistemice se caracterizează prin pusee imprezvizibile cu remisiuni de la câteva luni la câțiva ani. La cca jumătate dintre copii simptomatologia clinică poate dispărea peste un an de la debutul bolii. De remarcat că infecțiile căilor respiratorii superioare ar putea fi un trigger în apariția puseelor.

Majoritatea copiilor cu AJI sistemică necesită un tratament de lungă durată (luni sau ani), având ca scop controlul atât al manifestărilor sistemice, cât și al artritei.

**AJI forma oligoarticulară** este afecțiune inflamatorie cu afectarea a 1-4 articulații în primele 6 luni de la debut. În clasificarea ILAR, 1997 sunt 2 subgrupe: 1. persistentă - se consideră a fi artrita cu afectarea a cel mult 4 articulații pe toată durata bolii; 2. extinsă - afectarea cumulativă a unui număr mai mare de 5 articulații după primele 6 luni de evoluție.

Cel mai frecvent AJI forma oligoarticulară afectează articulațiile mari, asimetric, în special al genunchilor și gleznelor. Majoritatea copiilor prezintă o articulație tumefiată, cu temperatură locală ridicată și redoare, care se agravează deseori dimineața și după somn. Creșterea și închiderea devreme a epifizelor oaselor lungi este comună, rezultând o neconcordanță în lungimea membrului inferior afectat. Aceasta se datorează cel mai des unei creșteri susținute a fluxului sangvin ca urmare a unei inflamații cronice, ce cauzează ulterior creșterea sau închiderea înainte de vreme a epifizelor.

Afectarea oculară (uveita) se poate manifesta ca primul semn al maladiei sau chiar manifestare clinică paralelă a artritei și uveitei, sau cel mai des după o perioadă de timp. Uveita se manifestă prin dureri oftalmice, fotofobie, lăcrimare, diminuarea acuității vizuale, hiperemie conjunctivală, precipitate corneene, congestie și neovascularizarea irisului.

Complicațiile AJI forma oligoarticulară se divizează în locale și sistemice (cu afectare oculară). Complicațiile locale se caracterizează prin afectarea funcțională sau structurală a articulațiilor caracterizată prin sinovită, limitarea mișcărilor, discrepanță și deformitate articulară. Complicațiile sistemice în AJI forma oligoarticulară sunt prezentate prin uveită. Uveita este o complicație severă care poate fi la originea unei scăderi vizuale importante, chiar până la cecitate. Gravitatea uveitei este în particular legată de diagnosticul și tratamentul întârziat al AJI. Debutul uveitei, în mare parte, este asimptomatic, confirmând astfel că diagnosticul este în general determinat ca urmare a unui screening sistematic în formele de AJI cu risc înalt.

În AJI forma oligoarticulară date caracteristice de laborator nu se depistează. Uneori se poate nota VSH puțin accelerat și mărirea nesemnificativă a PCR. AAN se prezintă în 40-60% în forma oligoarticulară și este de obicei asociată cu uveita. Titrurile AAN de obicei sunt mici. Lichidul sinovial în AJI prezintă caracteristicile unui exudat inflamator. Culoarea sa este de obicei galben-opalescent, vâscozitatea scăzută, cu un număr de 40 000-100 000 de leucocite, dintre care 50% polimorfonucleate. Caracteristicile sale imită o artrită septică. În forma oligoarticulară studiul lichidului sinovial și biopsia membranei sinoviale sunt metode complementare indispensabile și obligatorii, deoarece permit efectuarea unui diagnostic diferențial cu diverse maladii, în special cele în care are loc afectarea unei articulații. Radiografia este necesară de a fi efectuată la articulațiile afectate cu scopul de a exclude alte patologii cum ar fi osteomielite sau artrita septică.

Diagnosticul diferențial al AJI oligoarticulare

1. Artrite infecțioase;
2. Artrite traumatice;
3. Sinovite cu corpuri străine;
4. Spondiloartropatii seronegative;
5. Osteocondrite;
6. Artrite hemofilice;
7. Tumori sinoviale.

**AJI în asociere cu entezite** este artrita în asociere cu cel puțin 2 din următoarele criterii: 1. durere în regiunea lombosacrală de tip inflamator sau sacroileita; 2. HLA-B27 pozitiv; 3. maladii cronice asociate cu HLA-B27 pozitiv la rudele de generația 1; 4. iridociclita anterioară, deseori asimptomatică; 5. debut la băieți la vârsta mai mare de 8 ani.

Clasificarea Durban a AJI nu include în această formă de artrită artritele reactive, inclusiv sindromul Reiter și artrita din boala inflamatorie cronică a intestinului.

### Criteriile de clasificare ILAR pentru artrita în asociere cu entezite

<b>Definiția</b>
Artrita și entezita <b>Sau</b> Artrita sau entezita în asociere cu 2 din următoarele criterii: Redoare sacroiliacă sau durere spinală inflamatorie Prezența HLA B27 Istoric familial la părinți sau frați/surori de maladii asociate cu HLA B27 Uveita anterioară care frecvent este asociată cu durere, hiperemie, fotofobie Debut la băieți după 8 ani
<b>Criterii de excludere</b>
Psoriazis confirmat de dermatolog, inclusiv la rude Prezența artritei sistemice

**Clinica.** Debutul poate fi insidios, caracterizat prin dureri musculoscheletale intermitente, redoare în articulațiile periferice, în asociere cu entezite. La alți pacienți debutul poate fi acut de tip mono sau oligoarticular. Prezența entezitei este caracteristică la debutul bolii. Numărul articulațiilor afectate este de 4 sau mai puține, cu toate că 25% pot avea debut poliarticular. Sunt la fel prezente dureri costosternale, sternoclaviculare, sternomanubriene, care pot fi deseori violente și induc modificări în motilitatea toracică.

Complicațiile oculare în AJI în asociere cu entezite sunt caracterizate prin hiperemie, durere, fotofobie, sunt unilaterale, recurente, rareori pot precede implicațiile musculoscheletale. Implicațiile cardiovasculare sunt nespecifice, dar pot fi ocazional severe cu formarea insuficienței aortale grave. Rareori complicațiile cardiace pot precede modificările sacroiliace.

Examinarea musculoscheletală poate fi divizată în 3 părți: examinarea entezelor, articulațiilor periferice,

structurilor axiale. *Entezele* – anamneza minuțioasă, palparea ușoară poate detecta prezența entezitei. Vor fi examinate strict regiunea patelui în pozițiile la ora 2, 6 și 10, tuberozitatea tibiei, tendonul Achille (regiunea plantară inclusiv), regiunea aderenței fasciei plantare la baza metatarsului. Durerile, la fel, pot fi confirmate prin palparea trohanterului, părții superioare-anterioare a spinei iliace, tuberozității ischiale. *Articulațiile periferice* – artrita este asimetrică, cu implicarea extremităților inferioare. Este tipică afectarea articulațiilor intertarsale. Această tarsită este asociată cu durere, redoare, limitarea mișcărilor, imposibilitatea de a purta încălțăminte obișnuită. Deseori pot fi modificări în articulația metatarsofalangeală 1. *Structurile axiale* – implicarea articulațiilor axiale este centrală în SAJ. În cointeresarea sacroiliacă durerea poate fi detectată prin palpația directă a pelvisului sau efectuând testul Patrick. Examinarea părții lombare va fi îndreptată spre determinarea asimetriei în ortostatism (lordoza lombară, chifoza toracică). La fel, este importantă efectuarea testului Schober.

### Semnele clinice

<b>Semnul</b>	<b>Articulația</b>	<b>Descrierea</b>
Testul Patrick	Șold, articulația sacroiliacă	Pacient în decubit dorsal pune piciorul pe genunchiul contralateral și rotește șoldul în afară prin mișcarea genunchiului jos și lateral. Durerea în regiunea inghinală – afectarea șoldului. Articulația sacroiliacă poate fi comprimată prin împingerea simultană a genunchiului lateral flectat și a crestei iliace superioare contralaterale în jos.

Manevra Schober	Sacroiliacă, lombară	Bolnavul se află în ortostatism, se fixează cu pixul la nivelul L5 și 10 cm deasupra, se cere bolnavului să se aplece cât mai mult cu genunchii întinși, se măsoară distanța dintre cele 2 semne care în limitele normale va crește cu peste 5 cm. Creșteri sub 5 cm indică limitarea mobilității în regiunea sacroiliacă și lombară.
-----------------	-------------------------	---

Alte măsurători care pot fi utilizate cu scopul obiectivizării consecințelor funcționale ale sunt:

1. distanța degete-sol care testează limitarea flexiei lombare;

2. măsurarea expansiunii inspiratorii – permite evaluarea interesării articulațiilor mici ale cutiei toracice (se apreciază diferența de perimetru toracic între expirația completă și inspirația profundă cu ajutorul bandei centimetrice plasate la nivelul spațiului 5 intercostal, normal > 5cm);

3. distanța menton-stern – testează mobilitatea coloanei vertebrale cervicale în plan sagital;

4. distanța occipit-perete – măsoară gradul de protractare a capului.

Durerile lombare și redoarea sunt destul de rare la copiii mici și trebuie analizate cu atenție. În adolescență vor fi eliminate bolile ortopedice, neoplazice și infecțiile.

Paraclinic această formă de AJI este caracterizată prin modificarea reactanților de fază acută, FR negativ, AAN negativ și HLA B-27 pozitiv. Majorarea nivelului imunoglobulinelor

reflectă gradul de inflamație umorală, iar deficitul selectiv de IgA este destul de rar.

Modificările radiologice includ sacroileita bilaterală, care poate fi determinată conform criteriilor New-York (radiologic în poziția anteroposterioară a pelvisului). Se recomandă utilizarea TC pentru detectarea eroziunilor subcondrale. RMN poate determina modificările precoce în ambele articulații sacroileace și este cel mai sensibil indicator al inflamației articulare.

**Prognostic.** Prognosticul precoce este în general favorabil. Pe termen lung pot apărea alterări severe ale coloanei vertebrale și articulațiilor sacroileace.

**Artrita juvenilă psoriazică.** Definiția și diagnosticul artritei juvenile psoriazice (AJP) au fost modificate considerabil în ultimii treizeci de ani. AJP prezintă unele dificultăți în diagnostic.

Artrita în cadrul AJP este inițial asimetrică, afectează predominant fețițele, interesează marile articulații, cu o durată de mai mult de 6 săptămâni.

### Criteriile de diagnostic și clasificare pentru artrita juvenilă psoriazică (AJP)

#### Criteriile ILAR

Artrita și psoriazis

**Sau**

Artrita și următoarele 2 criterii:

Dactilita

Onicoliza sau unghii punctate

Istoric familial pentru psoriazis sau psoriazis la rudele apropiate.

**Criterii de excludere:** prezența factorului reumatoid, prezența artritei idiopatice juvenile forma sistemică, istoric familial de maladii asociate cu HLA B27, debut al artritei la băieții cu HLA B27 după vârsta de 6 ani.

#### Criteriile Vancouver

Definiția artritei juvenile psoriazice: artrita cu rash tipic psoriazic

**Sau**

Artrita în prezența a 3 criterii minore:

Onicoliza sau unghii punctate

Istoric familial pentru psoriazis sau psoriazis la rudele apropiate

Dactilita

Rash psoriazic.

**Artrita juvenilă psoriazică probabilă:** artrita în asociere cu 2 criterii minore.

Sunt recunoscute două vârfuluri de debut: la preșcolari (mai frecvent la fete) și vârsta de 10 ani. Spre deosebire de adulți, psoriazisul debutează înaintea artritei la majoritatea copiilor și debut simultan poate fi la mai puțin de 10% din copii. AJP nu este caracteristică la copii mai mici de 1 an. AJP frecvent debutează cu inflamația a câtorva articulații în primele 6 luni de la debut. Inițial prezintă dificultăți în diferențierea cu artrita idiopatică juvenilă forma oligoarticulară. Criteriul de excludere a artritei idiopatice juvenile forma oligoarticulară ar fi implicarea la debutul AJP a articulațiilor mici și simetricitatea sindromului articular. Evoluția maladiei este caracterizată prin majorarea numărului de articulații afectate. Studiile longitudinale au demonstrat necesitatea diferențierii a 2 subgrupuri: 1. pacienții care în evoluție au implicare axială și sunt HLA B27 pozitivi și 2. pacienți cu afectare articulară periferică și sunt HLA B27 negativi.

Artrita predominant este asimetrică, cu afectarea articulațiilor mari și mici. Articulația mai frecvent implicată în procesul patologic este genunchiul, dar AJP are o afinitate sporită la articulațiile mici ale pumnului și tălpii. Edemul unei mici articulații sau prezența dactilitei, în special a degetului este sugestivă pentru AJP. Articulațiile interfalangiene distale pot fi afectate la 29% copii cu AJP, dactilita – la 49%. Prezența dactilitei presupune implicarea tendoanelor, apariția nodulilor (au fost descrise la 14% copii cu AJP). Sacroileita nu ocupă un loc determinant în prezentarea clinică a AJP. Este de reținut că sacroileita poate fi unilaterală, uneori asimptomatică, adesea este afectat sectorul cervical al coloanei.

Modificările tegumentare sunt prezentate prin rashul tipic bine conturat, demarcat de țesutul sănătos, ocupă partea extensorie a brațului sau antebrăului, genunchiului sau articulațiilor interfalangiene. Această formă de afectare tegumentară, psoriazis vulgaris, este întâlnită la peste 80% din copii care au rash psoriazic al AJP. Mai rar pot fi întâlnite alte manifestări tegumentare: psoriazis flexural, psoriazis pustular, forma generalizată (psoriazis eritrodermic generalizat). La copiii mici rashul poate fi atipic și numai examinarea minuțioasă a părților dorsale ale corpului poate evidenția arii mici de afectare tegumentară. Este necesară diferențierea rashului psoriazic cu o multitudine de maladii, cum ar fi dermatita atopică, dermatita de contact, tinea corporis, pityriazis rosea, lupus discoidal, micoze. Debutul manifestărilor tegumentare rareori coincide cu semnele articulare ale AJP. Aproximativ 25% din copii cu AJP fără rash tegumentar psoriazic vor dezvolta rashul psoriazic timp de 2 ani de la debutul bolii.

Modificările patului unghial pot fi diverse în AJP. Cea mai tipică pentru AJP este pătarea unghiilor (aproximativ la o treime de pacienți), mai puțin tipică – distrofia completă a unghiilor sau onicoliza. Pătarea unghiilor este caracteristică

prin pete rotunde mici (0,5-1 mm în diametru), ușor detectate la lumină. Orizontal, și nu longitudinal modificările unghiilor sunt asociate cu psoriazis.

AJP poate fi asociată cu uveita anterioară asimptomatică (15%-20% copii cu AJP) în asociere cu factorul antinuclear (ANA). Din aceste considerente toți copiii cu AJP necesită examinare periodică cu lampa cu fantă a fundului ochilor (cu o periodicitate de 6 luni).

Pentru AJP nu este caracteristică febra, dar unii copii pot acuza inapetență, pot avea retard statural.

Nu există teste specifice pentru AJP. Majoritatea pacienților pot avea majorarea reactanților de fază acută (VSH, PCR), anemie, trombocitoză. ANA pot fi pozitivi în 30%-60% din cazuri de AJP. Factorul reumatoid este negativ.

Modificările radiologice la debutul bolii pot fi exprimate prin tumefierea țesuturilor moi în jurul articulațiilor. În evoluție poate apărea osteoporoza periarticulară, noi formațiuni periostale la falange (de obicei în cadrul dactilitei). Eroziunile sacroileice nu sunt caracteristice pentru copii și osteoliza tipică pentru adulți este rară în copilărie. Radiologic elementele caracteristice sunt: asimetria sacroileitei, calcificarea părților moi paravertebrale și hiperostoza anterioară a corpurilor vertebrale (semne caracteristice mai mult pentru adulți).

Alte tehnici imagistice: RMN, scintigrafia cu Technetium 99m, ultrasonografia sunt folosite pentru demonstrarea prezenței entezitei.

În studiul asupra 63 de copii cu AJP timp de 5 ani s-a demonstrat că 70% continuă să prezinte artrită activă și o treime au avut activitate limitată. Studiile la adulți au arătat că pacienții HLA B27 pozitivi și afectarea axială frecvent dezvoltă eroziuni. Sunt raportate cazuri de deces cauzat de amiloidoza renală. În prezent se monitorizează influența metotrexatului și preparatelor biologice active asupra prognozei maladiei.

**Alte artrite.** Alte artrite includ copiii cu artrite cu persistență de 6 săptămâni de cauză necunoscută și care nu corespond criteriilor descrise mai sus sau întrunesc criteriile pentru mai multe categorii. Este un fel de "gaură" unde sunt incluse artritele, a căror clasificare este dificil de interpretat. Pentru viitor, utilizând metode și tehnici noi de diagnostic, unele forme vor fi definitive. În general, stabilirea unor forme de diagnostic al artritelor juvenile necesită din partea medicului multă insistență și uneori curaj.

#### **Regulile examenului fizic în Artrita juvenilă idiopatică**

1. Determinarea stării generale cu evidențierea semnelor de pericol sau sistemice.

2. Evidențierea semnelor clinice comune de AJP:  
– febra (durata, timpul apariției, semnele pasagere febrei, maximul febrei);

– artrita sau poliartralgia, inclusiv în sectorul cervical, articulațiile temporomandibulare, sectorul lombosacral, evidențierea atrofiei musculare, durerilor musculare.

### 3. Evidențierea semnelor clinice particulare de AJI:

– Forma oligoarticulară persistentă și extensivă: aproximativ la o jumătate din numărul de pacienți cu această formă este afectată articulația genunchiului, urmată de articulația talocrurală; majoritatea copiilor acuză durere, redoare matinală, dar există un grup de pacienți la care lipsesc aceste semne (aproximativ 25%); destul de frecvent se dezvoltă uveita anterioară; 20% din copii pot dezvolta iridociclita (care de obicei este asimptomatică);

– Forma poliarticulară seronegativă: artrita este insidioasă și asimetrică; frecvent sunt afectate articulațiile mici, inclusiv articulațiile interfalangiene distale; la 5% din copii se poate dezvolta iridociclita;

– Forma poliarticulară seropozitivă: artrita este deseori insidioasă și simetrică, cu afectarea articulațiilor mici ale pumnului; frecvent sunt afectate peste 30 de articulații; la debut poate fi febra; nu este caracteristică iridociclita;

– Forma în asociere cu entezite: prezența inflamației tendoanelor și/sau ligamentelor; entezita va fi definită în prezența durerii în 3 din 8 puncte de inserție tendinoasă la presiune digitală cu o forță de cel puțin 4 kg (obligator presiunea se va efectua în următoarele zone: articulația sacroiliacă, polul inferior al pateleii, tendonul lui Ahile, punctul de inserție al fasciei plantare la osul calcanean);

– Forma în asociere cu psoriazis: artrita este tipic asimetrică; în 15% se asociază cu iridociclita asimptomatică; copiii cu HLA-B27 pozitiv pot avea afectare axială similară spondilitei anchilozante; afectarea patului unghial; dactilita; psoriazis tegumentar.

### 4. Determinarea indicelui sau a scorului DAS 28 (*Disease Activity Score*)

Valoarea  $DAS > 5,1$  corespunde activității înalte;  $DAS < 3,2$  – activității moderate sau minimale;  $DAS < 2,6$  corespunde remisiunii maladiei.

Pentru evaluarea eficienței terapiei remisive în ACJ pot fi utilizate criteriile EULAR ale indicelui DAS.

### Criteriile scorului DAS pentru aprecierea terapiei remisive eficiente

Inițial DAS	Reducerea DAS în timpul tratamentului remisiv		
	>1,2	>0,6 <1,2	<0,6
DAS <2,6	Satisfăcător	Moderat	Absentează
DAS > 3,2 <	Moderat	Moderat	Absentează
DAS >5,1	Moderat	Absentează	Absentează

### 5. Determinarea parametrilor de eficacitate a tratamentului în conformitate cu cerințele ACR Pedi:

- Numărul articulațiilor active;
- Numărul articulațiilor cu limitarea funcției;
- VSH sau PCR;
- evaluarea globală a bolii de către medic și pacient după SVA de 100 mm;
- evaluarea globală a bolii de către medic și pacient după SVA de 100 mm;
- Determinarea capacității funcționale după chestionarul CHAQ (anexa).

Indicele ACR Pedi 30, 50 70 este indicatorul ameliorării cu 30, 50 sau 70% de la valorile inițiale a cel puțin 3 din 6 parametri cu admiterea agravării cu 30% a cel mult 1 parametru. Lipsa eficacității tratamentului se constată în cazul lipsei ameliorării cu 30% a parametrilor de eficacitate ACR Pedi timp de 3 luni.

### 6. Aprecierea capacității funcționale după Steinbrocker

Se va efectua cu determinarea a 4 clase funcționale (după Steinbrocker): *clasa I* (bolnavul poate efectua toate

activitățile); *clasa II* (activitatea zilnică este efectuată cu unele limitări din cauza durerii și reducerii mobilității articulare); *clasa III* (activitatea limitată exclusiv la cea casnică și autoîngrijire); *clasa IV* (copil ținut la pat sau la scaun cu rotile și nu se poate autoîngrijii).

### 7. Radiografia osteo-articulară

Radiografiile osteo-articulare au ca scop evidențierea următoarelor modificări: tumefierea părților moi, osteoporoza juxtaarticulară, îngustarea spațiului articular, eroziuni marginale, deformare/dezaxare articulară, anchiloză articulară. Stadializarea anatomică radiologică a manifestărilor articulare a fost efectuată după Steinbrocker: *Stadiul I* (tumefacția părților moi, ușoară lărgire a spațiului articular și semne de osteoporoza periarticulară); *Stadiul II* (cele anterioare plus osteoporoza difuză și tulburări de creștere segmentară); *Stadiul III* (diminuarea spațiului articular, eroziuni ale osului subcondral); *Stadiul IV* (destrucții cartilajinoase și osoase, anchiloză osoasă sau fibroasă, deformări articulare, poziții vicioase, subluxații).

8. Scintigrafia scheletală poate fi efectuată în secția de medicină nucleară cu Gamma-camera "Diacan-Siemens" în regim corp integrat cu tehneciium 99m medronat (radionucleid cu afinitate pentru os), doza de iradiere fiind 50,0 mZv. Metoda folosită presupune administrarea i.v. de tehneciium 99m. În condiții normale apare o absorbție osoasă omogenă și simetrică de slabă intensitate a traserului. Absorbția crescută cu intensitate crescută omogen față de zonele de referință poate fi interpretată ca proces inflamator. Fixarea de tehneciium 99m pe schelet are loc în 2 etape: rapidă – acumularea marcată a izotopului în spațiul extracelular din zona lezată; lentă – preparatul este concentrat treptat de către țesutul osteoid imatur.

9. RMN reprezintă "standardul de aur", deoarece celelalte investigații radiologice (scanarea izotopică, densitometria DEXA etc.) oferă date nespecifice. RMN evaluează osul, cartilajul, tendoanele, ligamentele și sinoviala, fiind o investigație predictivă pentru leziunile articulare progresive. Edemul osos și eroziunile vizibile la RMN sunt predictiv pentru eroziunile radiologice (acestea sunt acceptate ca marker pentru evoluția progresivă a bolii).

10. Examinarea oftalmologică include aprecierea acuității vederii, biomicroscopia minuțioasă și examinarea părții posterioare a ochiului, de asemenea, stabilirea prezenței sau absenței senzației de uscăciune oculară. Uveita poate fi diagnosticată pozitiv în prezența a trei sau mai multe celule în camera anterioară sau dacă pacienții primesc tratament pentru uveită sau sunt prezente ambele aceste condiții. Uveita asimptomatică poate fi determinată ca uveita cronică anterioară cu o persistență de mai multe luni sau ani cu semne minimale sau fără simptome. Uveita cronică anterioară poate fi depistată numai în urma examinării biomicroscopice atente. Uveita

acută anterioară poate fi definită ca uveita cu hiperemie, durere care apare în 4 sau 6 săptămâni cu tratament topic.

11. Ultrasonografia articulară. Modalitățile de imagistică, cum ar fi ultrasonografia (USG), sunt dezvoltate în urmărirea identificării sinovitelor clinice și subclinice. USG s-a dovedit a fi valoroasă în detectarea sinovitelor subclinice. Astfel, identificarea timpurie a sinovitei la copii ar putea permite eventual un tratament mai timpuriu, chiar agresiv, cu scopul de a reduce daunele pe termen lung, pe baza dovezilor că un interval mai scurt între debutul simptomelor și începutul tratamentului este asociat cu un rezultat terapeutic favorabil la copii cu AJI.

#### **Diagnosticul diferențial al Artritei juvenile idiopatice**

În funcție de prezentarea clinică, varianta evolutivă este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu eliminarea altor cauze de artrite la copii:

*Forma oligoarticulară:* artrita septică, artrita reactivă, sinoviita cauzată de corp străin, sinoviita vilonodulară, malformații arterial-venoase, hemofilia, traumatismul, boala Lyme, leucemia, artrita de genă tuberculoasă, sarcoidoza;

*Forma poliarticulară:* maladii difuze ale țesutului conjunctiv, limfoame, leucemia, sinoviita postvirală trenantă, spondiloartropatia seronegativă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artritele din boli inflamatorii intestinale, boala Lyme, sarcoidoza, sindroame sinoviale hipertrofice familiale și mucopolizaharidoza;

*Forma în asociere cu entezite:* AJI forma sistemică, psoriazisul, maladii cronice inflamatorii intestinale, sarcoidoza, artrita reactivă;

*Forma în asociere cu psoriazis:* maladii cronice inflamatorii intestinale, sarcoidoza, artrita reactivă.

#### **Aprecierea factorilor de prognostic rezervat**

<b>Forma clinică a AJI</b>	<b>Factorii de prognostic rezervat</b>
Forma oligoarticulară	<i>Prezența a cel puțin unui factor:</i> Artrita coxofemurală sau afectarea porțiunii cervicale a coloanei vertebrale Afectarea talocrurală sau radiocarpiană și reactanți de fază acută elevați îndelungat Modificări radiologice (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)
Forma poliarticulară	<i>Prezența a cel puțin unui factor:</i> Artrita coxofemurală sau afectarea porțiunii cervicale a coloanei vertebrale FR pozitiv sau anticorpii anti-CCP Modificări radiologice (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)
Forma sistemică, cu modificări sistemice active (și fără artrită activă)	Durata de 6 luni a activității înalte a bolii, manifestată prin: febră, reactanții de fază acută crescuți sau necesitatea tratamentului cu GCS sistemici.

Forma sistemică, cu artrită activă (și fără modificări sistemice)	<i>Prezența a cel puțin unui factor:</i> Artrita coxofemurală Modificări radiologice (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)
Prezența sacroileitei active	Modificări radiologice ale oricărei articulații (eroziuni sau îngustarea spațiului articular)

**Managementul AJI, forma oligoarticulară**

<b>Aprecierea activității bolii:</b>		
<b>Activitatea joasă a bolii</b> (prezența obligatorie a tuturor criteriilor)	<b>Activitatea moderată a bolii</b> (nu se include în criteriile de activitate joasă sau înaltă a bolii)	<b>Activitatea înaltă a bolii</b> (prezența a cel puțin 3 criterii)
Cel puțin 1 articulație implicată	Cel puțin 1 criteriu mai mare decât criteriile enumerate pentru activitatea joasă a bolii <b>ȘI</b> Mai puțin de 3 criterii din criteriile enumerate pentru activitatea înaltă a bolii	Mai mult de 2 articulații implicate
Valori normale ale VSH sau PCR		VSH sau PCR mai mari de 2 ori decât valoarea limită
Aprecierea globală a activității bolii de către medic <3 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10
Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte <3 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte ≥4 din 10

**Recomandări terapeutice:**

După 3 luni de MTX:

AB – Moderată sau înaltă;

FPR – prezenți.

După 6 luni de MTX:

AB – Înaltă;

FPR – Indiferenți.

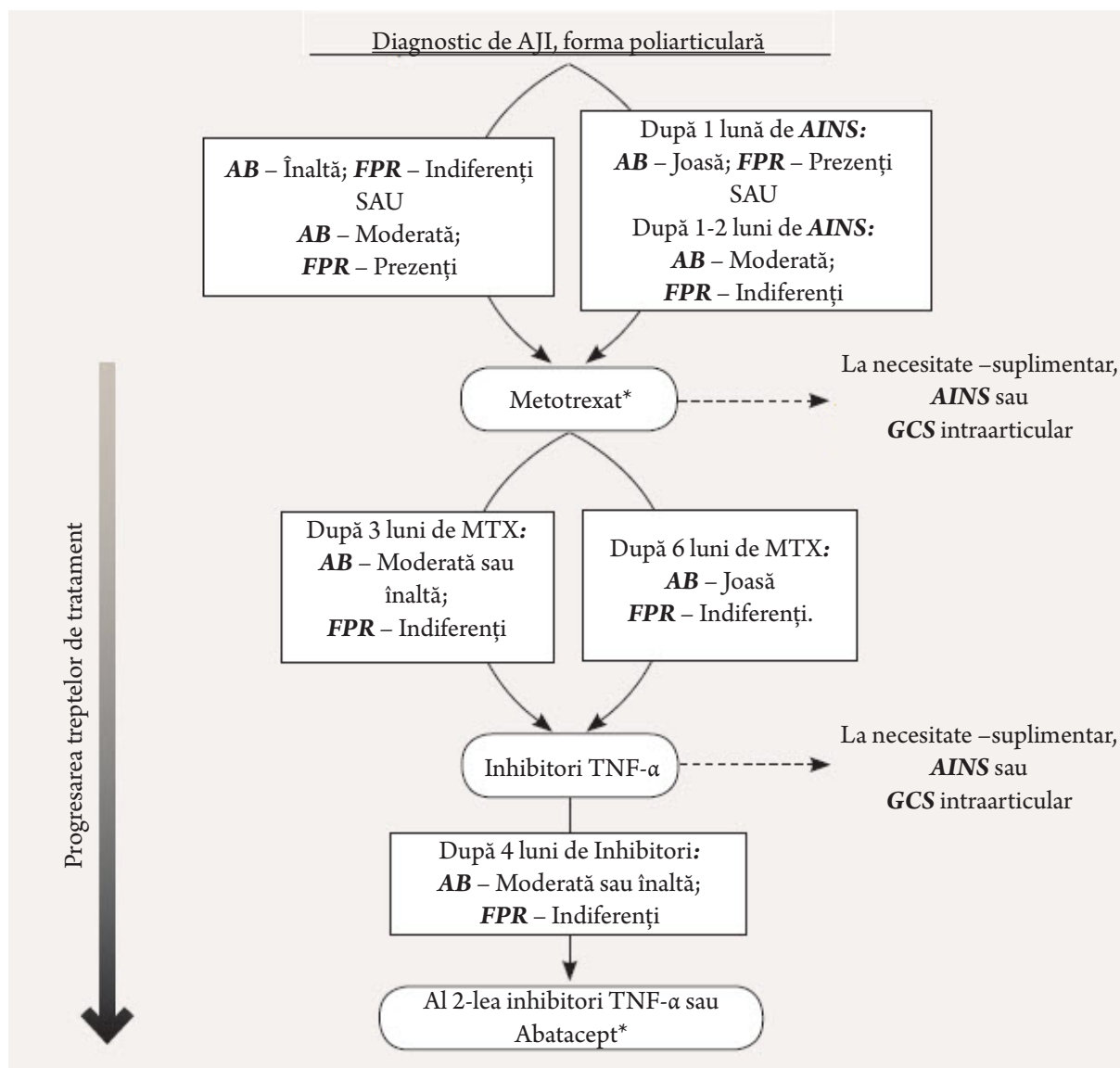
La necesitate –suplimentar,

AINS sau GCS intraarticular

Inhibitori TNF- $\alpha$ **Managementul AJI, forma poliarticulară**

<b>Aprecierea activității bolii:</b>		
<b>Activitatea joasă a bolii</b> (prezența obligatorie a tuturor criteriilor)	<b>Activitatea moderată a bolii</b> (nu se include în criteriile de activitate joasă sau înaltă a bolii)	<b>Activitatea înaltă a bolii</b> (prezența a cel puțin 3 criterii)
≤4 articulații afectate	Cel puțin 1 criteriu mai mare decât criteriile enumerate pentru activitatea joasă a bolii <b>ȘI</b> Mai puțin de 3 criterii din criteriile enumerate pentru activitatea înaltă a bolii	≥8 articulații implicate
Valori normale ale VSH sau PCR		VSH sau PCR mai mari de 2 ori decât valoarea limită
Aprecierea globală a activității bolii de către medic <4 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10
Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte <2 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte ≥5 din 10

**Recomandări terapeutice:**

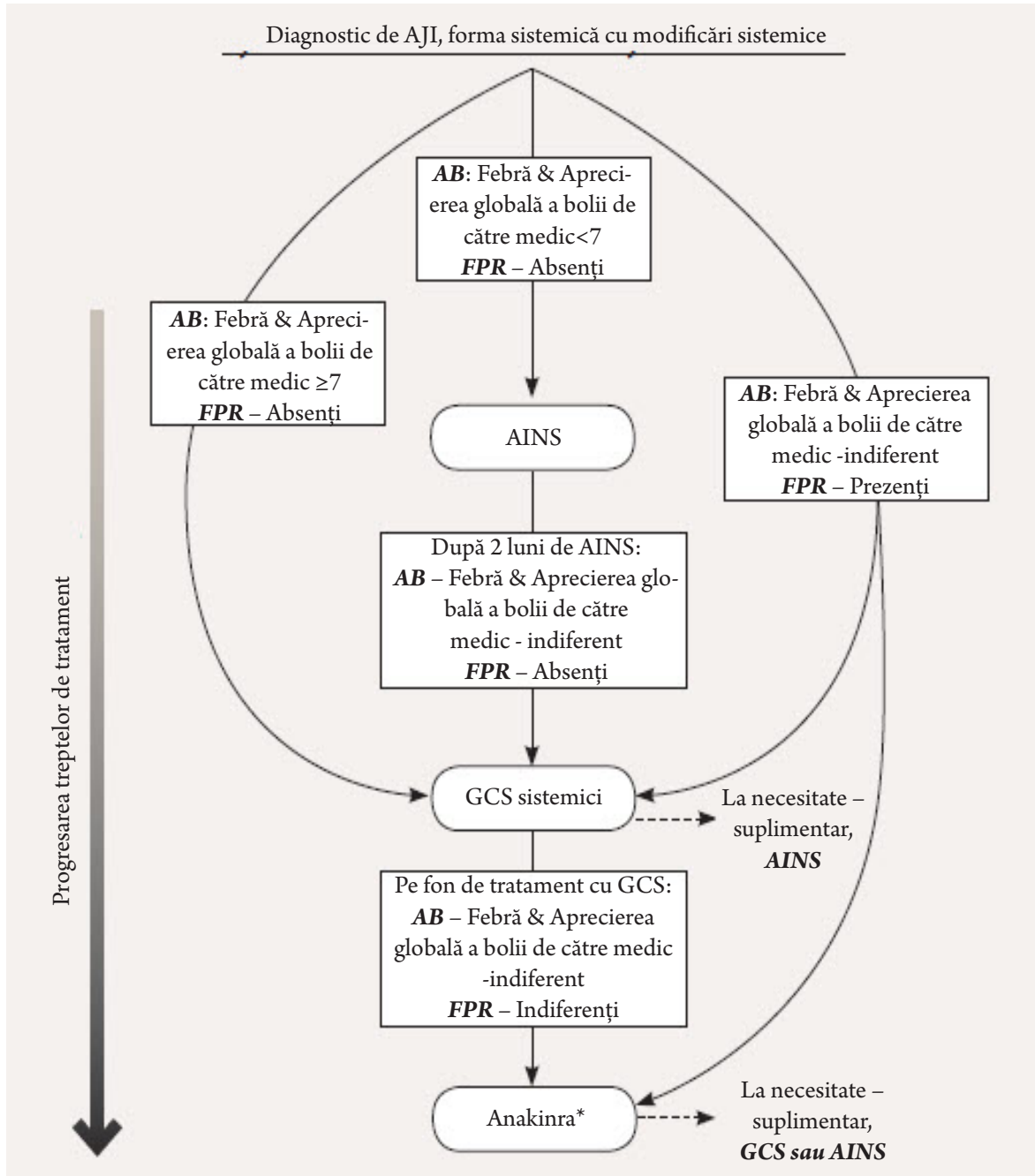


### Managementul AJI, forma sistemică, cu modificări sistemice (și fără artrită activă)

<b>Aprecierea activității bolii:</b>
Febră activă ȘI Aprecierea globală a activității bolii de către medic <7 din 10
Febră activă ȘI modificări sistemice ale activității înalte a bolii (ex.: serozită semnificativă) ce determină Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10



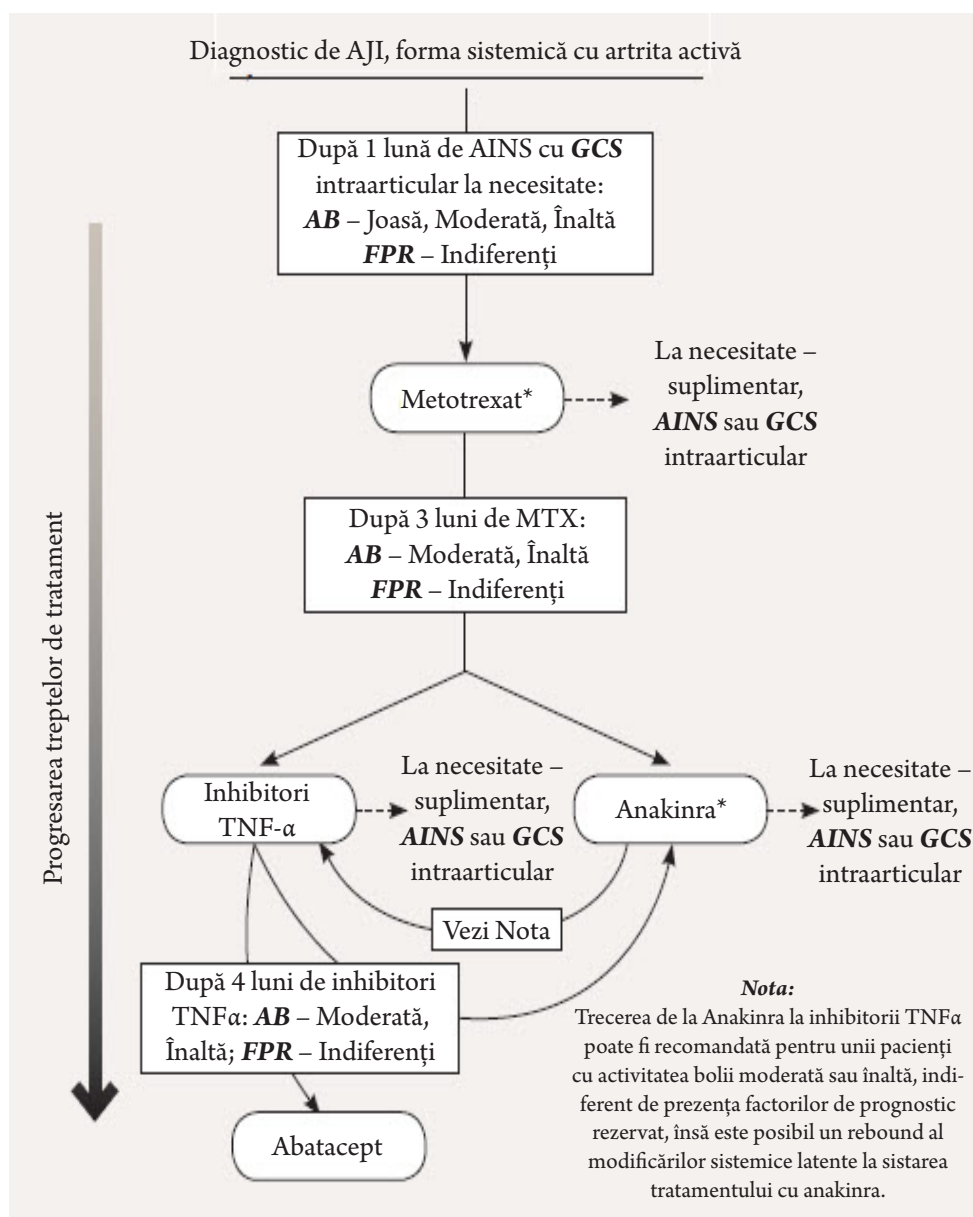
**Recomandări terapeutice:**



**Managementul AJI, forma sistemică, cu artrită activă (și fără modificări sistemice)**

<b>Aprecierea activității bolii:</b>		
<p><b>Activitatea joasă a bolii</b> (prezența obligatorie a tuturor criteriilor)</p>	<p><b>Activitatea moderată a bolii</b> (nu se include în criteriile de activitate joasă sau înaltă a bolii)</p>	<p><b>Activitatea înaltă a bolii</b> (prezența a cel puțin 3 criterii)</p>

≤4 articulații afectate	Cel puțin 1 criteriu mai mare decât criteriile enumerate pentru activitatea joasă a bolii ȘI Mai puțin de 3 criterii din criteriile enumerate pentru activitatea înaltă a bolii	≥8 articulații afectate
Valori normale ale VSH sau PCR		VSH sau PCR mai mari de 2 ori decât valoarea limită
Aprecierea globală a activității bolii de către medic <4 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către medic ≥7 din 10
Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte <2 din 10		Aprecierea globală a activității bolii de către pacient/părinte ≥5 din 10

**Recomandări terapeutice:**

### Principiile generale de tratament al Artritei juvenile idiopatice

Tratamentul AJI constituie baza abordării terapeutice a AJI și cuprinde următoarele scopuri: micșorarea simptomatologiei bolii (asteniei, durerii, tumefierii și limitării mișcării articulare); prevenirea destrucțiilor articulare; păstrarea calității vieții; obținerea remisiei maladiei. Astfel, pentru atingerea acestor scopuri se vor utiliza următoarele remedii medicamentoase: AINS, medicația steroidiană, tratamentul de fond, tratamentul biologic, tratamentul nonfarmacologic și chirurgical.

Pentru fiecare caz de AJI este necesară stabilirea unui plan individual de tratament. Scopul final al tratamentului este inducerea unei remisii complete sau de lungă durată, reducând activitatea bolii, menținând calitatea vieții și încetinind evoluția leziunilor articulare.

#### Tratamentul medicamentos al AJI

1. Forma oligoarticulară: aproximativ 1/3 din pacienți cu această formă sunt respondenți la inițierea tratamentului cu AINS (vezi algoritmul). Dacă timp de 4-6 săptămâni de tratament cu AINS nu se obține ameliorarea sau pacientul s-a prezentat deja cu contractura flexorie, se va recurge la administrarea steroizilor intraarticular. Pacienții nonrespondenți la glucocorticosteroizi sau cu oligoartrita extensivă vor fi tratați în corespundere cu cerințele pentru forma poliarticulară.

2. Forma poliarticulară:

AINS;

Intraarticular glucocorticosteroizi;

Metotrexat - 12-15 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână cu majorare în caz de lipsa efectului până la 15 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână timp de 3 luni (de preferință subcutanat sau intramuscular); alternativă la metotrexatului este sulfasalazina sau leflunomida;

în caz de înrăutățire a stării și ineficiență a metotrexatului doza de MTX se va majora până la 20-25 mg/m<sup>2</sup> pe săptămână;

în caz de lipsă a eficacității sau apariție a reacțiilor adverse timp de 3 luni – tratament combinat cu leflunomidă 0,6 mg/kg sau monoterapie cu leflunomidă în aceeași doză; în lipsa eficacității timp de 3 luni se va iniția tratament cu inhibitorii TNF-alfa sau inhibitor IL6 (tocilizumab).

Tratament biologic - la indicații speciale și cu respectarea strictă a cerințelor includerii în tratament biologic: Tocilizumab 8 mg/kg intravenos în combinație cu MTX.

3. Forma în asociere cu entezite: se recomandă sulfasalazina (în special la băieți după vârsta de 6 ani) în asociere cu AINS.

4. Forma în asociere cu psoriazis: nu sunt date bazate pe studii randomizate referitoare la tratamentul acestei forme de AJI, dar se recomandă tratamentul în corespundere cu forma de artrită (oligoartrita, poliartrita, în asociere cu entezite).

### Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

#### Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene utilizate în AIJ

Medicament	Doza/zi mg/kg	Număr doze/zi	Doza/zi mg/kg
Ibuprofen	10	3-4	30-50
Naproxen	5-10	2	10-20
			2-3
Diclofenac	1	2-3	(max. 150 mg/zi)
Tolmetin (la copii > 2 ani)	5-7	3-4	15-30 (600-1800 mg/zi)
	<15 kg : 5 mg/zi	1	5 mg/zi
	16-25 kg: 10 mg/zi	1	10 mg/zi
Piroxicam	26-45 kg: 15 mg/zi	1	15 mg/zi
	>46 kg: 20 mg/zi	1	20 mg/zi
	>10- < 25 kg: 50 mg	2	100 mg/zi
Celecoxib (la copii > 2 ani)	de 2x/zi >25 kg: 100 mg de 2x/zi	2	200 mg/zi

**Corticosteroidii** ocupă încă un loc important în tratamentul AJI, deși introducerea medicamentelor remisive (*disease-modifying anti-rheumatic drugs: DMARD*) și în special a metotrexatului (MTX), iar mai recent a agenților biologici a redus dramatic „dependența” de corticosteroidi. Este preferată administrarea locală în special în oligoartrite (triamcinolon hexacetonid: 1 mg/kg/doză intraarticular în cazul articulațiilor mari, fără a depăși 40 mg; 0,5 mg/kg pentru articulațiile mai mici; 2-4 mg/articulație pentru articulațiile interfalangiene, cu anestezie generală la copii de vârstă mică) (35), în timp ce administrarea sistemică pe calea IV (pulsterapia cu metilprednisolon 30 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv) sau *per os* (prednison, prednisolon) este rezervată pentru inducerea remisiunii în formele severe de artrită sistemică și în uveite.

#### Tratamentul remisiv clasic (DMARD'S)

**Metotrexatul (MTX)** este medicamentul remisiv de primă alegere, fiind foarte eficient în majoritatea subtipurilor AIJ. Dozele uzuale: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/săptămână (până la 0,6 mg/kg/săptămână), fără a depăși 20 mg/săptămână. În caz de intoleranță sau de ineficiență după administrarea orală, se poate recurge la administrarea subcutanată sau intramusculară. Alte efecte adverse posibile includ pneumonia interstițială, ulcerările orale, diareea, ciroza hepatică, dermatita, alopecia și fotosensibilitatea.

**Leflunomida** este indicată ca alternativă la MTX atunci când acesta este ineficient sau rău tolerat, înainte de a se recurge la tratamentul biologic. Doză de încărcare: sub 20 kg, 100 mg timp de 1 zi, apoi 10 mg la 2 zile (discontinuu); între

20-40 kg, 100 mg timp de 2 zile, apoi 10 mg/zi; peste 40 kg, 100 mg timp de 3 zile, apoi 10-20 mg/zi.

**Sulfasalazina (SSZ)** este foarte eficientă în Artrita Asociată Entezitei (AAE) și mult mai puțin în celelalte forme. Sulfasalazina se asociază la tratamentul cu AINS atunci când acesta nu este eficient, dar fără a-l întrerupe. Posologia prevede startul cu doze mici, de 10 (25) mg/kg/zi, crescând la nevoie, treptat, până la 50 mg/kg/zi, dar fără a depăși 2 g/zi, repartizată în 2-3 administrări zilnice, după mese, cu un supliment de lichide de 200 ml la fiecare. Efectele adverse apar la 11-31% dintre bolnavi: greață, disconfort abdominal, diaree, ulcerării bucale, exantem, creșterea transaminazelor, febră și supresie medulară, impunând monitorizarea periodică a hemogramei, transaminazelor și a examenului de urină.

**Ciclosporina** este indicată în unele cazuri refractare de artrită asociată entezitei, artrită sistemică și uveită. Efecte adverse (rare la dozele utilizate în AIJ): hipertricoza, hipertensiunea, nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă și hipertrofia gingivală. Doza inițială pentru administrarea orală este de 2,5-3 mg/kg/zi în 1-2 prize. După 4-8 săptămâni, doza poate fi crescută cu câte 0,5-1 mg/kg/zi pe paliere de 1-2 luni până la atingerea dozei maxime de 5 mg/kg/zi. După 3 luni de la stabilizarea bolii, se trece la reducerea treptată a dozelor cu câte 0,5 mg/kg/zi la intervale de 1-2 luni până la cea mai mică doză care menține rezultatele favorabile obținute.

**Agente biologice.** Dintre medicamentele biologice, cele mai cunoscute în pediatrie sunt blocanții factorului de necroză tumorală alfa.

#### Medicamente biologice pentru tratamentul AJI

Denumire	Mecanism de acțiune	Indicații	Doze
Etanercept (Enbrel)	Moleculă de fuziune a doi receptori TNF p75 umani solubili care se leagă de TNFa	AJI cu evoluție poliart. rezistentă la MTX după vârsta de 2 ani	0,4 mg/kg s.c. de 2 ori/săpt. (max. 25 mg/doză)
Adalimumab (Humira)	IgG1 umani recombinanți care se leagă de TNFa, prevenind legarea de TNFR	idem, după v. de 4 ani	24 mg/m <sup>2</sup> s.c. la 2 săpt. (max.40 mg), sau copii 15-30 kg: 20 mg; copii > 30 kg: 40 mg s.c. la 2 săptămâni
Tocilizumab (RoActemra)	Blocant al IL-6	Artrita sistemică, după vârsta de 2 ani	12 mg/kg/doza la pacienții cu greutatea sub 30 kg; 8 mg/kg/doză peste 30 kg greutate corporală în perf. i.v. la interval de 2 săptămâni

Abatacept (Orencia)	Blocant al costimulării	AJI cu evoluție poliarticulară, după vârsta de 6 ani	10 mg/kg în perf. i.v. la interval de 1 lună
------------------------	-------------------------	--	--

**Criterii de includere a pacienților cu artrita idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF a (Etanercept, Adalimumab), anti-IL-6 (Tocilizumab) și inhibitori ai costimulării (Abatacept):**

#### 1. Vârsta

- 1.1. pacienți cu vârsta între 2-17 ani - Etanercept
- 1.2. pacienți cu vârsta între 2-17 ani - Tocilizumab
- 1.3. pacienți cu vârsta între 4-17ani - Adalimumab
- 1.4. pacienți cu vârsta între 6-17ani - Abatacept

#### 2. Forme active de boală

**Etanercept în doză de 0,4 mg/kg, administrat subcutanat de două ori pe săptămână la interval de 3 zile**, potrivit schemei terapeutice, sub supravegherea medicului curant și va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiția ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Dacă la 6 luni de la inițiere nu se înregistrează ameliorarea conform ACR 30 - Pedi, bolnavul va fi declarat *non-responder*, iar tratamentul va fi întrerupt.

**Adalimumab**, în doză de 24 mg/mp (suprafața corporală) sau 40 mg pentru cei cu vârsta peste 13 ani, se administrează subcutanat, la interval de două săptămâni. Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului, în cazul pacienților care nu răspund la tratament în acest interval de timp, va fi reevaluată.

**Tocilizumab** în doza de 8 mg/kg la pacienții de peste 30 kg și de 12 mg/kg la pacienții de până la 30 kg în perfuzie i.v. cu durata de 1 oră la interval de 2 săptămâni.

**Abatacept** în doza de 10 mg/kg i.v. în perfuzie de 30 de minute la interval de 1 lună la copiii cu greutatea mai mică de 75 de kilograme, fără a depăși doza de 750 mg; bolnavii cu greutatea de 75 de kg sau > ar trebui să primească doza adultului (750-1000 mg).

#### Tratamentul complicațiilor cu risc vital

**Tratamentul uveitelor** este stabilit de echipa formată din medicul oftalmolog și pediaterul reumatolog. Treapta a I-a (tratament local): corticoterapie și medicamente cicloplegice (midriatice) pentru uveite anterioare ușoare, necomplicate, cu grad de recurență redus (< 1 recurență/an). Precauțiuni: reactivarea unei keratite herpetice. Contraindicații: infecții virale, fungice, hipersensibilitate. Efecte adverse: glaucom, cataractă posterioară subcapsulară. În AJI cataracta apare între 50% și 71% din cazuri. Treapta a II-a: antiinflamatoare nesteroidiene sau corticoterapie sistemică indicate în absența

rezultatelor după corticoterapia locală (persistența infiltratului inflamator). Treapta a III-a: medicamente imunomodulatoare: ciclosporina, azatioprina, metrotexatul, tacrolimus, anti-TNFa. Indicații: uveitele corticorezistente și uveitele corticodependente. Tratamentul chirurgical al uveitelor este indicat în prezența complicațiilor apărute în formele severe sau cronice.

**Tratamentul sindromului de activare macrofagică (MAS: Macrophage Activation Syndrome).** MAS este un complex de manifestări clinice și de laborator caracterizat printr-o proliferare excesivă non-malignă a macrofagelor diferențiate, hemofagocitoză și activare a citokinelor proinflamatorii:

- Pulsterapia cu metilprednison (30 mg/kg/24 h) reprezintă tratamentul initial de elecție.
- În caz de eșec: Ciclosporină A (3-7 mg/kg/24 h) intravenos sau *per os*.
- Pulsterapia cu imunoglobuline i.v., benefică în unele cazuri refractare la doze mari de corticosteroizi și produse de sânge în scop de substituție ie.
- Alte tratamente: ciclofosamidă, etoposid, dexametazona, plasmafereză, tratamentul tulburărilor electrolitice și de coagulare asociate.

Evoluție și prognostic. MAS este marcat de o mortalitate ridicată. Cea mai frecventă cauză de deces la bolnavii cu AJI care dezvoltă MAS a fost coagularea diseminată intravasculară (CDI) cu insuficiență multiorganică rapid progresivă.

#### Tratamentul nonfarmacologic al AJI

##### Tratamentul de reabilitare

- Reabilitarea reprezintă cheia succesului în cazul artritei persistente: se va utiliza terapia intensivă cu remedii fizice, terapia ocupațională, crioterapia.
- Terapia fizică și ocupațională trebuie inițiată precoce prin proceduri fizice în toate formele de boală, împreună cu cea medicamentoasă și/sau alte modalități terapeutice.
- Elaborarea programului de gimnastică curativă la domiciliu, protecția articulară habituală, coordonarea tratamentului ocupațional cu programul școlar.

Reabilitarea psihologică pentru pacienți și pentru părinți, pedagogi; acordarea asistenței educaționale părinților, suport psihosocial. Se recomandă tehnici cognitiv-comportamentale care reduc intensitatea durerii, redau încredere în sine, sporesc speranța vindecării.

##### Indicii de prognostic nefavorabil în AJI.

- Boala activă în ultimele 6 luni.

- Debut și evoluție poliarticulară.
- Oligoartrita extensivă.
- Sexul feminin.
- Factor reumatoid pozitiv.
- ANA pozitiv.
- Redoare matinală prelungită și persistentă.
- Tenosinoviită.
- Noduli reumatoizi.
- Afectarea articulațiilor mici ale pumnului și tălpii.
- Apariția rapidă a eroziunilor osoase.
- Afectarea articulațiilor coxofemorale.
- VSH majorat persistent.
- Limfadenopatie generalizată persistentă.

#### **Complicațiile tipice ale AJI:**

- Sindrom de activare a macrofagilor.
- Amiloidoză.
- Osteoporoză.
- Retard fizic.
- Scolioză.
- Probleme psihosociale, depresie, anxietate.
- Dizabilitate.
- Contracturi articulare.
- Micșorarea acuității vizuale, cecitate.
- Colaps vertebral.
- Nanism.
- Pubertate întârziată.
- Infecții intercurente frecvente.
- Toxicitate la agenți terapeutici.
- Pericardita cu risc de tamponadă.

## **DERMATOMIOZITA JUVENILĂ**

**Dermatomiozita juvenilă**, cea mai frecventă miozită inflamatorie în copilărie, este vasculopatie sistemică cu manifestări cutanate caracteristice și miozită cu zone focale. Prezentarea DMJ este deosebită prin modificările tegumentare și musculare. DMJ se deosebește de DM adultului prin vasculopatie sistemică neasociată cu malignitate, poate fi în cadrul altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv și după câțiva ani se poate induce o remisiune prelungită. Dermatomiozita juvenilă este o afecțiune sistemică caracterizată prin inflamația nonsupurativă acută sau cronică a mușchilor striati și a tegumentului.

**Informația epidemiologică:** boala este rară, incidența estimată este de 0,5-8,4/milion, incidența anuală a dermatomiozitei juvenile este de 0,4 la 100 000 copii, cu o rată mai mare a incidenței la copiii afro-americani - 2,1 la 100 000. Vârsta la debut: 5-14 ani; media vârstei - 6 ani. La copii predomină DM (DM:PM - 20:1), raportul de sex F/B=1,4-2,7:1.

În conformitate cu datele National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, incidența anuală a DMJ este 3,2 la 1 mln copii până la 17 ani.

#### **Clasificarea miopatiilor inflamatorii idiopatice**

Miopatiile inflamatorii idiopatice includ polimiozita, dermatomiozita, dermatomiozita juvenilă, miozita asociată cu neoplazii, miozita asociată cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv, miozita cu incluziuni.

#### **Clasificarea miopatiilor inflamatorii idiopatice**

Tip I – polimiozita idiopatică primară

Tip II – dermatomiozita idiopatică primară

Tip III - dermato- sau polimiozita asociată cu malignități

Tip IV – dermatomiozita sau polimiozita juvenilă

Tip V - poli- sau dermatomiozita asociată cu alte boli ale țesutului conjunctiv

Tip VI - miozita cu incluziuni

Tip VII – miozita eozinofilică, miozita localizată nodulară, alte miozite.

#### **Clasificarea miopatiilor inflamatorii idiopatice la copii. (L. Rider, F. Miller, 1997)**

1. Dermatomiozita juvenilă

2. Polimiozita juvenilă

3. Miozita în sindroamele încrucișate

4. Miozita mușchilor orbiculari și ochilor

5. Miozita în asociere cu neoplazii

6. Miozita în focar sau nodulară

7. Miozita proliferativă

8. Miozita cu incluziuni

9. Dermatomiozita fără miozită

10. Miozita eozinofilică

11. Miozita granulomatoasă

În funcție de prezentarea clinică, sunt recunoscute câteva variante evolutive ale DMJ:

1. DMJ clasică;

2. DMJ fără miozită;

3. DMJ cu vasculopatie;

4. DMJ în cadrul altor maladii difuze ale țesutului conjunctiv;

5. Polimiozita.

- DMJ clasică – eritem caracteristic, ulcerații tegumentare, rash heliotrop, papule Gottron, keratodermie, slăbiciune musculară, dureri musculare, contracturi articulare, disfonie, dureri abdominale, dismotilitate gastrointestinală, mai târziu – calcinoză (apare la 1-2 ani de la debutul maladiei);

- DMJ fără miozită – sunt manifestări preponderent din partea tegumentelor;

- DMJ cu vasculopatie – varianta cea mai severă; sunt semnele vasculitei cu afectarea vaselor mici, manifestări tegumentare severe, manifestări din partea sistemului nervos

central – halucinații, convulsii, tromboza vaselor tractului intestinal care se poate complica cu perforare intestinală, vasculopatie pulmonară (pneumotorax spontan), semne de pericol;

- DMJ în asociere cu maladii reumatismale – LES, sclerodermia, artrita juvenilă;
- Polimiozita – mai rară în perioada copilăriei; necesită efectuarea diagnosticului diferențiat cu alte miopatii, deseori urmează după o infecție virală, are evoluție cronică și este rezistentă la tratament.

#### **Cauzele și factorii de risc în DMJ:**

• Dermatomiozita este o boală mediată imun, factori trigger se consideră cei virali sau autoimuni la un pacient cu susceptibilitate genetică. S-a demonstrat asocierea dermatomiozitei cu majorarea expresiei alelelor sistemului de histocompatibilitate - HLA-DQAI\*0501, DR-B8, DR 3.

• Dermatomiozita juvenilă poate fi asociată cu alte maladii ale țesutului conjunctiv – sclerodermia, lupus eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sindrom Sjogren; mai rar cu artrita juvenilă idiopatică, poliarteriita nodoasă.

• **Istoricul bolii** – Debut subacut, timp de 3-6 luni, fără o cauză determinată cu semne generale (stare febrilă cu dureri musculare, slăbiciune musculară progresivă).

• **Acuzele** - În 92% sunt acuzate dureri musculare proximale cu indurație musculară, 43-50% - mialgii, 25-28% - disfagie (dificultate de înghițire, regurgitație nazală, aspirație pulmonară), 23% - artralgi, oboseală, redoare matinală, anorexie, disfonie, fenomen Raynaud.

• De menționat că fetele sunt mai frecvent afectate în comparație cu băieții.

#### **Regulile examenului fizic în DMJ**

##### **✓ Determinarea stării generale:**

• febră sau subfebrilitate periodică, cu valorile în medie sub 39°C.

##### **✓ Evidențierea semnelor clinice cutanate ale DMJ:**

• Rash (eritem) heliotrop (colorație violacee palpebrală și sau periorbitală cu edeme periorbitale și palpebrale);

- Edeme faciale;
- Papule Gottron (leziuni violacee eritematoase descuamative pe fața dorsală a mâinilor în regiunea articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene);
- Leziune eritemodescuamativă la nivelul genunchilor, maleolelor, feței, gâtului în zonele expuse la soare;
- Alopecie;
- Teleangiectazie.

##### **✓ Evidențierea semnelor de afectare musculară în DMJ:**

• Slăbiciunea musculară simetrică cu interesarea musculaturii proximale a membrilor și flexorilor gâtului (copilul cu greu urcă scările, cu greu ridică brațele, dificultăți la pieptănat);

- Mialgii spontane sau provocate de presiunea exercitată la palpație;
- Senzație de edem și indurație musculară;
- Disfagia reflectă afectarea mușchilor faringieni;
- Disfonia;
- Refluare nazală cu risc de aspirație.

##### **✓ Evidențierea simptomelor de afectare articulară:**

• Artrita în evoluție cu dezvoltarea degetelor în formă de bambus, datorată pierderii elasticității cutanate.

##### **✓ Evidențierea semnelor de afectare a organelor interne în DMJ:**

• Cord – aritmie supraventriculară, cardiomiopatie dilatativă, insuficiență cardiacă congestivă;

- Pulmoni – insuficiență respiratorie restrictivă;
- Gastrointestinal – dureri abdominale și diaree (hemoragii oculte), hepatosplenomegalie;

• Afectarea sistemului nervos central – convulsii, depresie;

- Afectarea oculară – retinită, irită;
- Afectare renală.

##### **Teste pentru determinarea activității bolii și supravegherea evoluției bolii:**

• Hemoleucograma, VSH, PCR (proteina C reactivă), fibrinogenul;

- Analiza generală a urinei.

##### **Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și efectuarea diagnosticului diferențial:**

• Factorul reumatoid;

• Biochimia serică (ALAT, ASAT, bilirubina totală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, proteina totală, creatinkinaza, aldolaza);

• Anticorpii antinucleari (AAN) – pozitiv în 50-80% cazuri;

- Anticorpi specifici miopatiilor inflamatorii – MSA;
- Anticorpi anti-Jo-1 (sunt detectați foarte rar și numai în afectare pulmonară);

• Anticorpi anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ – sunt anticorpi care se determină în DM cu debut subacut și răspuns moderat la tratament;

- Anticorpi anti-SRP – la pacienți cu DM cu debut acut, sever, fără rash, răspuns insuficient la tratament;
- Anticorpi anti-Mi-2 – asociați cu DM clasică cu debut relativ acut;

- Examinarea radiologică a articulațiilor afectate;
- Ultrasonografia organelor interne;
- ECG;
- Radiografia pulmonilor;
- Ecocardiografia;
- Rezonanța magnetică nucleară musculară (la necesitate);
- Electromiografia;
- Biopsia musculară;
- Spirografia.

**Gradele de severitate ale bolii****Gradul III (activitate înaltă)**

- dermatită exprimată
- stază vasculară cu eritem palmar, plantar
- edem difuz al pielii, țesutului adipos subcutanat
- prezența sindromului articular
- slăbiciune musculară pronunțată, până la imobilizare, cu sindrom algic pronunțat și edem al mușchilor
  - nivel înalt crescut al enzimelor degradării musculare
  - manifestări de afectare viscerală: cardită, poliserozită, afectare pulmonară

- febră, subfebrilitate
- criza miopatică: cea mai gravă formă de afectare a mușchilor striati și netezi cu panmiozită necrotică: paralizie miogenă bulbară, paralizie respiratorie miogenă, insuficiență respiratorie restrictivă, poate surveni decesul.

**Gradul II (activitate moderată)**

- temperatură normală, subfebrilitate
- afectare tegumentară, musculară moderată
- nivel moderat crescut al enzimelor de degradare musculară, nivelul CK, ALAT uneori rămâne în limitele normale
- afectare viscerală ușoară

**Gradul I (activitate minimală)**

- temperatura normală
- rash heliotrop ușor exprimat
- slăbiciune musculară ușoară, apărută în urma efortului fizic, contracturi articulare patologice
- modificări ale timbrului vocii
- miocardită în focar
- indicii de laborator în limitele normale

**Criteriile preliminare de diagnostic pentru DMJ (după Bohan și Peter)**

Criteriu	Descriere
Scăderea forței musculare	Slăbiciune musculară proximală simetrică cu interesarea musculaturii proximale a membrilor și flexorilor gâtului cu sau fără disfagie, progresie în săptămâni sau luni
Biopsia musculară	Infiltrat inflamator, perivascular, necroze, miofibrilare
Enzime serice	Creșterea enzimelor musculo-scheletice – ALAT, ASAT, CK, aldolaza
Electromiografia	Potențiale polifazice scurte, amplitudine mică, fibrilație, unde ascuțite pozitive, activitate inserțională, descărcări de complexe înalte, bizare, repetitive
Semne cutanate	Rash (eritem) heliotrop (colorație violacee palpebrală și periorbitală cu edeme periorbitale și palpebrale); edeme faciale; papule Gottron (leziuni violacee eritematoase descuamative pe fața dorsală a mâinilor în regiunea articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene); leziune eritemodescuamativă la nivelul genunchilor, maleolelor, feței, gâtului în zonele expuse la soare; alopecie; teleangiectazie.

**Interpretarea**

	DM	PM
Diagnostic cert	3 sau 4 criterii + rash	4 criterii
Diagnostic probabil	2 criterii + rash	3 criterii
Diagnostic posibil	1 criteriu + rash	3 criterii



## Diagnostic diferențial al miopatiilor inflamatorii

Afecțiunea	Simptome comune	Deosebiri	Investigații suplimentare
<b>PM</b>	Slăbiciune musculară, disfagie	Se întâlnește de 17 ori mai rar decât DMJ. Lipsesc modificările cutanate. Caracteristică slăbiciune a musculaturii proximale, distale a membrilor. Are o evoluție cronică, greu cedează la GCS. PM în primul an de viață poate fi rezultatul infecției intrauterine.	Biopsie musculară
<b>Miozita infecțioasă provocată de infecții virale, bacteriene etc</b>	Slăbiciune musculară, tabloul clinic din toxoplasmoză - similitudini cu DMJ	Miozita virală provocată de virusul gripal A, B, coxsackie B, cu o durată de 3-5 zile, însoțite de mialgii severe, febră, semne catarale. Restabilirea forței musculare are loc fără imunosupresive. Polimiozita stafilococică, caracterizată prin numeroase abcese în mușchi, este însoțită de temperatură și reacție locală. Trichineloză este însoțită de febră, diaree, dureri abdominale, eozinofilie, edeme periorbitale, edemul mușchilor, mai frecvent al feței, gâtului, pieptului	Reacții imunoserologice
<b>Miopatii neuromusculare (miodistrofia Duchenne, miastenia gravis, miotonia etc.)</b>	Slăbiciune musculară	Lipsa modificărilor tegumentare. Miodistrofia Duchenne se deosebește prin progresarea lentă a slăbiciunilor musculaturii proximale, caracter genetic. Miastenia gravis - caracteristică implicarea musculaturii oculare (ptoză, diplopie) și a musculaturii deglutiției. Cedează la administrarea colinergicilor	Analiza genetică, proba cu prozerină
<b>Miozita din cadrul MDȚC</b>	Slăbiciune musculară, creșterea nivelului fermeților serici de degradare musculară	Simptomele MDȚC. La DMJ poate fi „fluturile” din LES, dar în acest caz eritemul nu are contur clar și nu proeminează, Edemul periorbital și papulele Gottron sunt patologice pentru DMJ	Investigații imunoserologice, anti-ADN, Sm, RNP, Scl 70
<b>Osificarea heterotopică ectopică - miozita osificantă (boala Munchmeyer)</b>	Calcificarea mușchilor	Boală genetică rară, autozomal-dominantă, care se manifestă prin fibrozarea și calcificarea mușchilor osoși ce duce la imobilizare și invalidizare precoce. Procesul începe cu mușchii gâtului, spatelui, ulterior cu cei ai membrilor	
<b>Dermatomiozita secundară din cadrul patologiei oncologice</b>	Slăbiciune musculară, modificări tegumentare specifice, nespecifice pentru DMJ	Slăbiciunea musculară asimetrică. Manifestările tegumentare pot lipsi	CT, RMN a organelor interne toracice, abdominale, creierului

<b>Endocrinopatiile (hipo-, hipertireoza, hipo-, hiperparatireoza, diabetul zaharat, miopatia steroidiană, boala Addison, acromegalia)</b>	Slăbiciuni musculare	Lipsa modificărilor tipice tegumentare pentru DMJ. Simptomele patologiilor endocrinologice	Teste de laborator utilizate în endocrinologie
<b>Miopatiile metabolice (bolile de stocaj, miopatiile mitocondriale)</b>	Slăbiciuni musculare	Lipsa modificărilor tipice tegumentare pentru DMJ. Simptomele patologiilor genetice de stocaj	Diagnosticul genetic, nivelul lactatului etc.
<b>Miopatiile toxice, medicamentose</b>	Slăbiciuni musculare	Lipsa modificărilor tipice tegumentare pentru DMJ	Anamneză detaliată (administrarea preparatelor)

În dependență de prezentarea clinică este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele:

Situație clinică	Exemple
<b>Situație clinică asociată cu rash</b>	
Alte miopatii inflamatorii idiopatice	Miozita focală, miozita eozinofilică, miozita în sarcoidoză
Maladii difuze ale țesutului conjunctiv	LES, boala mixtă a țesutului conjunctiv, sclerodermia
Miozita în cadrul infecțiilor	Stafilococ, toxoplasmoza, influența, coxsakie
<b>Situație clinică fără rash</b>	
Maladii neuromusculare	
Distrofii musculare	
Maladii metabolice	Citopatii mitocondriale
Endocrinopatii	Boli ale glandei tiroide și paratiroide
Miastenia gravis	
Paralizia periodică	
Miotonia congenitală	

### Principiile de tratament DMJ

- Regim (menajant cu evitarea eforturilor fizice excesive, în special în prezența afectării cardiace);
- Dieta: regim dietetic menajant sau/și excluderea condimentelor. În disfagie dieta echilibrată cu alimente moi sau alimentația prin sonda nazogastrică. Alimentația parenterală poate fi necesară în DMJ cu vasculită gastrointestinală extensivă. În afectarea renală – hidratare adecvată.
- Tratamentul medicamentos:
  - Preparate AINS;
  - Glucocorticosteroizi pentru administrare sistemică;
  - Tratament remisiv;

- Tratamentul afectărilor tegumentare și oculare (coordonat cu dermatologul și oftalmologul);
- Preparate dezagregante;
- Tratament de reabilitare.

### Tratamentul medicamentos al DMJ cu preparate AINS

Sunt indicate pentru combaterea artralgiilor și semnelor de artrită.

#### Obligatoriu:

**Naproxen** (15 mg/kg/zi), de 2 ori, **sau**  
**Ibuprofen** (40 mg/kg/zi), de 3 ori, **sau**  
**Diclofenac** (2-3 mg/kg/zi), de 2 ori, **sau**

**Meloxicam** (pacienți mai mari de 15 ani) 0,15–0,2 mg/kg/24ore, 1–2 prize, **sau**

**Piroxicam** (pacienți mai mari de 12 ani) 0,3–0,6 mg/kg/24ore, 1–2 prize.

**Notă:** Este necesară monitorizarea continuă a reacțiilor adverse la tratament cu AINS - grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pacienții cu tratament îndelungat cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu necesită monitorizarea hemoleucogramei, creatininei, ureei și transaminazelor.

### **Tratamentul medicamentos al DMJ cu glucocorticosteroizi**

**Glucocorticosteroizii** se administrează sistemic tuturor pacienților cu DMJ.

- Prednisolon 1-2 mg/kg/zi în funcție de gradul exprimării procesului inflamator, atingerilor sistemice și răspuns la tratament timp de o lună, după care se pot reduce treptat dozele în 2-3 luni până la doza de susținere care va fi menținută minimum 2 ani cu monitorizarea riscurilor corticoterapiei.

- Metilprednisolon 15-30 mg/kg în puls-terapie - în gradul înalt al exprimării procesului inflamator, în prezența atingerilor sistemice, în vasculita severă, în disfagie, insuficiență respiratorie, miocardită și răspuns modest la tratament anterior. Puls-terapia poate fi precedată de plasmafereză (3-5 ședințe zilnice sau peste o zi). După 6 ore de plasmofereză – intravenos metilprednisolon 10-15 mg/kg.

- Răspunsul la glucocorticosteroizi poate fi lent în 8-12 săptămâni.

### **Tratamentul medicamentos al DMJ de fond (remisiv – DMARD)**

- La pacienții cu indici de severitate înaltă, alți factori de risc (autoanticorpi miozitici specifici sau asociați pozitivi) pot fi folosite medicamente de linia a doua, DMARD.

- **Metotrexat** 10-15-20 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, oral sau intramuscular în asociere cu acid folic (5 mg/săptămână sau 1 mg zilnic – în afara zilelor de administrare de metotrexat).

- **Ciclofosfamida** –10-15 mg/kg/lună timp de 12 luni, apoi 1 dată la 3 luni, apoi 1 dată la 6 luni. Durata tratamentului 2-3 ani. Ciclofosfamida este preparatul de elecție în afectare pulmonară.

- **Ciclosporina A** – 2-5 mg/kg/zi – în cazurile refractare de DMJ. Durata tratamentului – 2-3 ani.

- Pentru monitorizarea posibilelor reacții adverse se va examina hemoleucograma (monitorizată de 2 ori pe lună) și transaminazele (monitorizate o dată pe lună);

- În cazul rezistenței la tratament sau evoluție atipică a bolii, se va efectua reevaluarea pacientului în vederea prezenței altor maladii.

- La inițierea tratamentului se indică teste hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, proteinele serice, serologia pentru virusurile hepatice B și C);

- La pacienții cu teste hepatice anormale, infecție cronică cu VHB sau VHC se va întrerupe administrarea MTX.

#### **La recomandări speciale:**

#### **Tratamentul de reabilitare:**

- Reprezintă componentă importantă în tratamentul complex al pacientului cu DMJ: se va utiliza terapia cu remedii fizioterapice și terapia ocupațională.

Se va elabora un program de gimnastică curativă la domiciliu, protecția musculară și articulară habituală.

#### **Evoluția DMJ după Spenser ș.a. (SUA, 1984)**

1. Monociclică (lipsa recidivelor timp de 2-3 ani)

2. Policiclică (cu recidive)

3. Cronică prelungită (cu activitate prelungită înaltă)

4. Ulcerativă (cu vasculită severă)

#### **Complicațiile DMJ**

- Calcinozele
- Lipodistrofia
- Acanthosis nigricans
- Sterilitatea
- Osteoporoza
- Cardiomiopatia dilatativă
- Fibroza pulmonară
- Pneumonia de aspirație
- Infarctizările intestinale
- Depresia și oscilațiile dispoziției
- Hemoragii intestinale și perforări
- Inflamarea calcinozelor.

#### **Complicațiile cele mai frecvente în urma tratamentului DMJ**

Afectarea tractului gastrointestinal: sindromul dispeptic, gastrită, duodenită, boala ulceroasă, colită pseudomembranoasă;

- Afectarea toxică hepatică (hepatita), pancreasului (pancreatita), hematologică, a rinichilor;

- Acutizarea infecțiilor recurente (în cadrul tratamentului de fond – DMARD);

- Reacții alergice;
- Osteoporoza secundară.

## **VASCULITELE SISTEMICE (FORMELE JUVENILE)**

**Vasculitele sistemice** – grup de maladii la baza cărora stă inflamația primară sau secundară a vaselor cu ischemie și necroză de țesut.

**Definiția.** Inflamația peretelui vascular, cu sau fără lezarea integrității acestuia, la nivelul mai multor organe și sisteme.

După calibrul vaselor afectate deosebim vasculite sistemice primare și secundare.

Vasculitele sistemice primare se caracterizează prin afectarea primară vasculară cu implicarea secundară a organelor și sistemelor. Vasculitele sistemice secundare sunt unul din sindroamele clinice în cadrul maladiilor infecțioase, reumatice, oncologice ș.a.

**Vasculitele** reprezintă un grup de boli caracterizate prin afectare vasculară care constau în infiltrate inflamatorii și necroza pereților vasculari cu alterarea consecutivă a fluxului circulator. Consecințele vasculare ale inflamației și necrozei conduc la apariția *distrugerii peretelui vascular* (perforație și hemoragie în țesuturile învecinate) și a *leziunilor endoteliale* (tromboză și ischemie/infarctizare a țesuturilor dependente).

**Purpura Henoch-Schonlein** este o vasculită sistemică a vaselor de calibr mic cu depozite imune de Ig A în piele, intestine și rinichi.

**Poliarterita nodoasă** este o vasculită necrozantă multi-sistemică, care afectează arterele

medii și mici din piele, rinichi, nervii periferici, mușchi și tubul digestiv.

**Boala Kawasaki** este o vasculită idiopatică, care afectează arterele medii și mici, asociată cu sindrom ganglionar și mucocutanat cu afectarea frecventă a arterelor coronariene.

**Arterita Takayasu** este o inflamație granulomatoasă a aortei și ramurilor sale care conduce la ischemie vasculară.

**Boala Behcet** este o vasculită multisistemică, caracterizată prin ulcerări orale și genitale

recurente, dureroase, asociate cu uveită, cu modificări inflamatorii cutanate, articulare, neurologice, vasculare și gastrointestinale.

**Granulomatoza Wegener** - inflamație granulomatoasă a tractului respirator și vasculită

necrozantă a vaselor mici și medii cu glomerulonefrită necrozantă frecventă.

**Sindromul Churg-Strauss** - inflamație granulomatoasă cu multe eozinofile a tractului

respirator, vasculită necrozantă a vaselor mici și medii, asociată cu astm și eozinofilie.

**Poliangiita microscopică** – vasculită necrozantă, cu depozite imune puține sau absente, a

vaselor mici cu glomerulonefrită necrozantă foarte frecventă și capilarită pulmonară.

**Clasificarea modificată a vasculitelor la copii (Ozen S., et al., 2006)**

I. Vasculitele cu afectarea vaselor mari: arteriita Takayasu.

II. Vasculitele cu afectarea vaselor medii: poliarteriita nodoasă la copii, poliarteriita tegumentară, boala Kawasaki.

III. Vasculitele cu afectarea vaselor mici

A. Granulomatoase: granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss

B. Nongranulomatoase: poliangiita microscopică, purpura Henoch-Schonlein, vasculita leucoclastică tegumentară izolată, vasculita hipocomplementemică urticariană.

IV. Alte vasculite: Boala Behcet, vasculite secundare infecțioase (inclusiv hepatita B), vasculitele în cadrul maladiilor reumatice, vasculitele izolate ale SNC, sindrom Cogan, neclasificabile.

**Clasificarea vasculitelor primare sistemice (International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides, 2012)**

**Vasculitele vaselor mari (aorta și ramurile sale):**

1. Arterita temporală cu celule gigante
2. Arterita Takayasu

**Vasculitele primare ale vaselor medii:**

1. Poliarterita nodoasă (PAN)
2. Boala Kawasaki

**Vasculitele primare ale vaselor mici:**

– *Vasculitele ANCA asociate:*

1. Granulomatoza Wegener (GW)
2. Sindromul Churg-Strauss (CCS)
3. Poliangiita microscopică

– *Vasculite mediate de complexe imune*

1. Boala anti-membrană bazală glomerulară
2. Vasculita crioglobulinemică esențială
3. Purpura Henoch-Schonlein- IgA mediată
4. Vasculita hipocomplementemică (vasculita anti c1q)

**Vasculitele cu afectarea vaselor de diferit calibr:**

1. Boala Behcet
2. Sindromul Cogan

**Vasculita unui singur organ:**

1. Angiita leucocitoclastică cutanată
2. Arterita cutanată
3. Vasculita primară a SNC
4. Aortita izolată
5. Altele

**Vasculitele asociate altor boli sistemice:**

1. Vasculita lupică
2. Vasculita reumatoidă
3. Vasculita din cadrul sarcoidozei
4. Altele

**Vasculite asociate unei etiologii probabile:**

1. Hepatita virală C asociată vasculitei crioglobulinemice

2. Hepatita virală B asociată vasculitelor
3. Aortita sifilitică
4. Vasculitele medicamentoase ANCA asociate
5. Vasculitele din cadrul malignităților
6. Altele

#### Clasificarea vasculitelor la copil\*

(\* După Dedeoglu F, Sundel RP, modificat după Hunder GG, Wilking AP, 2005)

##### I. Vasculite primare

###### A. Boli ale vaselor mari

- Arterita Takayasu

###### B. Boli ale vaselor (de dimensiuni) medii

- Poliarterita nodoasă
- Cutanată
- Sistemică
- Sindromul Cogan
- Boala Kawasaki

###### C. Boli ale vaselor mici

- Purpura Henoch-Schonlein
- Vasculite de hipersensibilizare
- Angeita primară a SNC

###### D. Vasculite ANCA – pozitive

- Granulomatoza Wegener

- Poliangeita microscopică
- Sindromul Churg-Strauss

##### II. Vasculite secundare

###### A. Vasculite determinate de infecții

- Hepatite virale
- Infecții cu virusurile herpetice (VEB, CMV, varicela)

###### B. Vasculite secundare bolilor de collagen

- Dermatomiozita
- Lupusul eritematos sistemic
- Artrita reumatoidă
- Vasculita urticariană hipocomplementică

###### C. Vasculite determinate de hipersensibilitatea la medicamente

###### D. Vasculite legate de malignități

###### E. Vasculite post-transplant de organe

###### F. Sindroame pseudovasculitice

- Mixom

- Endocardită

- Sindromul Sneddon

###### G. Vasculite cu o componentă genetică puternică

- Sindroame febrile periodice
- Boala Behçet

#### Clasificarea EUVAS a vasculitelor ANCA asociate (granulomatoase)

Categoria	Definiție
Localizată	Afectare a tractului respirator superior și/sau inferior fără implicare sistemică sau simptome generale
Sistemică precoce	Oricare, fără afectare de organ sau neamenințătoare de viață
Generalizată	Afectare renală sau de alt organ, creatinina serică <500 μmol/l (5,6 mg/dl)
Severă	Insuficiența renală sau de alt organ, creatinina serică >500 μmol/l (5,6 mg/dl)
Refractară	Boala progresivă care nu răspunde la glucocorticoizi și ciclofosamidă

#### Informația epidemiologică

Vasculitele reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin existența unui proces inflamator localizat la nivelul pereților vasculari. Vasculitele sunt afecțiuni relativ rar întâlnite în practica pediatrică.

Vasculitele	Registrul SUA	Registrul canadian
Boala Kawasaki	22,4	65,3
Purpura Henoch-Schonlein	49,1	16,1
Granulomatoza Wegener	1,4	2,2
Periarteriita nodoasă	3,2	1,8
Boala Behçet	-	0,9
Arteriita Takayasu	1,8	0,9
Neclasificabile	22,1	12,0

**Purpura Henoch-Schonlein (PHS)** este cea mai comună vasculită întâlnită la copil, o vasculită leukocitoclastică a vaselor mici mediată de complexe imune IgA care clasic prezintă triada: purpură palpabilă nontrombocitopenică, dureri abdominale colicative, artrită. PHS are o prevalență semnificativ mai mare la copil, dar cazurile întâlnite la adolescent și adult par să aibă o mai mare tendință pentru determinarea unor leziuni semnificative renale (Blanco și colab., 1997).

**Boala Kawasaki** este aproape integral o boală a copilăriei, cu 80-90% din cazuri ce apar înainte de vârsta de 5 ani.

**Arterita Takayasu** debutează la vârsta tânără (între 10 și 40 de ani) și afectează cu predilecție sexul feminin (80-90% din pacienți sunt femei). Ea înregistrează cea mai crescută prevalență în Asia, în Europa și SUA incidența bolii fiind estimată la 1-3 cazuri noi pe an la 1 milion de locuitori.

Incidența sindromului **Churg-Strauss** este estimată la 2,4 cazuri la un milion de locuitori, iar pentru poliangeita microscopică - la 3,6 și pentru granulomatoza Wegener - la 10 cazuri. Raritatea acestor boli, simptomatologia polimorfă, dificultatea de a diferenția manifestările bolii active de sechelele cicatriceale ireversibile, necesitatea unor proceduri investigaționale sau terapeutice specializate, decizia unui tratament agresiv, precum și posibilitatea de înrolare în trialuri clinice a pacienților cu boala refractară, recomandă existența unor centre de expertiză specializate pentru îngrijirea acestor bolnavi. Pacienții cu vasculită necesită urmărire pe termen lung, recurențele fiind oricând posibile, ca și complicațiile care impun intervenții urgente de specialitate.

#### **Factori de risc ai vasculitelor primare sistemice**

- Infecțiile intercurrente (virale, bacteriene).
- Medicamente.
- Antigeni tumorali.
- Reacții alergice.
- Susceptibilitatea genetică.

**Notă:** Toți copiii cu susceptibilitate genetică de vasculite primare sistemice (copii din familiile cu un istoric de vasculite primare sistemice, hipergamaglobulinemie, prezența ANA, alte maladii ale țesutului conjunctiv; copii cu exprimarea HLA-B5, B15, Bw, B51; anomalii ale complementului: deficiențe ale C1, C1q, C3 ș. a.) vor necesita supraveghere în depistarea precoce a semnelor clinice de vasculite primare sistemice și tratament corect și oportunități al oricărui infecții, evitarea medicamentelor, alergenilor.

**Semnele clinice comune de vasculite primare sistemice:**

**Manifestări generale** – febră prelungită, fatigabilitate, anorexie, pierdere ponderală.

**Manifestări la nivelul tegumentelor și mucoaselor:**

- Purpura Henoch-Schonlein – elemente maculopapuloase roze care se albesc la presiune, dar evoluează către purpură palpabilă cu schimbarea culorii de la roșu la brun-ruginiu, uneori leziunile pot conflua, purpura tinde să apară în valuri cu durată de 3-10 zile la intervale de la câteva zile la 3-4 luni;

- Granulomatoza Wegener - purpură palpabilă, ulcerații, vezicule;

- Poliarterita nodoasă - purpură palpabilă, edeme, livedo, infarctizări, noduli dureroși pe traiectul arterelor;

- Boala Kawasaki - modificări ale mucoasei bucofaringiene: hiperemie faringiană, cheilită, limbă zmeurie; modificări cutanate la nivelul extremităților: eritem și edem palmoplantar sau descuamație periungheală; rash polimorf neveziculos la nivelul trunchiului;

- Arterita Takayasu – eritem indurat, eritem nodos;

- Boala Behcet – ulcerații bucale dureroase, ulcerații genitale, eritem nodos, noduli acneiformi, erupții papulo-pustuloase pseudofoliculitice.

#### **Afectări osteo-articulare:**

- Purpura Henoch-Schonlein - artrite afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat, revărsatul articular este seros, nehemoragic și dispare după câteva zile fără sechele articulare;

- Granulomatoza Wegener – artralgie, mialgie, sinovită;

- Poliarterita nodoasă – mialgie, artralgie, artrită;

- Boala Kawasaki – artrită;

- Arterita Takayasu - mialgie, artrită;

- Boala Behcet – artrită.

#### **Afectări gastrointestinale:**

- Purpura Henoch-Schonlein – dureri abdominale frecvente colicative, hemoragii oculute în scaun în 50% cazuri, diaree, hemoragii gingivale, invaginație ileoileală, hepatosplenomegalie;

- Sindromul Churg-Strauss – gastroenterită eozinofilică;

- Poliarterita nodoasă - dureri abdominale, pierdere ponderală, dereglări hepatice (arterita și tromboza mezenterică);

- Boala Kawasaki – diaree, hepatită, hidrops vezicular.

**Afectarea renală** – proteinurie, hematurie, glomerulonefrită necrozantă, nefropatia IgA, insuficiență renală.

**Afectare cardiovasculară** – aritmii cardiace, pericardită, endocardită, miocardită, afectare coronariană, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă;

- Boala Kawasaki – miocardită cu tahicardie și scăderea funcției ventriculare, pericardită, dilatații anevrismale și formare de trombi, infarcte miocardice, dilatații coronariene ușoare difuze sau anevrismale, moarte subită;

- Arterita Takayasu – cardiomiopatie dilatativă, miocardită, pericardită, sufluri la nivelul carotidei, subclaviei, pulsurile

radiale diminuate sau absente, ischemia membrului afectat, hipertensiune arterială în afectarea arterei renale.

**Afectare neurologică** - convulsii, hemipareze, comă, accidente vasculare cerebrale, neuropatii

periferice sau craniene, deficiențe motorii și senzoriale, psihoză.

#### **Afectare pulmonară:**

- Granulomatoza Wegener – tuse cronică, rinoree, ulcerarea mucoasei și distrucția osoasă cu perforarea septului nazal și prăbușirea cartilajelor de susținere a nasului (nas în șă), hemoptizie și dispnee, otită medie, laringită subglotică, pleurezie;

- Sindromul Churg-Strauss – rinită, polipoză, astm, pneumonie eozinofilică cronică;

- Poliarterita nodoasă - pneumonie interstițială.

**Alte manifestări** – orhite cu hemoragii scrotale (vasculită scrotală cu durere locală și hemoragie).

#### **Manifestări oculare:**

- Granulomatoza Wegener – pseudotumori retroorbitale, proptosis.

- Poliarterita nodoasă - hemoragie retiniană până la cecitate.

- Boala Kawasaki - congestie conjunctivală bulbară bilaterală.

- Boala Behcet – uveită sau vasculită retiniană până la cecitate.

- Determinarea Scorului Birmingham pentru gradul de activitate al vasculitelor.

- Evaluarea interdisciplinară standardizată a pacienților cu vasculite ANCA-asociate (Granulomatoza Wegener).

- Determinarea semnelor de insuficiență cardiacă, renală, respiratorie.

#### **Diagnosticul diferențial al vasculitelor primare sistemice**

În funcție de prezentarea clinică, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

- Eritemul polimorf, urticaria.
- Scarlatina, sindromul șocului toxic stafilococic, rujeola.
- Maladii infecțioase (bacteriene, virale – Ebstein-Barr sau citomegalovirus).

- Maladii neoplazice – leucemia, limfoamele, neuroblastomul generalizat, histiocitoza.

- Maladii cronice inflamatorii – colita ulceroasă, sarcoidoza.

- Maladii cronice ale țesutului conjunctiv – AJI, DMJ, LES, alte vasculite, febra reumatismală acută.

- Glomerulonefrite de altă genă.

- Imunodeficiența, boala Castelman.

- Endocardite, miocardite, pericardite de altă genă.

- Afectări neurologice de altă genă (epilepsie, tumori cerebrale etc.).

- Afectări pulmonare de altă genă.

- Sarcoidoza, tuberculoza, leptospiroza.

#### **Notă:**

1. Excluderea infecțiilor virale, bacteriene prin examinarea fluidelor (metode: reacții de polimerizare în lanț sau serologice).

2. Excluderea leucemiei prin examinarea punctatului sternal (înaintea începerii tratamentului cu glucocorticosteroizi); evaluarea semnelor de inflamație sistemică: anemia, leucocitoza, trombocitoza, vigilență la semnele sindromului de activare macrofagală.

3. Diferențierea de boli interstițiale pulmonare, tuberculoza diseminată, maladia Hodgkin, sarcoidoza – examinarea radiologică a cutiei toracice.

4. Diferențierea proceselor voluminoase abdominale – examinarea ultrasonografică a organelor abdominale (în special, în prezența hepatomegaliei, splenomegaliei).

5. Diferențierea de endocardita bacteriană, miocardită, pericardită, anevrism (efectuarea ECG și ecocardiografiei).

6. Diferențierea de alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (examinarea reactanților de fază acută a inflamației, anticorpilor antinucleari).

#### **Principiile tratamentului vasculitelor primare sistemice**

- Regim menajant (cu evitarea eforturilor fizice excesive în prezența semnelor de insuficiență poliorganică).

- Repausul la pat este necesar pentru bolnavii cu cardită severă și cu insuficiență cardiacă, cu nefrită și cu insuficiență renală, cu insuficiență respiratorie, cu accident vascular cerebral și se va menține până la compensarea cardiacă, renală, respiratorie. După soluționarea procesului acut, nivelul activității fizice va depinde de starea cordului.

- Dieta cu restricții de lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de microelemente (în prezența semnelor de osteoporoză și tratament cronic cu glucocorticosteroizi), hipoalergică.

Tratamentul medicamentos are ca scop:

- Inducerea remisiunii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată și prevenirea efectelor secundare ale terapiei.

- Diminuarea semnelor de activitate a maladiei.

- Supresia inflamației în răspuns autoimun.

- Tratamentul insuficienței cardiace congestive, renale, respiratorii.

#### **Tratamentul medicamentos al vasculitelor primare sistemice**

- Tratament de inducție;

- Tratament de remisiune.
- Tratament intervențional (plasmafereză) – la indicații speciale.

### Tratamentul medicamentos de inducție al vasculitelor primare sistemice

- Glucocorticoizi în doze mari,
- Ciclofosfamida,
- Metotrexatul,
- Azatioprina,
- Micofenolat mofetil\*,
- Rituximabul\*,
- Anti TNF $\alpha$ \*,
- Plasmafereză.

Terapia de inducție trebuie întreruptă după instalarea remisiunii (în medie 3-6 luni).

\*Preparate ce nu sunt omologate în RM.

#### Glucocorticosteroizi

Glucocorticosteroizii în doze mari, monoterapie sau în combinație cu terapia imunosupresivă, fac parte din toate schemele tratamentului de inducție aplicat în cazul vasculitelor de vase medii și mici.

• **Prednisolonum** sau **Methylprednisolonum** - doze 1 mg/kg/zi (max 60-80 mg/zi). Doza mare inițială trebuie menținută timp de 1 lună și nu trebuie redusă la mai puțin de 15 mg/zi în următoarele 3 luni. În perioadele de remisie sunt necesare doze  $\leq$  10 mg/zi. Renunțarea lentă progresivă la Prednisolon se poate încerca după 1,5 luni de la inițierea terapiei. Decizia de a iniția corticoterapia cu puls-terapia intravenoasă cu Metilprednisolon depinde de severitatea bolii; ea va fi continuată cu administrarea orală a glucocorticoidului în doze de 1 mg/kg/zi.

#### Imunosupresoarele

**Ciclofosfamida** - recomandat în terapia de inducție a vasculitelor primare generalizate (intravenos sau oral) în asociere cu dozele mari de glucocorticoizi.

Ciclofosfamida - oral 2 mg/kg/zi (max 200 mg/zi) și Prednisolonul 1 mg/kg/zi (max 60 mg/zi) pot induce remisia. Terapia de inducție trebuie continuată până la obținerea unei remisii stabile, care se obține de obicei după 3-6 luni.

Ciclofosfamida - intravenos 15 mg/kg (max 1,2 g) la fiecare 2 săptămâni pentru primele 3 pulsuri, urmate de perfuzii la fiecare 3 săptămâni pentru următoarele 3-6 pulsuri.

Efectele secundare:

- cardiotoxicitate, pericardită lichidiană, insuficiență cardiacă congestivă;
- intoleranța digestivă (greață, vomă, anorexie);
- stomatită;
- cistită hemoragică, sterilitate;
- leucopenie, trombocitopenie;

- toxicitate hepatică, icter;
- nefrotoxicitate;
- malignități secundare.

Monitorizarea hemoleucogramei (leucopenie acută sau leucopenie progresivă), probelor hepatice, renale.

**Methothrexat** - oral sau parenteral, în asociere cu glucocorticoizii reprezintă o alternativă mai puțin toxică a Ciclofosfamidei pentru inducerea remisiei. Doza - 15 mg/săpt. Pacienții tratați cu Metotrexat trebuie să beneficieze de suplimentare cu Acid folic 1 mg/zi.

Efectele secundare:

- toxicitate hepatică (greață, vomă, anorexie, diaree, icter, creșterea transaminazelor);
- toxicitate pulmonară;
- efecte oncogene;
- nefropatie;
- fatigabilitate, cefalee, febră, frisoane, alopecie, fotosensibilitate;
- stomatită, enterită;
- cistită;
- anomalii de pigmentație, urticarie;
- artralгии, hiperuricemie;
- depresie medulară.

**Notă:** Se va monitoriza hemoleucograma, albumina serică, transaminazele, radiografia pulmonară, markerii hepatici virali B și C, HIV.

• Rituximab este un anticorp monoclonal biologic anti-CD-20, îndreptat împotriva limfocitelor B. Prin depleția limfocitelor B se elimină sursa de ANCA, considerând rolul patogen al acestor autoanticorpi, cu scopul de a ameliora boala. Rituximabul a fost dovedit că este eficient în mai multe serii de cazuri la pacienții cu boală refractară și la pacienții cu contraindicație la ciclofosamidă.

• Micofenolat mofetil - imunosupresant, utilizat în cazurile refractare de vasculite în doze de 600 mg/m<sup>2</sup>, nedepășind doza de 2 g/zi.

**Plasmafereza** este recomandată pacienților selectați cu boală renală severă rapid progresivă (creatinina serică >500  $\mu$ mol/l sau 5,65 mg/dl) ca adjuvant în terapia orală zilnică cu Ciclofosamidă și Prednisolon pentru ameliorarea restantului renal.

**Tratamentul de menținere a remisiei:** glucocorticoizii în doze mici, Azatioprina, Leflunomid sau Metotrexat. Din cauza toxicității terapiei pe termen lung cu Ciclofosamidă nu se recomandă ca terapie de menținere a remisiei.

• **Glucocorticoizii** - în doze mici, de obicei în doze zilnice  $\leq$  10 mg (dozele minime necesare care controlează simptomele sistemice), pentru o perioadă de 6-18 luni.



• **Azathioprinum** – 2 mg/kg/zi, este mai sigură decât Ciclofosfamida oral, dar la fel de eficace în prevenirea recăderii timp de 18 luni.

Efectele secundare:

- intoleranța digestivă (greață, vomă, diaree);
- toxicitate hepatică (creșteri ALAT, ASAT, uneori sindrom colestatic sever);
- în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, frisoane, insuficiență renală, pancreatită, hepatită;
- supresie medulară cu creșterea riscului de infecții (leucopenie, trombocitopenie);
- creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame.
- **Methothrexat** - 15 mg/kg/săpt., folosit eficient ca terapie de menținere după obținerea remisiei cu Ciclofosfamidă.
- **Leflunomidum** - 20-30 mg/zi

Efectele secundare:

- hipertensiune arterială;
- intoleranța digestivă (greață, vomă, diaree, dureri abdominale);
- cefalee, vertij;
- leucopenie, pancitopenie;
- toxicitate hepatică, icter;
- urticarie, alopecie.
- **Acidul acetilsalicilic** în doze mici (75-150 mg/zi) este recomandat pacienților cu arterită temporală din cauza riscului crescut de evenimente trombotice cerebrovasculare sau cardiovasculare.

**În caz de lipsă a răspunsului clinic și paraclinic, progresare a maladiei se va reconsidera diagnosticul, se vor aprecia gradul de activitate și leziunile poliorganice.**

**Variantele evolutive ale vasculitelor primare sistemice**

- Policiclică (variantele cu dezvoltarea leziunilor cicatriceale ireversibile care nu răspunde la terapia convențională și induce un handicap sever și mortalitate precoce).
- Persistentă.

**Complicațiile tipice ale vasculitelor primare sistemice**

- Insuficiența cardiacă congestivă, renală, respiratorie
- Infarcte miocardice
- Tromboza intracavitară
- Leziuni mutilante ale nasului, orbitelor
- Endocardita infecțioasă
- Sechele neurologice
- Invaginație intestinală
- Surditate unilaterală
- Hemoragie pulmonară, stenoze subglotice
- Anevrisme hepatice, coronariene, boala arterială coronariană
- Tromboze sau stenoze vasculare
- Cecitate

**Complicațiile posibile în urma tratamentului medicamentos**

- Toxicitate pulmonară, hepatică, hematologică, gastroenterologică, nefrologică, ocular;
- Osteoporoză – în tratament cu glucocorticosteroizi, cu imunosupresoare.

### Algoritm general de conduită în vasculitele primare sistemice la copil

#### I. Suspectarea și confirmarea vasculitelor primare sistemice

1. Anamnestic
2. Criterii ACR
3. Investigații de laborator obligatorii și recomandabile
4. Consultația specialiștilor (reumatolog, nefrolog, neurolog, hematolog, oftalmolog, gastrolog etc.)



#### II. Tratamentul vasculitelor primare sistemice

1. Spitalizare în secția specializată reumatologie pediatri-că sau SATI
2. Tratament cu glucocorticosteroizi
3. Tratament cu imunosupresoare
4. Tratamentul complicațiilor posibile
5. Tratamentul comorbidităților posibile



#### III. Profilaxia complicațiilor sistemice în vasculitele primare sistemice

**Boala Henoch-Schonlein**

Sinonime: purpura anafilactoidă, purpura alergică.

**Definiție.** Boală inflamatorie, caracterizată prin vasculită de tip imun, generalizat, implicând vasele mici fără perete muscular de la nivelul pielii, tractului gastrointestinal, rinichilor, articulațiilor, pulmonilor și sistemului nervos central.

**Istoric.** Prima descriere – William 1808; 1829 Johan Schonlein a descris pentru prima dată câteva cazuri de “peliosis reumatica” sau purpura vasculară asociată cu artrită; 1868 – Eduard Henoch descrie primele cazuri de purpură la copil; 1915 – denimure de purpura anafilactoidă dată de Frank; 1931 – Chevallier a descris aspectul histopatologic de “pericapilarită diapedetică”.

**Epidemiologia:** este cea mai frecventă vasculită sistemică în copilărie cu o incidență de 14 la 100 000, cu predominanță la sexul masculin.

**Etiologia:** cauza este necunoscută. S-a constatat că în 80% din cazuri maladia este precedată de infecția căilor respiratorii superioare.

Agenti infecțioși: streptococ, yersinia enterocolitică, legionella, parvovirus, adenovirus, mycoplasma, virus Ebstein-Barr, varicela;

Medicamente: penicilina, ampicilina, eritromicina, chinidina, chinina;

Vaccinuri: rujeola.

**Patogenie.** Boala secundară fenomenelor autoimune mediate de imunoglobulinele A (IgA). Complexele imune antigen-anticorp formate se depozitează local la nivelul vaselor mici fără perete muscular din întregul organism, activează căile care conduc la vasculită necrotică.

**Tabloul clinic:** copiii prezintă purpură palpabilă tipică în regiunea membrelor inferioare, dar care se poate extinde pe membrele superioare, față. Ocazional rashul poate fi cu edem și ulceratii. Simptomele adiționale sunt artrita (47-84%), colica abdominală (63-100%), care poate fi destul de severă. La o parte de copii pot apărea complicații renale (hematurie microscopică și proteinurie). Alte simptome în cadrul purperei Henoch-Schonlein: implicare pulmonară (rar hemoptizie, infarct pulmonar), encefalopatie, orhita.

**Manifestări cutaneo-mucoase** – rashul 100%, simetric, metamerice, pe părțile declive, pot fi în valuri, inițial – maculopapulo-eritematoase, care dispar la vitropresiune. Erupțiile durează în medie aproximativ 3 săptămâni și cuprind leziuni atât tegumentare, cât și ale mucoaselor. Diferitele stadii ale erupției sunt prezente în mod uzual, simultan.

**Manifestări abdominale** – 85%, dureri abdominale, grețuri, vărsături, sângerare (melena, rectoragii, hematemeză). Abdomen foarte dureros, pot avea un caracter acut chirurgical. Substratul anatomomorfologic – limfadenită

mezenterică, la care se asociază fenomene vazomotorii cu hemoragii și uneori necroze.

**Manifestări articulare** – sunt implicate articulațiile genunchiului, gleznelor, poate fi și încheietura mâinii. Prezentă la 75%, simptom caracteristic pentru debut la 25% copii.

**Manifestări renale** – 50%, poate debuta la 3 luni până la 24 luni de la apariția rashului. Hematurie, proteinurie, oligurie, insuficiența renală. Prognosticul copilului cu afectare renală este sever dacă hematuria microscopică persistă când rashul a cedat, vârsta mare, sex masculin, sindrom nefrotic.

**Indici de laborator:** trombocite în limitele normale, majorarea moderată a leucocitelor în hemoleucogramă și reactanților fazei acute a inflamației. La o jumătate dintre pacienți poate fi majorată IgA. Implicarea renală se caracterizează prin hematurie microscopică și proteinurie. ANA și ANCA sunt negativi.

**Pot fi utile:** ASL-O, ANA, FR, hemoculturi, nivele serice de CH50, C3, C4, timpul de protrombină, timpul de activare parțială a tromboplastinei.

**Diagnostic**

**Purpura Henoch-Schonlein** - criteriile ACR pentru diagnostic:

1. Purpură palpabilă non-trombocitopenică.
2. Debut sub vârsta de 20 de ani.
3. „Angor intestinal”: dureri abdominale difuze, agravate de mese, diaree sangvinolentă.
4. Infiltrate cu granulocite în vasele mici.

Pentru diagnostic sunt necesare cel puțin două criterii.

Purpura palpabilă, colicele abdominale, hematuria sunt criteriile esențiale pentru diagnostic. Biopsia renală determină vasculita leucocitoclastică cu depozitarea predominant de IgA. Biopsia renală este recomandată în proteinurie severă pentru excluderea altor cauze de depozitare mezangială a complexelor imune circulante IgA.

**Tratament și prognostic.** Tratament – internare în spital, activitate fizică limitată cu impunerea repausului la pat timp de 21 de zile în perioada puseului acut, regim alimentar restrictiv în produse alimentare alergizante; tratament specific nu există. Maladia deseori este autolimitată, monociclică. AINS sunt recomandate în cazul sindromului articular. Glucocorticosteroizii sunt indicați în sindrom abdominal sever, rash necrotic, proteinurie și artrită.

**Tratament medicamentos:** corticoterapie controversată, indicată în edem masiv, sindrom gastrointestinal, prednison 1 mg la kg pe 7 zile; în afectare renală – asociere de prednison și azatioprină 2-4 mg/kg.

S-a demonstrat că 20% din pacienți în evoluție pot dezvolta insuficiență renală cronică.

### Boala Kawasaki

**Sinonime** – sindrom limfadenocutaneo-mucos, periarteriita nodoasă infantilă. Este cea mai comună cauză a bolii cardiace dobândite pentru copii din Japonia și SUA.

**Boala Kawasaki** este vasculita sistemică, descrisă pentru prima dată de Tomisaku Kawasaki în 1967 și care reprezintă cea mai frecventă variantă de vasculită în copilărie cu afectarea predominant a copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani. Boala Kawasaki se manifestă prin febră înaltă, rash tegumentar și ulceratii ale mucoaselor, descuamarea extremităților. Boala Kawasaki este vasculita cu afectarea vaselor mici și medii, cu formarea aneurismelor arterelor coronariene.

**Epidemiologie.** Această vasculită este mai frecventă în Japonia și Coreea. În Japonia a fost raportată incidența de 94 la 100 000 copii, de 1,5 ori este mai frecventă la băieți. Incidența în Japonia – 102,6 la 100.000 de copii su vârsta de 5 ani. Mai frecventă la copii de sex masculin. Aproximativ 80% din pacienții afectați sunt sub vârsta de 4 ani.

**Etiopatogenie:** 1. Infecții – virus Ebstein-Barr, retrovirus, streptococ pyogen, streptococ viridans, stafilococ; 2. Vaccinațiile; 3. Factori de mediu – expunerea la factori alergici.

#### Manifestările clinice.

**Faza acută** – febră cu o durată de peste 5 zile, nu răspunde la antibioterapie; conjunctivita ambilor ochi; rash cutanat; eritem polimorf al trunchiului fără vezicule sau cruste; copil iritabil și inapetent; la nivelul mâinilor și picioarelor – eritem însoțit de edeme importante; limba și mucoasa zmeurie, buzele fisurate; hiperemia faringelui și obrajilor; poate fi și afectarea hepatică. Complicații – miocardita, pericardita.

**Faza subacută** – febră, rash, limfadenopatie; persistența iritabilității, anorexiei, congestiei conjunctivale, descuamarea degetelor de la mâini și picioare care durează aproximativ 4 săptămâni după debutul febrei. Se pot dezvolta artrita, artralgiile, aneurismul coronarian. Se semnalează creșterea numărului de trombocite la peste 1 milion.

**Faza de convalescență** – dispariția semnelor clinice și continue până la normalizarea VSH, la 6-8 săptămâni de la debutul bolii. Manifestarea cea mai severă este persistența aneurismelor coronarelor.

**Examenul fizic** – stare febrilă, aspect toxic, durata febrei 7-14 zile, uneori până la 21 zile; exantem polimorf; edem și indurația mâinilor și picioarelor; congestie conjunctivală; buzele fisurate și uscate; limba zmeurie cu papile hipertrofiate și hiperemiate.

**Manifestări cardiace** – tahicardie, ritm de galop, miocardita, pericardita, pancardita. Dilatarea arterelor coronariene se poate detecta la 7 zile de la debutul febrei. ECG – nespecifice. Pacienții cu aneurism gigant prezintă riscul cel mai mare

pentru dezvoltarea trombozei coronariene, infarct miocardic sau stenoză.

**Date de laborator** – anemie normocitară, trombocitoză, sindrom inflamator – VSH, PCR, alfa 1 antitripsina majorate; Transaminazele pot fi cu valori medii crescute; Sumarul urinei – uneori piurie uretrală și proteinurie; Anticorpi anti-celulă endotelială, anticitoplasma neutrofilelor, creșterea T4 și T8.

**Studiul imagistic** – poate fi cardiomegalie, pneumonie interstițială; ecocardiografia – inițial și la ziua 7, apoi la 3-5 săptămâni de la debutul bolii pentru a evalua ventriculul stâng și anatomia arterelor coronariene. Arteriografia coronariană – rezervată pacienților cu anomalii ecocardiografice persistente sau atunci când avem suspiciunea unui infarct miocardic.

**Diagnostic pozitiv: 5 criterii obligatorii**

**Febra prelungită mai mult de 5 zile și 4 din următoarele 5 criterii:**

1. rash polimorf;
2. conjunctivită bilaterală;
3. una sau mai multe mucoase afectate (leziuni difuze ale mucoasei orale sau faringiene, eritem sau fisuri ale buzelor, limba eitematoasă ca o “căpșună”);
4. limfadenopatie cervicală nesupurativă – cel puțin un ganglion cu diametrul mai mare de 1,5 cm;
5. una sau mai multe extremități modificate – eritem palmar, edem indurat la nivelul mâinilor sau plantelor, descuamații membranoase la nivelul degetelor.

#### Criterii de diagnostic al bolii Kawasaki

**Febra cu persistența mai mult de 5 zile în asociere cu următoarele:**

- Modificarea extremităților periferice și ariei perineale
- Exantem polimorf
- Conjunctivită bilaterală
- Modificări ale mucoaselor cavității bucale și buzelor
- Limfadenopatie cervicală

**Tratamentul în faza acută:** Gamaglobuline endovenose 2 g/kg într-o administrare unică, timp de 10-12 ore în asociere cu aspirina. Gamaglobuline endovenose – Gammagard, Gamimune, Sandoglobulin, Gammar-P – neutralizează anticorpii mielini circulanți cu ajutorul anticorpilor antiidiotip. Aspirina – 80-100 mg/kg pentru o perioadă de 7-21 de zile, cât timp se menține febra, apoi se reduce la 5-10 mg/kg îndelungat. Acetaminofen – 80-100 mg/kg în 4 prize până la ameliorarea stării.

**Faza subacută și convalescență** – aspirina în doză unică 3-5 mg/kg până la dispariția anevrismului coronarian. Durata în mediu 6-8 săptămâni.

**Terapia pe termen lung** – pentru evitarea trombozei coronariene – aspirina.

#### Periarteriita nodoasă

**Sinonime.** Boala Kussmaul-Meier, boala Kussmaul, poliarteriita nodoasă clasică, poliarteriita nodoasă cu afectarea preponderent a organelor interne, poliarteriita nodoasă cu afectarea preponderent a vaselor periferice, poliarteriita nodoasă cu sindrom trombangiitic.

**Definiție.** PAN – inflamație necrotizantă a arterelor de calibru mic, fără implicarea celor mai mici vase (arteriole, venule, capilare) și nu este asociată cu glomerulonefrita. Prima descriere – 1866 A. Kussmaul și R. Maier. Periarteriita nodoasă este vasculita sistemică caracterizată cu modificări

tipice histologice ale vaselor medii și/sau mici. PN este o vasculită rară cu media vârstei de debut 9 ani.

**Etiologia** poliarteriitei nodoase este necunoscută. Actualmente cauzele apariției poliarteriitei nodoase se consideră a fi cei infecțioși și alergici. În cazul poliarteriitei nodoase clasice la majoritatea copiilor se determină infectare cu virusul hepatitei B. S-a demonstrat debutul bolii și recăderile ei cu infecțiile respiratorii acute, faringite, otite, mai rar – alergii medicamentosă sau vaccinație. Este posibilă susceptibilitatea ereditară cu predispunere la maladii reumatice.

În **patogenie** un rol important se atribuie complexelor imune circulante cu activarea sistemului complementului și depozitarea CIC în patul vascular. Drept consecință se dezvoltă vasculita destructiv-proliferativă, dereglarea circulației, modificări reologice și de coagulare, tromboza vasculară, ischemia tisulară.

Factor declanșator	Ereditatea	Rolul dereglărilor imune
Virusul hepatitei B, Virusul hepatitei C, Parvovirus, Virusul HIV	Apariția la membrii aceleiași familii; Nu este o corelație directă a PAN cu anumiți purtători de Ag ai sistemului de histcompatibilitate	Depozitarea CIC în peretele vascular, inducerea activării sistemului C și hemo- taxisul neutrofilelor

**Patomorfologie.** Pentru poliarteriita nodoasă este caracteristic tabloul histologic al panvasculitei necrozante a vaselor de tip muscular. Ca o consecință pot fi infarctele, tromboze, hipercoagulare.

**Tabloul clinic.** Semne generale: debut acut, febră intermitentă, transpirații, mialgii severe, artralгии în articulațiile mari, dureri abdominale, pierdere ponderală. Poliarteriita nodoasă clasică: hipertensiune arterială de geneză renală, accidente vasculare cerebrale, mononeurite, coronariite, infarct miocardic, necroza izolată sau generalizată intestinală,

markerii virusului hepatitei B pozitivi, proteinurie și microhematurie. Varianta juvenilă a poliarteriitei nodoase: artralгии, mialgii, hiperestezie, noduli subcutanați, livedou, edem localizat, sindrom trombangiitic: necroza pielii și mucoaselor, accese de dureri în articulații și falangele distale, gangrena uscată a falangelor distale, necroza vârfului limbii, pneumonită, hepatomegalie.

**Complicații:** accidente vasculare cerebrale, edem cerebral, infarct miocardic, peritonită, gangrenă.

#### Criterii de diagnostic PAN

Criterii	Definiție
Pierdere ponderală	4 și mai multe kg
Livedou reticular	Tegumente marmorate pe extremități și trunchi
Durere testiculară	Durere sau indurația testiculului în absența infecției, traumatismului
Mialgii, slăbiciuni musculare în membrele inferioare	Difuze

Mononeuropatii sau polineuropatii	Dezvoltarea unei mononeuropatii sau polineuropatii
Hipertensiunea arterială diastolică mai mare de 90 mm Hg	
Creșterea ureei ori creatininei	Independent de deshidratare sau dereglări de eliminare a urinei
Infecția cu virusul hepatitei B	Prezența Ag HBs sau anticorpilor în ser
Anomalii arteriografice	Aneurisme sau ocluzii ale arterelor viscerale
Biopsia	Neutrofile în peretele arterelor de calibru mediu și mic

**Diagnostic.** Hemoleucograma: neutrofiloză, hiperleucocitoză, majorarea VSH. Majorarea indicilor reactanți ai fazei acute a inflamației.

**Criterii de diagnostic (EULAR, PreS, 2005)**

**Criterii obligatorii (minimum 1):** vasculita necrozantă a vaselor mici și medii, confirmat la biopsie; aneurisme sau ocluzii vasculare la angiografie.

**Criterii suplimentare (minim 2 din următoarele):** 1. modificări tegumentare (livedou reticular, noduli subcutanați dureroși, dereglări vasculare); 2. mialgii sau dureri musculare

la palpare; 3. creșterea tensiunii arteriale; mono- sau polineuropatia; 4. sediment urinar modificat sau dereglarea funcției glomerulare; 5. dureri testiculare sau dureri la palparea testiculelor; 6. semne și simptome sugestive pentru afectarea vasculară a altor organe și sisteme (digestiv, cardio-vascular, respirator, sistemul nervos central).

În hipertensiunea arterială acut instalată la copii diagnosticul de poliarteriită nodoasă se poate constata prin metoda excluderii, prin excluderea consecutivă a feocromocitomului, stenozei vaselor renale.

#### Diagnostic diferențial

Maladia	Asemănare	Deosebire	Metode suplimentare de examinare
Septicemia	Febră, transpirații, leucocitoză, majorarea VSH	Nu este focar primar, sindrom algic exprimat, testul de procalcitonină negativ, hemocultura sterilă, ineficiența antibioticelor	Procalcitonina, hemocultura
Artrita juvenilă idiopatică	Artralгии, mialgii, rasch, leucocitoză, majorarea VSH	Nu este caracteristică artrita erozivă, nodulii subcutanați în PN sunt plasați perivascular	Ecografie, radiologia articulară
Dermatomiozita juvenilă	Artralгии, mialgii, rasch	În comparație cu DM în PN sindromul algic este mai puțin exprimat, livedoul este predominant distal, nu este eritemul paraorbital	Examinarea creatinfosfochinazei, lactatdehidrogenazei, amilazei, transaminazelor
Lupus eritematos sistemic	Artralгии, mialgii, rasch	La copii cu PN – gangrena distală, hiperleucocitoza, nu sunt caracteristice endocardita, poliserozita, sindromul nefrotic, mai frecvent livedo reticular.	Examinarea pentru anti-ADNdc, ANA, complement

**Evoluție:** acută – debut brusc, manifestări vasculare generalizate; subacută – debut treptat, semnele activității bolii se mențin timp de 1-2 ani; cronică – acutizări și remisiuni periodice.

**Tratament:**

**PN clasică:**

1. Glucocorticosteroizi 0,5 mg la kg 4-6 săptămâni cu micșorarea treptată până la 0,2-0,3 mg la kg;

2. Ciclofosfamida 2-3 mg la kg zilnic sau în puls-terapie (10-15 mg la kg intravenos 1 dată în lună timp de 1 an, apoi 15 mg la kg 1 dată la 2-3 luni timp de 6 -12 luni cu anularea totală).

**PN juvenilă:**

1. Prednisolon 1 mg/kg timp de 45-60 de zile, apoi micșorarea treptată până la doza de susținere 0,2-0,3 mg/kg;

2. Plasmafereză sincronizată cu puls-terapie cu glucocorticosteroizi (3-5 ședințe). Peste 6 ore după ședințele de plasmafereză introducerea intravenoasă a soluției de metilprednizolon 10-15 mg/kg;

3. În caz de eșec – rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> suprafață, intravenos 1 dată pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutive;

4. Prostaglandinele – alprostadil;

5. Anticoagulante indirecte – varfarina.

**Prognostic:** remisiuni relative sau totale timp de 4-10 ani; supraviețuire – 100%; prognostic nefavorabil în PN clasică cu virus hepatita B și hipertensiune arterială. Cauzele decesului – peritonita, hemoragii cerebrale, edem cerebral, insuficiență renală cronică.

Etapa	Tratament
Terapia în etape	Boala activă, severă – 7-10 plasmafereze sau puls-terapie cu MP 15 mg/kg timp de 3 zile
Terapia de inducere, 4-6 luni	CF 2 mg/kg Prednisolon 1 mg/kg
Terapia de întreținere	Azatioprin 2 mg/kg Prednisolon 5-10 mg

**Arteriita Takayasu**

**Sinonime:** arteriita brachicefalică, tromboarteriita obliterantă subclavia, sindrom Martorell-Fabre, boala fără puls.

**Arteriita Takayasu** este o vasculită sistemică manifestată prin arteriita granulomatoasă cu afectarea predilectă a arcului aortic, ramurilor ei magistrale. Prima descriere a fost făcută de medicul oftalmolog M. Takayasu în anul 1909 într-un raport care cuprindea un caz clinic la o pacientă de 21 ani ce se prezenta cu triada semiologică: schimbări vasculare ale retinei, atrofia n. optic, absența pulsației pe artera radială. În 1951 Shimithu și Sano au definit “boala pulsului absent”.

**Etiologia arteriitei Takayasu**

**Factori infecțioși:** tuberculoza, ricketsioza ș.a.

**Factori congenitali:** malformațiile aortei predispun la un debut al aorto-arteriitei.

**Factori imuni:** reacții alergice imediate și tardive.

**Factori de mediu:** insolația, radiația, impuritățile industriale, infecția persistentă de focar, efectele adverse.

**Stadiile patomorfologice:**

Stadiul I - Inflamator/granulomatos cu formarea de granulome și necroze

Stadiul II - Productiv (difuz-proliferativ) cu infiltrație celulară și proliferare tisulară

Stadiul III - Fibros (de scleroză și fibroză transmurală).

**Diagnosticul** este dificil până la apariția tulburărilor de circulație. Majoritatea pacienților se spitalizează în faza cronică a bolii cu insuficiență vasculară la diferite niveluri. De la debut până la manifestări clinice pot trece 5-6 ani. Manifestările clinice: claudicații musculare intermitente, absența sau diminuarea pulsației pe a. radială și/sau brahială, semne regionale de ischemie (decalaj sistolic la ambele brațe mai mult de 10 mm Hg), auscultativ apariția unui suflu în proiecția a. subclaviculare sau a aortei abdominale, schimbări stenotice ale aortei, ramurilor ei magistrale în segmentele proximale decelate angiografic, ce nu pot fi explicate prin ateroscleroză sau displazie fibromusculară.

Tratament	
Faza acută	1-1,5 mg/kg prednisolon în asociere cu azatioprina 100-150 mg/zi – timp de 1-1,5 luni, apoi doza de steroizi se micșorează treptat până la doza de susținere timp de cel puțin 2 ani. Azatioprina timp de 1 an.

<b>Faza subacută</b>	<b>Prednisolon 20-40 mg/zi cu doza de susținere timp de 1 an.</b>
<b>Faza cronică</b>	<b>Steroizi în doze moderate.</b>
<b>În complexul de tratament</b>	<b>Dezagregante, angioprotectoare, trental. În cazuri speciale – by-pass în segmentul obturat sau autovasoplastie.</b>

## LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

**Lupusul eritematos sistemic** se consideră o afecțiune inflamatorie cronică, cu afectare multisistemică, caracterizată prin pierderea pasageră a toleranței la self și apariția fenomenelor autoimune. Multiplele anomalii imune întâlnite în evoluția bolii sunt responsabile de apariția unei game largi de autoanticorpi, dintre care cei antinucleari sunt cei mai reprezentativi. Manifestările clinice și biologice sunt urmarea distrucțiilor celulare și tisulare induse de autoanticorpi prin reacția de citotoxicitate sau prin participarea la formarea complexelor imune. Etiologia bolii este necunoscută. Apariția anomaliilor imunologice este consecința interacțiunii dintre factorii genetici, hormonal, imunologici cu anumiți factori de mediu (raze ultraviolete, infecții, medicamente, factori nutriționali).

### Informația epidemiologică

Prevalența în populație variază în funcție de zona geografică, rasă, sex, vârstă. Prevalența globală este estimată la 30-50 cazuri/100000 de locuitori. Oricum, se consideră că este o boală a cărei prevalență s-a triplat în ultimii 30 de ani. Afectează în principal grupa de vârstă 15-45 de ani, raportul sex ratio fiind 8-10 : 1, peak-ul afectării fiind cuprins între vârsta 19-29 de ani. Incidența LES la copii reprezintă 2,2 cazuri la 100000 locuitori pe an și 0,7/100000 cazuri de nefrită pe an. Este o boală cu evoluție cronică cu perioade de exacerbări și remisiuni. ~25% ating remisiune susținută, pe de altă parte, ~50% dezvoltă leziuni ireversibile de organ. Gravitatea bolii rezultă din posibilitatea afectării multiorganice: cutanate, musculoarticulare, seroase, pulmonare, cardiovasculare, gastrointestinale, oculare și mai ales din afectarea renală și neuropsihiatrică. Totuși mortalitatea rămâne de 3-5 ori mai mare față de populația generală. Există un risc mare de complicații legate atât de boală, cât și de tratamentul urmat (corticoterapia și imunosupresoare). Decesele precoce sunt datorate activității bolii (nefrita, vasculita, neurolupus), trombozelor și infecțiilor, cele tardive sunt legate de complicațiile cardiovasculare, boala renală terminală și neoplazii (limfoame non-hodgkiniene etc.). Aproape 15-20% de LES sunt diagnosticate în copilărie. Pacienții cu debut de LES în copilărie au modificări organice mai severe, în special nefropatia. Alte

manifestări majore caracteristice LES în copilărie sunt afecțiunile neurologice, trombocitopenia, anemia hemolitică. La tinerii pacienți este mai puțin exprimat rashul malar, fotosensibilitatea, artrita. Totuși, LES este asociat cu o morbiditate înaltă datorate însăși LES, dar și datorate reacțiilor adverse din cadrul tratamentului agresiv timpuriu.

### Criteriile de diagnostic SLICC 2012

1. Lupus cutanat acut (rash malar, leziuni buloase, necroliză epidermală toxică, rash maculopapular, fotosensibilitate); lupus cutanat subacut (leziuni non-indurative psoriaziiforme și/sau inelare policiclice).
2. Lupus cutanat cronic (rash discoid localizat sau generalizat, lupus hipertrofic – verucos, lupus profund – paniculitic, lupus mucosal, lupus eritematos timidus).
3. Alopecia.
4. Ulcerații mucoase (orale, nazofaringiene) nedureroase.
5. Artrite neerozive, afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat.
6. Serozite:
  - (a) pleurită - istoric de durere pleurală, frecătură pleurală auscultată de medic sau revărsat pleural sau
  - (b) pericardită – frecătură pericardică, semne ECG sau evidențierea lichidului pericardic.
7. Afectarea renală:
  - (a) proteinurie persistentă >0,5 g/zi sau
  - (b) cilindrii hematici, granuloși, tubulari sau micști.
8. Afectarea neurologică:
  - (a) convulsii sau
  - (b) psihoză în absența unor medicamente sau a dezordinilor metabolice ca uremia, cetoacidoza sau perturbări electrolitice
  - (c) mononeurite
  - (d) mielite
  - (e) neuropatii periferice sau craniale
  - (f) cerebrate.
9. Anemie hemolitică cu reticulocitoză.
10. Leucopenia <4000/mm<sup>3</sup> la 2 determinări sau limfopenie <1500/mm<sup>3</sup> la 2 determinări.
11. Trombocitopenie <100000/mm<sup>3</sup> în absența unor medicamente care le-ar putea induce.
12. Ac anti-ADNdc.

13. Ac anti-Sm.

14. Ac antifosfolipide; test pozitiv pentru anticoagulant lupic; teste serologice fals pozitive pentru sifilis > 6 luni confirmate prin teste de imobilizare sau absorbție.

15. Ac anticardiolipină sau anti  $\beta$ 2 glicoproteine.

16. Scăderea C3, C4, CH50.

17. Testul Coombs direct în absența anemiei hemolitice.

18. Ac antinucleari: titru anormal de ANA detectați prin imunofluorescență sau metode echivalente în absența medicamentelor cunoscute care ar induce lupus medicamentos.

Determinarea nefritei lupice la biopsia renală în prezența ANA sau anti-ADNc sau 4 criterii cu 1 criteriu clinic și 1 criteriu imunologic /ANA *ne permite stabilirea diagnosticului de LES.*

### Factori de risc ai LES

- Infecțiile intercurrente (virale, bacteriene, bacteriene intracelulare).
- Medicamente inductoare de lupus.
- Hiperinsolația.
- Factori nutriționali.
- Susceptibilitatea genetică.

**Notă:** Toți copiii cu susceptibilitate genetică de LES (copii din familiile cu un istoric de LES, hipergamaglobulinemie, prezența ANA, alte maladii ale țesutului conjunctiv; copii cu exprimarea HLA-B8, sau HLA-DR2, DR3; anomalii ale complementului: deficiențe ale C1q, C2 și C4, incidența crescută a C4 "null genes", receptori de complement anormali; activarea policlonală a limfocitelor B cu nivele crescute de Ig  $\gamma$  a.) vor necesita supraveghere în depistarea precoce a semnelor clinice de LES și tratament corect și oportun al oricăror infecții, evitarea hiperinsolației, medicamentelor lupogene.

### PREDISPOZIȚIE ÎNNĂSCUTĂ

- HLA DR3/2
- Gene imunomodulatoare (multiple)
- Nivelul complementului
- Nivelul hormonal

### FACTORI DE MEDIU

- Expunere la raze UV
- Răspunsul la agenți microbieni
- Medicamente

### PROLIFERARE AUTOIMUNĂ

- Activare hiperergică a celulelor B/T
- Raport mărit al CD4/CD8
- Clearance defect al complexelor imune
- Toleranță modificată

### PRODUCERE DE AUTOANTICORPI

- Apoptoză și autoexpunere
- Autorecunoaștere
- Reacție încrucișată cu Ac străini

### Etiopatogenia.

**Biomarkerii pentru susceptibilitate.** Se consideră că factorii genetici joacă rol important în predispoziția individuală pentru a dezvolta LES. Susceptibilitatea genetică este influențată de factorii mediului, LES cu polimorfismul lectinei legare manos, citochinele (IL-6, IL-10, FNT), osteopontina și receptorii citochinelor (receptorii FNT tipul II și receptorul IL-1), dar și receptori de suprafață ai celulelor, cum ar fi Fc receptori, antigenul citotoxic al T-limfocitelor. Ultimele probe științifice notează că analiza familiilor unde se întâlnește lupusul multiplu, și la rudele de gradul I și II au fost identificați loci susceptibili LES așa ca gena de codificare

a PCR, factorul de transcripție pre-leucemia cu B-limfocitară și poliadenosin-difosfatribosil-transferaza. Biomarkerii genetici sunt de perspectivă, dar nu au întrunit maturitatea pentru a fi promovați în practică în calitate de biomarkeri genetici universali.

**Biomarkeri pentru diagnostic:** autoanticorpi ca ANA, anti-ADN, anti-Sm, anti-Ro SSA, anti-La SSB, anti-ARN, nivelul anormal al fracției complementului C4d legat de eritrocite (E-C4d) și receptorul complementului C1 (E-CR1).



**Biomarkerii pentru activitatea bolii.** Actualmente activitatea bolii se apreciază prin indicii activității SLEDAI, BILAG, SLAM sau ECLAM.

**Biomarkerii afectării organice:** anti-ADNdc ca indicator serologic pentru monitorizarea evoluției și severității ulterioare a bolii; anticromatina și anticorpi nucleozomici anti-C1q.

**Clasificarea potențialilor biomarkeri pentru LES conform categoriilor**

Categoria	Marcheri
Susceptibilitatea bolii	Deficitul complementului Polimorfismul FcγRIIa Polimorfismul FcγRIIb Polimorfismul FcγRIIIa Polimorfismul MBL (Mannose-binding lectin) MHC (Complexul Major de Histocompatibilitate) alele clasa II Polimorfismul IL-10, IL-6, FNT-α, IL-1Ra (receptorul antagonist, TNFR (receptor), PD-1 (programmed death protein), CTLA-4 (antigenul citotoxic al T limfocitelor) semnătura Interferonului.
Epigenetic	CD40 Ligand (CD40L) genele pot contribui la prevalența femeilor în cadrul LES, (42) -DNA methylation (expresia crescută a CD11a, CD70 și costumularea celulelor B și activarea celulelor T; Modificarea histonelor – H4 (creșterea expresiei citochinelor proinflamatorii) Reglarea microARN-mediate (Top I IFN supraproducere, creșterea expresiei KLF și hiperproducerea RANTES KLF, {factor Kruppel-like; MMP, RANTES în activarea expresiei normale a celulelor T })
Diagnosticul bolii	Anti-ADNdc Fractia complementului C4d/eritocitar CRI <sup>a</sup> (complement și I <sup>a</sup> receptor) Fractiile complementului C3, C4
Activitatea bolii/ acutizare	AntiADNdc Nivelul complementului din ser și fracțiile activate: C3, C4, C3a, C5a, C3d, C4d Ba, Bb, sC5b-9 Nivelul interleuchinelor în ser IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IF- α, IF- γ, FNT-α. Marcherii endoteliali activați: ICAM solubili (molecule de adeziune intercelulare), și VCAM (moleculele de adeziune a celulelor vasculare solubile) Trombomodulina Proteinele de fază acută: PCR, ferritina Alți autoanticorpi: antinucleosome, anti-Cq1 Marcherii celulari: CD27, CD4d
Implicarea organelor: Rinichi	Anti-AND dc Anti-C1q Antinucleosome și VCAM și MCP-1 urinar (monocite de atracție a proteinei)

Sistemul cardiovascular	E-selectina VCAM-1 ICAM-1 LDL HDL MCP -1 Anticorpii antifosfolipidici
Neuropsihiatric	Lupus anticoagulant Anticardiolipin Anti- $\beta_2$ glycoproteina-I Anti-ribosomal P

### Semnele clinice comune ale LES:

- Manifestări generale – febră prelungită, fatigabilitate, anorexie, pierdere ponderală.

- Manifestări la nivelul tegumentelor și mucoaselor: Rash malar – eritem facial fix plan/elevat la nivelul proeminențelor malare cu respectarea șanțului nazolabial; Lupus discoid – plăci eritematoase cu cruste keratozice aderente, obstrucție foliculară; posibil cicatrici atrofice; Fotosensibilitate – rash cutanat după expunere la radiații ultraviolete; Ulcerații mucoase (orale, nazofaringiene) nedureroase observate de medic; livedo reticularis; alopecie difuză; xerostomie și xerofthalmie (simptome sicca).

- Afectări osteo-articulare - artrite neerozive, afectând cel puțin două articulații periferice caracterizate prin durere, tumefacție, exudat; miozită, fibromialgii, osteonecroze.

- Afectarea renală - proteinurie persistentă >0,5 g/zi sau cilindrii hematici, granuloși, tubulari sau micști; glomerulonefrite: mezangială, proliferativă focală, proliferativă difuză, membranoasă, scleroză difuză; sindrom nefrotic; hipertensiune arterială; insuficiență renală; cistită lupică.

- Afectare cardiovasculară - pericardită – frecătură pericardică, semne ECG sau evidențierea lichidului pericardic; endocardită Libman-Sacks, miocardită, vasculită, tromboze venoase.

- Afectare neurologică - convulsii; psihoză în absența unor medicamente sau a dezordinilor metabolice ca uremia, cetoacidoza sau perturbări electrolitice; accidente vasculare cerebrale; meningită aseptică; nevrite periferice sau craniene; tulburări de comportament; deficite cognitive; depresie; co-ree; mielită transversă.

- Afectare pulmonară - pleurită: istoric de durere pleurală, frecătură pleurală auscultată de medic sau revărsat pleural; hemoragii pulmonare; hipertensiune pulmonară; boală pulmonară interstițială.

- Afectarea hematologică - anemie hemolitică cu reticulocitoză și test coombs pozitiv; leucopenia <4x10<sup>9</sup>/l la 2 determinări; limfopenie <1,5x10<sup>9</sup>/l la 2 determinări; trombocitopenie <100x10<sup>9</sup>/l în absența unor medicamente care le-ar putea induce; adenopatie; splenomegalie.

- Anomalii imunologice - Ac antinucleari: titru anormal de ANA detectați prin imunofluorescență sau metode echivalente în absența medicamentelor cunoscute care ar induce lupus medicamentos; Ac anti-ADNdc; Ac anti-Sm; teste pozitive pentru Ac antifosfolipide: Ac anticardiolipină de tip IgG, IgM, test pozitiv pentru anticoagulant lupic, teste serologice fals pozitive pentru sifilis >6 luni confirmate prin teste de imobilizare sau absorbție; complexe imune în concentrație crescută; complement seric scăzut (C3).

- ✓ Determinarea chestionarului SLICC și SLEDAI.

- ✓ Determinarea semnelor de insuficiență cardiacă, renală, respiratorie.

### Determinarea activității bolii:

Conform scorului SELENA-SLEDAI (2005):

- ≤3p: Remisie, fără acutizare a bolii
- 3-12p: Activitate minimală sau moderată a bolii
- >12p: Activitate înaltă a bolii

### Diagnosticul diferențial al LES

În funcție de prezentarea clinică, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

- Maladii infecțioase (bacteriene, virale – Epstein-Barr sau citomegalovirus).

- Maladii neoplazice – leucemia, limfoamele, neuroblastomul generalizat, histiocitoza.

- Maladii cronice inflamatorii – colita ulceroasă, sarcoidoza, boala Behcet.

- Alte maladii cronice ale țesutului conjunctiv – AJI, DMJ, boala Kawasaki, alte vasculite, febra reumatismală acută.

- Glomerulonefrite de altă genезă.

- Imunodeficiența, boala Castelman.

- Endocardite, miocardite, pericardite de altă genă.
- Afectări neurologice de altă genă (epilepsie, tumori cerebrale etc.).
- Afectări pulmonare de altă genă.
- Anemia aplastică, anemia hemolitică.
- Leucemia acută la debut.

**Notă:**

1. Excluderea infecțiilor virale, bacteriene prin examinarea fluidelor (metode: reacții de polimerizare în lanț sau serologice).

2. Excluderea leucemiei prin examinarea punctatului sternal (înaintea începerii tratamentului cu glucocorticosteroizi); evaluarea semnelor de inflamație sistemică: anemia, leucocitoza, trombocitoza, vigilență la semnele sindromului de activare macrofagală.

3. Diferențierea de boli interstițiale pulmonare, tuberculoza diseminată, maladia Hodgkin, sacroidoza – examinarea radiologică a cutiei toracice.

4. Diferențierea proceselor voluminoase abdominale – examinarea ultrasonografică a organelor abdominale (în special, în prezența hepatomegaliei, splenomegaliei).

5. Diferențierea de endocardita bacteriană, miocardita, pericardita, anevrism (efectuarea ECG și ecocardiografiei).

6. Diferențierea de alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (examinarea reactanților de fază acută a inflamației, anticorpilor nucleari).

**Algoritmul general de conduită în LES la copil****I. Suspectarea și confirmarea LES**

1. Anamnestic
2. Criterii ACR

3. Investigații de laborator obligatorii și recomandabile
4. Consultația specialiștilor (reumatolog, nefrolog, neurolog, hematolog etc.)

**II. Tratamentul LES**

- Spitalizare în secția specializată reumatologie pediatrică sau SATI
- Tratament cu glucocorticosteroizi

- Tratament cu antimalarice sintetice
- Tratament cu imunosupresoare
- Tratamentul complicațiilor posibile
- Tratamentul comorbidităților posibile

**III. Profilaxia complicațiilor sistemice în LES****Principiile tratamentului LES.**

- Regim menajant (cu evitarea eforturilor fizice excesive în prezența semnelor de insuficiență poliorganică).
- Repausul la pat este necesar pentru bolnavii cu cardită severă și cu insuficiență cardiacă, cu nefrită lupică și cu insuficiență renală, cu insuficiență respiratorie, cu accident vascular cerebral și se va menține până la compensarea cardiacă, renală, respiratorie. După soluționarea procesului acut, nivelul activității fizice va depinde de starea cordului.
- Dieta cu restricții în lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de microelemente (în prezența semnelor de osteoporoză și tratament cronic cu glucocorticosteroizi), pacienților dislipidemici li se recomandă regim hipolipidic.

- Evitarea expunerii la radiațiile ultraviolete; se recomandă folosirea cremelor de fotoprotecție SPF >40, care vor fi aplicate indiferent de anotimp cu 30-60 de minute anterior expunerii, apoi la fiecare 4-6 ore.

- Evitarea medicamentelor care pot induce fotosensibilitate (ex.: sulfamide, peniciline) și a celor implicate în producerea lupusului medicamentos, precum și a unor alimente ce cresc sensibilitatea pielii la RUV (pătrunjel, țelină).

Tratamentul medicamentos are ca scop:

- ✓ Inducerea remisiunii și menținerea acesteia pe o perioadă cât mai îndelungată și prevenirea efectelor secundare ale terapiei.
- ✓ Diminuarea semnelor de activitate a maladiei.
- ✓ Supresia inflamației în răspuns autoimun.

Tratamentul insuficienței cardiace congestive, renale, respiratorii.

#### Tratamentul medicamentos al LES

- ✓ AINS;
- ✓ glucocorticosteroizi;
- ✓ tratament de remisiune.
- Tratament intervențional (plasmaferază) – la indicații speciale.

#### Tratamentul medicamentos al LES (AINS)

AINS sunt indicate în formele ușoare de boală pentru afectarea articulară (anterior folosirii corticosteroizilor și asociat Hidroxiclorochinei), pentru controlul febrei și tratamentul serozitei. De asemenea, se pot folosi pe perioada retragerii corticosteroizilor.

#### Obligatoriu:

- **Naproxenum** (15 mg/kg/zi), de 2 ori *sau*
- **Ibuprofenum** (40 mg/kg/zi), de 3 ori, *sau*
- **Diclofenacum** (2-3 mg/kg/zi), de 2 ori.

**Notă:** Monitorizarea reacțiilor adverse la tratament cu AINS – grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pentru pacienții cu tratament cronic cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu se va institui monitorizarea hemoleucogramei, creatininei, transaminazelor, ureei.

#### Tratamentul medicamentos al LES

#### (glucocorticosteroizi)

#### Recomandabil:

- **Prednisolonum:** oral, inițial 1-2 mg/kg/zi, cu reducerea treptată a dozei inițiale după obținerea răspunsului clinic și celui paraclinic (descreșterea dozei <0,2 mg/kg/zi, imediat cum este posibil), *sau*
- La indicații speciale **Methylprednisolonum:** intravenos în pulsterapie 500-1000 mg/1,73m<sup>2</sup> (20-30 mg/kg) în 3 zile consecutive; poate fi repetat săptămânal sau lunar.

#### Tratamentul medicamentos de remisiune al LES

#### Individualizat:

- **Antimalaricele de sinteză**

Au efect favorabil asupra manifestărilor cutanate, articulare, serozitei, simptomelor constituționale.

**Hydroxycloquinum:** 200-600 mg/zi (maxim 6 mg/kg) datorită toxicității oculare. Beneficiu clinic apare la 4-6 săptămâni. Beneficii suplimentare se obțin și prin efectele lor antigregant și hipolipemiant.

#### Efectele secundare:

- crize de hemoliză la cei cu deficit de glucozo-6 - fosfatdehidrogenază;
- neuropatii periferice, intoleranță digestivă, pigmentări cutanate;

- toxicitatea oculară poate produce leziuni retiniene ireversibile. Se recomandă control oftalmologic la 6 luni pentru identificarea premaculopatiilor.

#### • **Imunosupresoarele**

**Ciclofosfamida** - cel mai folosit imunosupresor. De regulă, se preferă administrarea în pulsuri lunare în doza de 10-15 mg/kg.

#### Efectele secundare:

- constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală);
- gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale);
- dermatologice (alopecie, modificări unghiale);
- hematologice (leucopenie, anemie aplastică);
- genitourinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiența gonadală);
- neoplazii (carcinom vezica urinară, cervix, vulvar);
- cardiopulmonare (fibroza pulmonară, necroza miocardică);
- metabolice (secreție inadecvată de ADH).

**Azathioprinum** folosită de novo sau după pulsterapia cu Ciclofosamidă. Dozele uzuale: 1-2,5 mg/kg/zi, se începe cu doze de 50 mg/zi, care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nu va depăși 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni.

#### Efectele secundare:

- intoleranța digestivă;
- toxicitate hepatică (creșteri ALAT, ASAT, uneori sindrom colestatic sever);
- în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală, pancreatită, hepatită;
- supresie medulară cu creșterea riscului de infecții;
- creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame.

**Mycophenolatulmofetil** - inhibitor de sinteză purinică, folosit de novo sau după terapie cu Ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele: 1-3 g/zi.

#### Efectele secundare:

- toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vome, stomatite);
- leucopenie cu creșterea riscului de infecții.

**Ciclosporinum** – inhibitor al activității limfocitelor T, folosit de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Doze: 2,5-5 mg/kg. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament.

#### Efectele secundare:

- toxicitatea renală, hipertensiune arterială;
- toxicitatea hepatică;

- cutaneomucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie);
- crize epileptiforme, tremor.

**În caz de lipsă a răspunsului clinic și paraclinic, progresarea maladiei, se va reconsidera diagnosticul, se vor aprecia indicii SLICC și SLEDAI.**

**Notă:**

1. În cazul rezistenței la tratament sau într-o evoluție atipică a bolii, se va efectua reevaluarea pacientului în vederea prezenței infecției, sindromului de activare macrofagală sau a altor maladii inflamatorii, cum ar fi vasculitele sistemice.

2. La inițierea tratamentului se indică teste hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, proteinele serice, serologia pentru virusurile hepatice B și C).

3. La creșterea persistentă a valorilor ASAT, infecție cronică cu VHB sau cu VHC se recomandă puncția hepatică.

4. Monitorizarea obligatorie a nivelului ASAT, ALAT, albumină, la fiecare 4-8 săptămâni.

5. Monitorizarea hemoleucogramei, ureei, creatininei, transaminazelor.

6. Control oftalmologic la 6 luni pentru identificarea premaculopatiilor.

## SCLERODERMIA SISTEMICĂ

**Sclerodermia sistemică (SS)** este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv, care se

caracterizează prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, ale organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și dereglări vasospastice difuze, modificările fiind cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

**Sclerodermia sistemică difuză** - se caracterizează prin indurația difuză simetrică a pielii cu includerea regiunilor distale și proximale ale extremităților, ale feței, ale trunchiului, cu progresie rapidă a procesului tegumentar, cu afectarea precoce a organelor interne (cord, pulmonii, tract gastrointestinal, rinichi etc.).

**Sclerodermia sistemică limitată** - se caracterizează prin afectare tegumentară simetrică,

limitată în porțiunile distale ale extremităților și ale feței; progresie lentă a leziunilor pielii, includere tardivă în proces a organelor interne, inclusiv a unor afecțiuni ca hipertensiunea pulmonară, ciroza biliară primară, telangiectaziile tegumentare exprimate și calcinoza subcutanată.

**Sindromul CREST** - variantă a sclerodermiei limitate care include calcinoza, sindromul Raynaud, disfagia, sclerodactilia, teleangiectaziile.

### Informația epidemiologică

Sclerodermia sistemică juvenilă este rară, cu o prevalență de aproximativ 1/100.000. Debutul în copilărie este neobișnuit: copiii sub vârsta de 10 ani reprezintă < 2% din toate cazurile și se estimează că < 10% din toți pacienții au scleroză sistemică înainte de vârsta de 20 de ani. La copii, forma localizată a sclerodermiei este mult mai frecventă decât forma sistemică a sclerodermiei, cu o proporție de 10:1, cele mai frecvente subtipuri fiind morfea și sclerodermia liniară. Sclerodermia liniară reprezintă de cele mai multe ori o afecțiune pediatrică, cu aproximativ 65% dintre pacienți diagnosticați până la vârsta de 18 ani. La copii mai mari de 8 ani, raportul genderic atât în forma sistemică a sclerodermiei, precum și în forma localizată este de aproximativ 3:1, în timp ce la copii mai mici de 8 ani nu s-a constatat nicio prevalență.

### Clasificarea sclerodermiilor

1. Sclerodermia sistemică:

- Forma difuză
- Forma limitată (CREST)
- Forme de suprapunere (overlap syndrome)

2. Sclerodermia localizată:

- Morfea
- Morfea generalizată
- Sclerodermia liniară

- La nivelul feței

- La nivelul extremităților

3. Fasciita cu eozinofilie (Sindromul Schulman)

4. Forme secundare

- Induse medicamentos (Bleomicina)
- Induse chimic
- După transplant de măduvă osoasă

5. Pseudosclerodermii:

a. Scleromixedem

b. După întreruperea tratamentului dietetic în fenilcetonurie și reversibile la reintroducerea acestuia.

### Forme clinice ale SS:

*Sclerodermia sistemică, forma difuză:*

- Fibroza cutanată difuză, afectând inclusiv segmentele proximale ale membrelor, trunchiului și fața;

- Afectarea viscerală precoce.

*Sclerodermia sistemică, forma limitată (CREST):*

- Asociere de calcinoză, sindrom Raynaud, afectarea esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazii

- Afectare viscerală posibilă, dar tardivă.

*Forme de suprapunere (overlap syndrome):*

- Modificări cutanate de Sclerodermia și alte manifestări de colagenoză.

**Criterii de diagnostic****Criteriile de diagnostic ale SS juvenile**

Elaborate în comun de către Societatea Europeană de Reumatologie, Colegiul

American de Reumatologie și Liga Europeană de Luptă contra Reumatismului;

**Criteriu major:**

1. Îngroșarea/subțierea/indurarea pielii degetelor proximal de articulațiile metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene

**Criteriu minor:**

2. Fenomenul Raynaud
3. Sclerodactilia
4. Ulcere digitale
5. Abnormalități la capilaroscopia
6. Disfagie
7. Reflux gastroesofagian
8. Aritmii cardiace
9. Insuficiență cardiacă
10. Fibroză pulmonară
11. Difuzia gazelor reduce
12. Hipertensiunea pulmonară
13. Criză renală
14. Hipertensiune
15. Neuropatie
16. Sindromul de tunel carpal
17. Artrita
18. Miozita
19. Contracturi
20. Serologic, prezența autoanticorpilor (spre ex.: anti-Scl70)

**Diagnostic pozitiv:** 1 criteriu major și cel puțin 2 criterii minore

**Variante clinico-evolutive:**

1. Acută, rapid progresivă:
  - Dezvoltarea fibrozei generalizate a pielii.
  - Afectarea organelor interne în primii 2 ani de la debutul bolii.
2. Subacută, moderat progresivă:
  - Predomină semnele inflamatorii imune (edem tegumentar, artrită, miozită); sunt posibile formele de suprapunere (sindromul overlap).
3. Cronică, lent progresivă:
  - Predomină patologia vasculară la debutul bolii cu dezvoltarea treptată a modificărilor tegumentare, progresia modificărilor ischemice, patologia viscerală.

**Stadiile maladiei**

I – debut: se depistează 1-3 zone de afectare;

II – stadiu de generalizare: sistemică; afectare cu caracter polisistemic;

III – stadiu tardiv: se depistează insuficiența unui sau a mai multor organe (cord, pulmoni, rinichi).

**Factori favorizanți în declanșarea SS:**

- Factorii infecțioși, în special virusii (retrovirusii, citomegalovirusul, herpes virusii etc.).
- Factorii toxici pot avea rol declanșator al bolii la persoanele predispușe genetic (pulbere de siliciu, policlorura de vinil, hidrocarburi aromatice, silicon (implante de silicon), rezine epoxy, toluen, benzene, tricloretilen).
- Preparate medicamentoase: Bleomicina, amfetamine, Pentazocin, Cocaina, sărurile de aur, metalele grele, Ergotamina, β-adrenoblocantele etc.
- Microchimerismul îndelungat.
- Anamneza heredocolaterală agravată pentru maladii autoimune.

**Afectarea vasculară**

• **Sindromul Raynaud** - spasmul simetric paroxistic al arteriilor digitale, arteriolelor, declanșate de frig, stres emoțional; caracterizate de schimbarea ulterioară a culorii tegumentelor – paliditate, cianoză, hiperemie. Deseori, spasmul vascular este însoțit de tumefierea articulațiilor interfalangiene, sindrom algic.

• **Teleangiectazii** – caracteristice sclerozei sistemice juvenile, sunt fine dilatații maculare ale tegumentelor sau membranelor mucoase ale vaselor sangvine; cu localizare specifică pe palme, față; reprezintă un semn tardiv al bolii.

**Afectarea cutanată**

Se constată afectarea în stadii a tegumentelor – edem, indurație, atrofie. Diferite stadii ale afectării cutanate pot fi evidențiate la un singur pacient. Clinic, se apreciază palpator prin cuantificarea Scorului Rodnan Modificat.

**Stadiu de debut** – edem dur preponderent al mâinilor și feței; tegumentele de o culoare roz-violacee.

**Stadiu de indurație (scleroză)** – apare indurația tegumentelor, diminuarea elasticității ei. Pliul cutanat devine dificil de pensat din cauza aderenței pielii de țesuturile subcutanate. Extinderea procesului proximal la nivelul extremităților, trunchiului și feței. Scleroza centrofacială și atrofia subcutanată determină aspectul de „icoană bizantină”.

**Stadiu de atrofie** – survine atrofia pielii, tegumentele fiind lucioase, dereglări de pigmentație (inițial se constată hiperpigmentație, ulterior – hipopigmentație). Ca urmare a atrofiei foliculilor piloși, glandelor sebacee și sudoripare, pielea devine aspră, uscată, diminuarea piloziității.

**Modificări specifice în SS:**

- Afectarea tegumentelor feței: ștergerea pliurilor de pe frunte, nasul ascuțit, buzele strânse (microstomia), pliuri radiale în jurul buzelor;

- Anomalii de pigmentație traduse prin apariția zonelor de hiper- și hipopigmentare (în focar sau punctiforme cu crearea aspectului „piper cu sare”);

- La nivelul mâinilor modificările descrise reduc semnificativ mobilitatea articulațiilor mici, realizând aspectul „mâinii în gheară”, fiind numite sclerodactilia.

- Ulcere digitale – apar pe falangele distale ale degetelor.

- Ulcere cutanate – localizate pe suprafațe supuse contactului mecanic (localizate la nivelul articulației genunchilor, coatelor, talocrurale, calcaneene).

- Calciferi subcutanate, periarticulare, ligamentare, ale proeminențelor osoase, diverse schimbări trofice ale unghiilor, părului, hipercheratoză. Sunt posibile detașări ale calcinetelor, cu eliminări alb-brânzoase.

- Gangrena uscată – necroza pielii și a țesuturilor subcutanate; inițierea proceselor la nivelul falangelor distale ale mâinilor; extindere spre falangele medii cu demarcație ulterioară și posibilă autoamputare.

**Afectarea osteo-articulară**

- Sindromul articular: poliartralgii și uneori artrite cu localizarea în articulațiile mici și medii cu predominarea schimbărilor fibroase periarticulare și formarea contracturilor. Distrucția articulară este minimă sau absent.

- Afectările tenosinoviale: prezența sindromului de tunel carpian și a crepitației palpabile la mișcare în regiunea tendoanelor extensorii și flexorii ale degetelor, în porțiunea distală a antebrațului, a genunchilor și a tendonului Achille.

- Afectarea osoasă: dezvoltarea osteolizei mai frecvent a degetelor. Osteoliza cauzează resorbția osului distal și, de obicei, mult mai rar a falangei mijlocii.

**Afectarea musculară**

- Miopatie fibrozantă non-inflamatorie non-progresantă – se manifestă prin slăbiciune moderată în grupurile de mușchi proximali; creșterea neînsemnată a CK.

- Miopatia inflamatorie – se manifestă prin mialgii, slăbiciune musculară proximală, creșterea marcantă a CK, modificări inflamatorii la EMG și în biopsii.

- Atrofia musculară în forma difuză a SS determinată de limitarea mișcărilor articulatorii și apariția contracturilor.

**Afectarea TGI**

- Hipotonia esofagului.

- Stricturi la nivelul esofagului – localizarea în treimea inferioară.

- Eroziuni și ulcere ale esofagului, determinate de refluxul gastroesofagian.

- Hipotonia stomacului.

- Hemoragii gastrice – complicație rară, ce poate surveni în caz de apariție a multiplelor teleangiectazii localizate la nivelul mucoasei gastrice.

- Sindrom de malabsorbție.

- Hipotonia intestinului gros, caracterizată clinic prin constipație.

**Afectarea pulmonară**

- Dispnee de diferită intensitate, de obicei progresivă.

- Tuse seacă (este deosebit de persistentă la pacienții cu fibroză pulmonară avansată).

- Uneori, dureri toracice legate de afectarea pleurei.

- Auscultativ: raluri seci la inspir, preponderent în regiunile bazale.

- Complicații pulmonare – alveolită fibrozantă; pneumoscleroză bazal-difuză; hipertensiune arterială pulmonară.

**Afectarea cardiacă**

- Deseori asimptomatică și se constată doar instrumental:
  - cardiomeglie;
  - diverse dereglări de ritm și de conducere;

- afectarea endocardului contribuie la formarea viciilor sclerodermice cu evoluție benignă. Se afectează mai frecvent valva mitrală, tricuspida și mai rar cea aortică cu predominarea insuficienței valvulare;

- pericardita clinic manifestă apare rar, este o exprimare a poliserozitei.

**Afectarea renală**

- Modificări neînsemnate ale sedimentului urinar, afectarea funcției canalelor proximale.

- Nefropatia acută (criză renală sclerodermică) cu debutul rapid al hipertensiunii arteriale maligne, deteriorare a funcției renale, modificarea sedimentului urinar.

**Afectarea SNC**

- Polineuropatie

- Neuropatie senzitivă trigeminală – afectarea uni- sau bilaterală cu senzații de amorțeală, parestezie, durere.

**Scorul cutanat modificat Rodnan (mRSS).** Evaluarea indurației tegumentare pe o scală de la 0 (normal), 1 (indurație ușoară), 2 (indurație moderată) și 3 (indurație severă cu pliu cutanat dificil de pensat) – pentru 17 zone anatomice ale corpului: față, torace anterior, abdomen, hemipărțile separate (dreapta/stânga), suprafețele palmare și dorsale ale mâinilor, antebrațele, brațele, coapse, gambe și suprafețele plantare și dorsale ale picioarelor.

Valorile individuale obținute se sumează, reprezentând Scorul total al sclerozei cutanate.

Scorul maximal este 51 de puncte, care se mai consideră marker surogat al afectării viscerale.

**Interpretare:**

Un scor mRSS > 20 la momentul diagnosticării bolii se asociază cu afectarea cardiacă și este un factor predictiv pentru criza sclerodermică renală și mortalitatea în următorii 4 ani.

Ameliorarea scorului cutanat a fost raportată a se asocia cu ameliorarea supraviețuirii, indicând extensia cutanată ca un factor de prognostic al supraviețuirii, iar cuantificarea acesteia ca un marker util al activității bolii.

**Investigații paraclinice****Teste non-specifice:**

- Hemoleucograma, reacții de fază acută.

**Teste specifice pentru SS:**

- Profilul anticorpilor (ANA, ACA, Anti-SCL-70, Anti-topoizomeraza I ș. a.).

**Teste și proceduri pentru determinarea implicării în proces a organelor interne și pentru efectuarea diagnosticului diferențial:**

- Biochimia serică (ALAT, ASAT, bilirubina totală și fracțiile ei, reacția cu timol, fosfataza alcalină, creatinkinaza, ureea, proteina totală, albumina, gamaglobuline, fibrinogenul).

- Imunoglobulinele serice (IgG, IgA și IgM), crioglobulinele serice, complexe imune circulante, factorul reumatoid.
- Sumarul urinei.
- Clearance-ul creatininei endogene.
- Examinarea radiologică articulară, a cutiei toracice.
- Electrocardiografia.
- Electromiografia.
- Ecocardiografia (cu estimarea presiunii în artera pulmonară).
- Capilaroscopia.
- Spirografia.
- Ultrasonografia organelor interne.
- Arteriografia.
- Determinarea factorilor de transfer al gazelor.
- Ultrasonografia articulară sau tomografia computerizată (la necesitate) sau rezonanța magnetică nucleară (la necesitate).
- Biopsia pielii.

**Profilul anticorpilor în SS**

Anticorpii	Prevalența (%)	Asocierea clinică
Anticentromer	20-30	Sclerodermia limitată, sindromul CREST, hipertensiunea pulmonară
Antitopoizomeraza (anti-Scl-70)	15-20	Sclerodermia difuză, afectarea pulmonară interstițială
Anti-PM-Scl	2-3	Polimiozita/formele de suprapunere (overlap sindrom)
Anti-To/Th	2-5	Sclerodermia limitată
Anti-ARN polimeraza	20	Sclerodermia difuză
Antifibrillar	4	Sclerodermia difuză, miozita, hipertensiunea pulmonară, maladie renală
Anti-Ku, Anti-Sm, Anti-U1RNP	Rar	Formele de suprapunere ale SS
Anticorpii anticardiopinic	20-25	Formele difuze/limitate; rareori posibil – sindrom antifosfolipidic secundar

**Diagnosticul diferențial al SS**

- Alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (artrita juvenilă, lupusul eritematos sistemic, polimiozita idiopatică).

- Fasciita eozinofilă și alte boli sclerodermice (sclerodermia locală, scleroderma Buschke, fibroza multifocală, sclerodermia indusă, pseudoscleroderma).
- Sindromul paraneoplastic.
- Bolile cu care se asociază sindromul Raynaud.



<b>Diagnosticul diferențial al formelor clinice de SS</b>	
<b>Forma difuză (ScS-d)</b>	<b>Forma limitată (ScS-l)</b>
Afectare cutanată proximală și a trunchiului; Poate afecta fața și gâtul.	Afectare cutanată limitată distal (mâini, antebrațe, față, gât), fără afectarea feței
Apariția recentă a sindromului Raynaud (~1 an), de obicei survine concomitent cu afectarea cutanată	Sindromul Raynaud poate fi prezent ani înainte de debutul bolii și se menține îndelungat
Fricțiuni la nivelul tendoanelor sunt posibile	De obicei nu se constată fricțiuni la nivelul tendoanelor
Modificarea capilarelor la nivelul patului unghial, cu distrucție capilară	Dilatații capilare la nivelul patului unghial, fără distrucții
Pozitivitatea Ac anti-topoizomerază (~30%); absența Ac anti-centromerici (ACA)	Incidență mare a ACA (70-80%)
Criza sclerodermică renală posibilă în caz de ARN polimeraza pozitivă.	Afectare renală și cardiacă rară
Afectare precoce prin fibroză pulmonară, insuficiență renală, afectare miocardică, afectare gastrointestinală difuză	Hipertensiune pulmonară (tardiv), calcinoză, teleangiectazii
Rata mortalității mai înaltă	

<b>Diagnosticul diferențial al SS cu alte entități clinice</b>			
<b>Denumirea maladiei</b>	<b>Particularități comune</b>	<b>Deosebiri clinice</b>	<b>Metode de diagnostic suplimentar</b>
<b>Fasciita eozinofilică difuză</b>	Indurația tegumentelor Apariția contracturilor flexorii	Afectarea pielii de tip „coajă de portocală” Faciesul și degetele nu sunt afectate Eozinofilie Afectarea organelor interne nu este specifică	Eozinofilie
<b>Scleredemul Bushke</b>	Apariția indurației pronunțate a feței, gâtului, centura scapulară	Absența fenomenului Raynaud, activității imunologice și afectării organelor interne	Analiza imunoserologică a sângelui, tomografia computerizată, radiografia, FEGDS
<b>Sclerodermia limitată</b>	Afectarea pielii	Absența fenomenului Raynaud, activității imunologice și afectării organelor interne	Analiza imunoserologică a sângelui, tomografia computerizată a cutiei toracice, spirometria, FEGDS ș.a.

<b>Fibroza multifocală</b>	Fibroză retroperitoneală, intraperitoneală și mediastinală, zone de fibroză pulmonară, oculară, glanda tiroidă. Forme rare – contractura Dupuytren, cheloid	Absența fenomenului Raynaud, sindromul cutanat specific, activitatea imunologică	Analiza imunoserologică a sângelui
<b>Sclerodermia paraneoplastică</b>	Fibroza țesuturilor periarticulare, contracturi	Absența sindromului cutanat specific fenomenului Raynaud și afectării organelor interne	Analiza imunoserologică a sângelui, tomografia computerizată, radiografia, FEGDS
<b>Pseudosclerodermia</b>	Indurația pielii	Semne caracteristice ale dereglărilor metabolice congenitale sau înnăscute: porfirie, fenilcetonurie, amiloidoză, pseudosclerodermia diabetică, scleromixedemul ș.a.	Analiza imunoserologică a sângelui, biopsie cutanată

**Principiile tratamentului SS:**

• Regim (menajant cu evitarea eforturilor fizice excesive în prezența semnelor de insuficiență poliorganică).

• Dieta cu restricții de lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de microelemente (în prezența semnelor de osteoporoză și tratament cronic cu glucocorticosteroizi).

**Tratamentul medicamentos:***Tratament patogenetic:*

- Blocante ale canalelor de calciu
- Antagoniștii receptorilor  $\alpha 1$ -adrenergici
- Analogi ai prostacilinei
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
- Inhibitorii fosfodiesterazei
- Antagoniștii receptorilor endotelinei

*Tratament antifibrozant**Tratament imunosupresant:*

- D-penicilamina
- Glucorticosteroizi
- Metotrexat
- Ciclosporina
- Ciclofosfamida

*Tratament simptomatic**Tratament de reabilitare.***Tratamentul patogenetic al SS – medicația vasoactivă**

- Blocante ale canalelor de calciu
- Antagoniștii receptorilor  $\alpha 1$ -adrenergici
- Analogi ai prostacilinei
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

- Inhibitorii fosfodiesterazei

- Antagoniștii receptorilor endotelinei

**Blocantele canalelor de calciu, acțiune lentă:**

– Conform recomandărilor EULAR, reprezintă linia I de tratament. Manifestă acțiune vasodilatatoare periferică, astfel ameliorând microcirculația. Nifedipinum se indică în doză de 10-30 mg/kg în 2-3 prize, durata tratamentului – nu mai puțin 6-12 luni. Amlodipinum se indică în doze de 5-10 mg/kg în 1-2 prize, durata tratamentului – nu mai puțin de 12 luni.

*Indicații:*

- Vasospasm periferic accentuat în sclerodermia sistemică
- Sindrom Raynaud

*Reacții adverse posibile:* hipotensiune, vasodilatare, edem periferic, cefalee ș.a.

**Antagoniștii receptorilor  $\alpha 1$ -adrenergici**

Prazosinum în doze de 1-3 mg/zi manifestă efect moderat în fenomenul Raynaud.

**Pentoxifilinum**

Se indică în perfuzie intravenoasă în doză de 20 mg pe an de viață în 24 h în 2 prize, timp de 12-14 zile, apoi se indică în aceeași doză cu administrare perorală. Durata administrării preparatului – cel puțin 6-12 luni.

*Indicații:*

- Sclerodermie sistemică cu activitatea înaltă și afectarea rapid-progresantă a organelor interne
- Sindrom Raynaud.

**Dipiridamolul**

Se indică în doze de 5 mg/kg pe zi în 2-3 prize. Durata tratamentului – cel puțin 12 luni

**Indicații:**

- Sclerodermia sistemică
- Sclerodermia limitată forma extinsă.
- Sclerodermia liniară
- Sindroamele overlap

**Analogi ai prostaglandinelor**

Preparatul alprostadilum se administrează în 2 prize; doza zilnică este 6 ng/kg/h. Preparatul se administrează doar prin infuzomat; cu viteza de 50-75 ml/h, nu mai puțin de 2 ore. Durata tratamentului este de 14 zile, apoi doza se micșorează până la 3 ng/kg/h timp de 3 zile, după care se anulează.

**Indicații:**

- Vasospasm periferic accentuat în SS
- Sindrom Raynaud.

**Tratamentul imunosupresant al SS**

- D-penicilamina
- Glucocorticosteroizi
- Metotrexat
- Ciclosporina
- Ciclofosfamida

**D-penicilaminum:**

Tratamentul începe cu doze mici (50 mg/zi), care cresc până la 5-8 mg/kg/zi; administrare îndelungată (pe parcursul 2-6 ani) – până la diminuarea ori dispariția fibrozei.

**Indicații:**

- Sclerodermia sistemică
- Sclerodermia limitată forma extinsă și profundă
- Sclerodermia liniară
- Sindroame overlap

**Glucocorticosteroizi**

Doza maximală în 24 h de Prednisolonum este 0,5-1 mg/kg timp de 1-2 luni, apoi – diminuarea treptată până la doza de întreținere (0,2-0,3 mg/kg/zi); durata tratamentului – câțiva ani.

**Indicații:**

- Semne clinice și paraclinice de activitate inflamatorie și imunologică;

- Sindroamele de suprapunere.

**Methotrexatum**

- 10-15 mg/m<sup>2</sup>/doză; o dată săptămânal; per os sau subcutanat, în asociere cu acid folic 1 mg/zi în zilele fără metotrexat.

**Ciclofosfamidum**

Doza de 15 mg/kg în perfuzie endovenoasă, 1 dată pe lună timp de 6-12 luni, apoi 15 mg/kg 1 dată în 2-3 luni timp de 6-12 luni cu anularea completă a preparatului și prescrierea imunodepresantelor (D-penicilamin, hidroxiclochi- na, metotrexat ș.a.).

**Indicații:** activitatea înaltă a sclerodermiei forma sistemice și afectarea rapid-progresivă a organelor interne.

**Micofenolat mofetil:**

- Unele studii evidențiază efectul benefic în tratamentul atingerii pulmonare din sclerodermia sistemică, tratamentul fiind bine tolerat și sigur.

- Există studii comparative între micofenolatul mofetil și prednisolon în doză mică (sub 10 mg/zi), medicațiile fiind administrate la pacienții cu atingere pulmonară în cadrul sclerodermiei sistemice. Rezultatele indică efectul benefic al asocierii micofenolatul mofetil - doze mici de corticosteroizi, dacă tratamentul este introdus la debutul modificărilor, asocierea dovedindu-se nu numai benefică, ci și sigură și bine tolerată.

**Tratamentul antifibrozanț al SS**

Acțiunea principală – inhibarea biosintezei colagenului și/sau glicozaminoglicanilor:

- **Colchicinum** - inhibă acumularea de colagen prin blocarea transformării procolagenului în colagen, intervenind în transportul acestuia la nivelul microtubulilor intracelulari și stimulează producerea de colagenază;
- **D-penicilaminum** - interferează cu formarea și legarea colagenului, având și acțiune imunosupresivă; nu s-a dovedit a fi eficientă în cazul sclerodermiei sistemice cu atingeri pulmonare.

**Tratamentul simptomatic al SS**

<b>Tratamentul simptomatic al SS</b>	
<b>Manifestarea clinică</b>	<b>Metoda de tratament</b>
Fenomenul Raynaud	Blocantele canalelor de calciu Blocantele receptorilor angiotensinei tip II (Losartan) Analogi ai prostacilinei (iloprost i/v) Inhibitorii de fosfodiesterază Tratament chirurgical - simpatectomie
Ulcere digitale	Similar Fenomenului Raynaud Antagoniștii receptorilor de endotelină (Bosentan)

Fibroza tegumentară	Imunosupresante (D-penicilamina, metotrexat, ciclosporina, tacrolimus, relaxin, IVIG)
Artrita	AINS Glucocorticosteroizi în doze mici DMARDS (metotrexat)
Miozita	Imunosupresante (GCS, MTX și azatioprina)
Afectarea gastrointestinală	Inhibitorii pompei de protoni Agenți prokinetici Blocantele canalelor de calciu
Criza renală sclerodermică	Inhibitorii ACE Antihipertensive Dializa Transplant renal
Hipertensiunea pulmonară	Blocantele canalelor de calciu Analogi ai prostacilinei Blocante ale receptorului endotelinei Inhibitorii de fosfodiesterază Tratament combinat Imatinib Transplant pulmonar
Afectarea pulmonară interstițială	Imunosupresante (GCS, ciclofosfamida) Imatinib Transplant pulmonar
Maladie multisistemică, stadiu avansat	Imunosupresante (ATG, ALG și MMF) Transplant autolog de celule stem

ACE: enzima de conversie a angiotensinei; ALG: globulina antilinfocitară; ATG: globulina antitimocitară; DMARD: preparate antireumatice modificatoare ale bolii; IVIG: imunoglobulina intravenoasă; MMF: micofenolat mofetil.

### Tratamentul nonfarmacologic al SS

La recomandări speciale:

#### Tratamentul chirurgical

Alternative de tratament chirurgical:

- Simpatectomie în caz de sindrom Raynaud pronunțat;
- Transplant renal, în caz de criză renală sclerodermică;
- Transplant pulmonar, în caz de afectare severă sclerodermică a pulmonilor;
- Transplant autolog de celule stem, în stadiu avansat al sclerozei sistemice.

#### Tratamentul de reabilitare

- Reabilitarea reprezintă cheia succesului în cazul artritei persistente: se va utiliza terapia intensivă cu remedii fizice, terapia ocupațională.

- Terapia fizică și ocupațională trebuie inițiată precoce prin proceduri fizice în toate formele de boală, împreună cu cea medicamentoasă și/sau alte modalități terapeutice.

- Elaborarea programului de gimnastică curativă la domiciliu, protecția articulară habituală, coordonarea tratamentului ocupațional cu programul școlar.

- Reabilitarea psihologică pentru pacienți și pentru părinți, pedagogi; acordarea asistenței educaționale părinților, suport psihosocial. Se recomandă tehnici cognitive-comportamentale care reduc intensitatea durerii, redau încredere în sine, sporesc speranța vindecării.

#### Complicațiile SS:

- Ulcere, necroze, gangrene digitale
- Hipertensiune pulmonară

- Hipertensiune arterială
- Boală de reflux gastroesofagian, reflux-esofagită
- Sindrom de malabsorbție
- Complicații ale tratamentului.

## FEBRA REUMATISMALĂ ACUTĂ

**Febra reumatismală acută (FRA)** se consideră o maladie sechelară nonsupurativă a faringitei acute cu streptococul  $\beta$ -hemolitic, grupul A, cu afectarea cordului, articulațiilor, sistemului nervos central, tegumentelor și a țesuturilor subcutanate, cu tendință spre evoluție cronică cu exacerbări și cu consecințe grave din motivele instalării carditei reumatismale sau a cardiopatiei reumatismale (leziuni valvulare cu sechele fibroase).

Agentul cauzal al bolii este streptococul  $\beta$ -hemolitic, grupul A, care are capacitatea de a sintetiza o varietate de antigeni. Morfopatologic FRA este determinată de leziunile exsudative și proliferative-granulomatoase. Leziunile exsudative apar în procesul de degenerescență mucoidă, cu afectarea vaselor, valvelor și a pericardului, însoțite de edem, aglomerare limfocitară și plasmocitară. Leziunile proliferative-granulomatoase sunt reprezentate de nodulii Aschoff. Evoluția nodulilor Aschoff este în medie de 4 luni. Din aceste considerente tratamentul antiinflamator precoce în fazele incipiente va permite evitarea apariției cicatricelor perivasculare sau a depunerilor fibroase printre miofibrile.

### Informația epidemiologică

FRA are incidență sporită la copiii cu vârstele cuprinse între 5 și 15 ani, media vârstei la debutul bolii – 10 ani. În ultimii 80 de ani, incidența FRA în SUA și în alte țări industrializate a scăzut considerabil și, la momentul actual, constituie 1 la 100.000 populație. Totodată, în țările în curs de dezvoltare FRA și cardiopatia reumatismală cronică constituie o problemă națională. Astfel, în Australia și în Noua Zeelandă, incidența anuală a FRA este de 374 la 100.000. Aproximativ 60% dintre acești pacienți în anii următori dezvoltă cardiopatia reumatismală cronică.

### Factori de risc ai FRA

- Nutriție deficitară cu carență de vitamine C, A, D, calciu și fosfor.
- Predispoziție ereditară.
- Condiții insalubre de viață.
- Colectivități aglomerate (școli, familii aglomerate cazate de spații restrânse).
- Infecțiile streptococice repetate.
- Variațiile sezoniere (iarna, primăvara, concomitent cu variațiile sezoniere ale faringitei streptococice).

- Purtători de streptococi din grupul A în căile respiratorii superioare.

### Sindroamele clinice de bază (criteriile majore și minore) ale FRA:

**Artrita:** migratorie cu afectarea mai frecventă a articulațiilor mari și medii (genunchi, talocrurale, coate, radiocarpiene); inflamația articulară, de regulă, persistă 7 zile (rareori, până la 2-3 săptămâni); artrita răspunde rapid la medicația salicilică; nu există sechele anatomice sau funcționale ale artritei din FRA.

**Cardita** (aproximativ 40% dintre pacienți): disconfort ușor sau moderat în regiunea precordiacă, prezența semnelor de miocardită, endocardită, pericardită, pancardită; cardiomegalie; insuficiența cardiacă; diminuarea zgomotelor cardiace; apariția suflurilor (holosistolic apical, diastolic la mitrală sau aortală, tahicardie sinuzală persistentă). Anatomic endocardita reumatică evoluează în 3 faze: infiltrație, organizare, cicatrizare. Instalarea leziunilor valvulare se notează în insuficiența mitrală timp de 2-3 săptămâni, în insuficiența aortală – 6 luni și în stenoza mitrală mai mult de 6 luni. Pericardita reumatică deseori se prezintă sub 2 forme: pericardita acută fibrinoasă și pericardita exsudativă. Pentru cardita reumatismală se recomandă utilizarea criteriilor de diagnosticare după Friedberg-Stoelerman, care presupune următoarele: apariția suflurilor organice, constatarea cardiomegaliei în puseu de FRA, apariția frecăturii pericardice sau a exsudatului pericardic, semne de insuficiență cardiacă.

**Coreea minor** (Sydenham, *St. Vitus dance*): mișcări coreiforme dezorganizate distale, hipotonie musculară, vorbire sacadată, dereglarea scrisului, instabilitate psihică și fizică, grimase, zâmbet „mască de piatră”, limba cu aspect de „sac de viermi”. Coreea are o perioadă de latență mai prelungită după o faringită streptococică – aproximativ la 8 luni, mai frecvent se notează la fete în vârsta de 7-12 ani. Manifestările coreiforme dispar în somn. Frecvent mișcărilor coreice sunt unilaterale. Durata tulburărilor coreice este la 2-3 săptămâni, în cazuri grave poate fi și 3-4 luni. Pot apărea acutizări ale semnelor clinice ale coreei.

**Eritemul inelar (marginat, Leiner):** apare rar în 3-5% din cazuri, este specific pentru FRA, prezintă eritem evanescent, nonpruritic, roz, frecvent pe trunchi, părțile proximale și niciodată pe față, cu diametru de 1-3 cm, cu margini serpiginoase. Eritemul mărginat apare în perioada de debut a bolii și este prezent numai la pacienții cu cardită.

**Nodulii subcutanați:** apar pe suprafața extensoare a articulațiilor coatelor, genunchilor, interfalangiene, scalp, *processus spinosus* al vertebrelor lombare sau toracice. Nodulii sunt consistenți, nedureroși, cu diametrul în jur de 2 cm, apar

frecvent peste 2 sau 3 săptămâni de la debutul febrei. Nodulii subcutanați se consideră markerul severității carditei.

**Febra:** este prezentă în 90% din cazuri, este mai înaltă de 39°C și se menține aproximativ

o săptămână; în coree febra poate absentă.

**Artralgia:** nu se va lua în considerare în prezența artritei.

**Mărirea duratei intervalului PQ:** nu se va lua în considerare în prezența carditei.

**Dureri abdominale:** sunt notate în perioada de debut a FRA, este rezultatul inflamației vaselor mezenteriale (vasculita mezenterială) și care poate mima clinica apendicitei acute.

**Epistaxisul.**

**Criteriile de diagnostic ale FRA**  
(criterii OMS 2002-2003, bazate pe criteriile revizuite Jones\*, 2015)

Categoriile de diagnosticare	Criteriile
Episod primar de FRA	2 majore sau unul major și 2 minore plus depistare de infecție streptococică din grupul A
Recurență de FRA, la pacientul fără cardiopatie reumatismală cronică	2 majore sau unul major și 2 minore plus depistare de infecție streptococică din grupul A
Recurență de FRA, la pacientul cu cardiopatie reumatismală cronică	2 minore plus depistare de infecție streptococică din grupul A
Coree reumatismală Debut insidios al carditei reumatice	Alte criterii majore sau fără depistare de infecție streptococică din grupul A
Cardiopatie reumatismală cronică (pacient primar prezentat cu stenoză mitrală sau cu boală mixtă mitrală sau/și boală aortală)	Nu sunt necesare alte criterii pentru diagnosticare

**Criterii majore:** cardită, poliartrită, coree, eritem marginat, noduli subcutanați.

**Criterii minore:** clinice – febră, poliartralgie; paraclinice – majorarea indicilor reactanți de fază acută (VSH, leucocite); ECG – mărirea duratei intervalului PQ.

**Evidență de infecție streptococică în ultimele 45 de zile** – majorarea titrului de ASL-O sau a altor anticorpi

antistreptococi sau cultură faringiană pozitivă, sau test rapid pentru streptococul din grupul A, sau scarlatină recent suportată.

*\*Ultima revizuire a criteriilor Jones a pus în discuție stabilirea diagnosticului final de FRA în baza Ecocardiografiei Doppler color.*

**Clasificarea FRA (OMS, 1994)**

Sindromul clinic de bază	Sindromul clinic secundar	Gradul de activitate	Evoluția	Consecințele	Stadiul IC (NYHA)
Reumocardită primară • Reumocardită recidivantă: – fără valvulopatie – pe fundalul valvulopatiei • Artrita: – fără implicarea evidentă a cordului – cu implicarea cordului • Coree: – fără implicarea evidentă a cordului – cu implicarea cordului • Valvulopatie reumatismală primar depistată	• Eritem marginal • Noduli reumatismali subcutanați • Artralgii • Sindrom abdominal și alte serozite • Infecție streptococică precedentă	Maxim Mediu Minim	Acută Trenantă Latentă	Fără valvulopatie Cu valvulopatie	I II III IV

**Diagnosticul diferențial al FRA**

În funcție de prezentarea clinică, exprimarea criteriilor majore sau minore, este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu următoarele maladii:

- Artrita juvenilă idiopatică.
- Lupusul eritematos sistemic.
- Artritele reactive în special artrita reactivă poststreptococică.
- Artrita septică.
- Leucemia acută la debut.
- Miocardita de etiologie virală.

**Notă:**

1. Excluderea leucemiei prin examinarea punctatului sternal (înaintea inițierii tratamentului cu glucocorticosteroizi).
2. Excluderea osteomielitei – efectuarea scintigrafiei osoase.
3. Diferențierea proceselor voluminoase abdominale – examinarea ultrasonografică a organelor abdominale (în special, în prezența hepatomegaliei, a splenomegaliei).
4. Diferențierea de endocardita bacteriană, miocardita, pericardita, anevrismul (efectuarea ECG și ecocardiografiei).
5. Diferențierea de alte maladii difuze ale țesutului conjunctiv (examinarea reactanților de fază acută a inflamației, anticorpilor antinucleari).

**Principiile tratamentului FRA**

- Repausul la pat este necesar pentru bolnavii cu cardită severă și cu insuficiență cardiacă și se va menține până la compensarea cardiacă. La copiii cu artrită, fără cardită, repausul la pat este indicat până la ameliorarea simptomelor, apoi se trece la repausul relativ până la dispariția semnelor de activitate a procesului reumatismal. După soluționarea procesului acut, nivelul activității fizice va depinde de starea cordului.
- Dieta cu restricții de lichide și hiposodată (în prezența semnelor de IC), cu aport sporit de potasiu și de microelemente, cu un conținut proteic normal pentru continuarea creșterii și dezvoltării copilului. În prezența febrei, cantitatea de lichid trebuie să atingă 2500–3000 ml/ zi, pentru acoperirea pierderilor cauzate de febră.
- Tratamentul medicamentos are ca scop:
  - Eradicarea infecției streptococice și profilaxia ei.
  - Diminuarea semnelor de activitate a maladiei.
  - Supresia inflamației în răspuns autoimun.
  - Tratamentul insuficienței cardiace congestive.
  - Profilaxia posibilelor recurențe ale infecției streptococice și prevenirea cardiopatiei reumatismale cronice.

- Tratamentul de reabilitare, sanarea focarelor cronice de infecție (ORL-ist, stomatolog).

**Tratamentul medicamentos al FRA**

Scopul: eradicarea infecției streptococice și profilaxia ei.

**1. Tratamentul cu antibiotice:**

- Inițial, cu Fenoximethylpenicilinum pentru minim 10 zile, *per os*, 250 mg, de 2-3 ori pe zi, timp de 10 zile *sau*
  - Amoxicillinum 1-1,5 g, în 24 de ore, pentru copiii mari de 12 ani și 500-750 mg, în 24 de ore, pentru copiii de 5-12 ani, timp de 10 zile, *per os*, apoi
  - Benzatin benzilpenicilinum 600 000 UI, i.m., pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg *sau*
  - Benzatin benzilpenicilinum 1,2 mln UI, i.m., pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg.
- La copiii cu alergii la Penicilină:*
  - Erythromycinum 40 mg/kg (maxim 1000 mg) în 2-3 prize pe zi, *per os sau*
  - Azithromycinum 30 mg/kg per zi, timp de 5 zile, *per os, sau*
  - Clarithromycinum 15 mg/kg pe zi, în 2 prize, *per os, sau*
  - Cefadroxilum 25-50 mg/kg pe zi, *per os*, pentru copiii cu funcția renală în normă.

**2. Profilaxia secundară (la finisarea tratamentului antibacterian).**

- **3. Tratamentul antiinflamator:** Ibuprofenum 40 mg/kg/zi, de 4 ori sau Naproxenum 15 mg/kg/zi, de 2 ori sau Diclofenacum 2-3 mg/kg/zi, de 2 ori.

**Notă:** Monitorizarea reacțiilor adverse la tratament cu AINS – grețuri, vome, dispepsie, diaree, constipații, ulcer gastric, majorarea transaminazelor, hematurie, cefalee, micșorarea trombocitelor, fotosensibilitate. Pacienții cu tratament cronic cu AINS (mai mult de 3-4 săptămâni) în mod obligatoriu – monitorizarea hemogramei, creatininei, transaminazelor, ureei și la indicații speciale FEGDS.

**În caz de grad de activitate maximă, cardită severă**

Prednysolonum: inițial 2 mg/kg/zi, *per os*, cu reducerea treptată a dozei inițiale după obținerea răspunsului clinic și celui paraclinic (descreșterea dozei < 0,2 mg/kg/zi, de îndată ce este posibil).

**4. Managementul coreei:**

- Tratamente antibacterian și antiinflamator
  - Benzodiazepine – Diazepamum pentru copiii mari – 2-5 mg în 1-2 prize pe zi, *per os*, pentru copiii mici până la 0,5 mg/kg, *per os*, în 1-2 prize pe zi.
  - Carbamazepinum – la indicații speciale, pentru copiii mari de 6 ani și sub supravegherea neurologului.

**Profilaxia FRA****1. Profilaxia primară**

- Tratamentul adecvat al faringitei streptococice.

- Evidențierea purtătorilor cu streptococul  $\beta$ -hemolitic, grupul A.

## **2. Profilaxia secundară**

Scopul – prevenirea recidivei FRA, la pacientul cu un episod primar.

### **Profilaxia secundară a FRA**

**La copiii cu FRA, fără cardită – durata profilaxiei secundare este de 5 ani sau până la 18 ani, permanent o dată în lună cu:**

- Benzatin benzilpenicilină 600.000 UI, pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg, i.m. sau
- Benzatin benzilpenicilină 1.2 mln UI, pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg, i.m.

**La copiii cu FRA, cu cardită – durata profilaxiei secundare este de 10 ani sau până la 25 de ani, permanent o dată în lună cu:**

- Benzatin benzilpenicilină 600.000 UI, pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg, i.m. sau
- Benzatin benzilpenicilină 1.2 mln UI, pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg.

**La copiii cu FRA, cu cardită severă și după tratament chirurgical – durata profilaxiei secundare este pentru toată viața, permanent o dată în lună cu:**

- Benzatin benzilpenicilină 600.000 UI, pentru copiii cu masa corporală mai mică de 27 kg, i.m. sau
- Benzatin benzilpenicilină 1.2 mln UI, pentru copiii cu masa corporală mai mare de 27 kg, i.m.

### **La copiii cu alergie la Penicilină:**

- Macrolide sau cefalosporine (Eritromicină sau Azitromicină, sau Claritromicină, sau Cefadroxil, per os), 7-10 zile lunar, timp de 2-5 ani.

### **Variantele evolutive ale FRA**

- Acută
- Trenantă
- Latentă

### **Complicațiile tipice ale FRA**

- Insuficiența cardiacă congestivă
- Tromboza intracavitară
- Endocardita infecțioasă

### **Complicațiile posibile în urma tratamentului medicamentos**

- Toxicitate pulmonară, hepatică, hematologică, gastroenterologică, nefrologică – în tratamentul cu salicilice, cu alte antiinflamatoare nesteroidiene și cu antibiotice.



# Neurologia pediatrică

## NEUROLOGIE PEDIATRICĂ DEZVOLTAREA SISTEMULUI NERVOS LA COPIL. PROBLEME DE DEZVOLTARE

### 1. Dezvoltarea în ontogeneză a SNC

În dezvoltarea intrauterină a SNC se deosebesc câteva etape.

**Etapă întâi** reprezintă perioada embrionară, care corespunde primului trimestru al vieții intrauterine. Primele semne ale plastinei nervoase apar în a 2-a – a 3-a săptămână de dezvoltare intrauterină. Această platină ia forma unui tub, pe partea anterioară a căruia apar trei vezicule nervoase. Vezicula anterioară și cea posterioară se mai împart în jumătate și așa se formează cinci vezicule, care poartă denumirea de telencefalon, diencefalon, mezencefalon, metencefalon și mielencefalon. Din telencefalon se dezvoltă emisferile și ventriculele laterale, din diencefalon se dezvoltă regiunea diencefalică și ventriculul III al creierului, din mezencefalon – mezencefalul și apeductul Sylvius, din metencefalon se dezvoltă puntea Varoli, cerebelul și ventriculul IV, din mielencefalon – medulla oblongata, măduva spinării și canalul medular central. În prima lună apar și primele plexuri vasculare, care secretă lichidul cefalorahidian (LCR). În luna a 2-a cresc intensiv emisferile și ganglionii subcorticali. În luna a 3-a apare circuitul Vilizy.

Așadar, în prima etapă de dezvoltare intrauterină apare tubul neural, din care se dezvoltă intensiv emisferile creierului, apare cortexul cu unele circumvoluțiuni, paralel se dezvoltă nucleii subcorticali, capsula internă, talamusul opticus,

cerebelul. Apare sistemul vascular cu plexul coroid care secretă LCR. Acțiunea diversilor factori nocivi asupra fătului în această perioadă va duce la reținerea în dezvoltare a diferitor sectoare ale creierului. Această perioadă este cea mai periculoasă pentru apariția anomaliilor de dezvoltare, însă care depinde de intensitatea factorilor nocivi. Acțiunea moderată a unor factori nocivi va contribui la reținerea în dezvoltare a creierului, a sintezei neuronilor și migrației lor din zona matrixului, ceea ce poate încetini micșorarea veziculelor creierului, favorizând apariția dimensiunilor mărite ale ventriculelor. Nou-născuții în acest caz vor prezenta la ultrasonografia creierului ventriculomegalie, care deseori duce la erori de diagnostic, în special, în diagnosticul de hipertensiune intracraniană.

**Etapă a doua** cuprinde trimestrul II al vieții intrauterine (4-6 luni), care se numește fetală precoce (12-28 de săptămâni). Se caracterizează prin intensificarea diferențierii de mai departe a sectoarelor creierului. Datorită LCR care se secretă în abundență de plexul coroid veziculele creierului se dilată, ceea ce provoacă apariția hidrocefaliei fiziologice. În luna a 4-a apare apeductul cerebral Sylvius, în luna a 5-a scizura Rollando. Intens se diferențiază circumvoluțiunile scoarței. În luna a 5-a în locul veziculei IV apare ventriculul IV cu foramen Majandi și două orificii laterale Luschka. Prin aceste orificii LCR pătrunde pe suprafața creierului. În această perioadă se diferențiază intensiv scoarța creierului: apar straturile de celule corticale și câmpurile funcționale. În alimentarea creierului o însemnătate mai mare capătă sistemul vascular. Este foarte important din punct de vedere practic că în această perioadă începe procesul de mielinizare, care în luna a 4-a de viață intrauterină se manifestă prin bătăile din piciorușe

ale fătului. Lipsa acestor mișcări ne va indica asupra reținerii procesului de mielinizare a SNC.

**Etapa a treia** – fetală tardivă, când creierul format continuă să crească în dimensiuni. Continuă procesul de mielinizare, însă aceasta decurge neuniform. La început se mielinizează măduva spinării în a 4-a lună de viață intrauterină. Către naștere mielinizarea se ridică până la mezencefal, adică la naștere copilul este o ființă “tronculară”. Emisferile se mielinizează după naștere și se termină la 2-3 ani de viață, ceea ce are importanță în practică (cel mai des este afectat trunchiul cerebral și tratamentul trebuie continuat intensiv până la 3 ani). Cel mai încet se mielinizează cerebelul. Stratificarea scoarței cerebelare se termină la a 9-a–a11-a lună de viață postnatală. Celulele cerebelului continuă să se înmulțească și după naștere, de aceea copiii încep să meargă doar la vârsta de 1 an. În primul trimestru creierul se alimentează preponderent prin difuzie din vezicule și LCR, iar apoi în trimestrul trei creierul se alimentează din sistemul vascular. Cea mai intensă vascularizare a creierului se produce în luna a 8-a de viață intrauterină, ceea ce are importanță în practică. Copiii născuți în această lună fac frecvente hemoragii cerebrale, deoarece vasele lipsite de fibrele elastice argintofile sunt fragile. La nou-născuți masa creierului (370-390 gr.) atinge 10-12% din masa corpului (la maturi 1,2%) și creierul seamănă întocmai cu cel al maturului, dar ventriculele sunt mai mari comparativ cu cele ale creierului matur. Cerebelul este mai mic în comparație cu cel matur.

Maturația structurală a creierului este determinată de: 1) stratificarea scoarței; 2) diferențierea neuronilor; 3) mielinizarea căilor nervoase. La momentul nașterii cele mai mature porțiuni ale creierului sunt cele mai vechi din punct de vedere filogenetic și ontogenetic (măduva spinării, bulbul rahidian, trunchiul cerebral, nucleii subcorticali, corpul striat ș. a.).

**Caracteristica generală a patologiei SNC la nou-născuți în dependență**

#### **de perioadele de dezvoltare intrauterină**

Afectarea SNC la nou-născuți poate fi provocată la diferite etape de dezvoltare intrauterină, în timpul nașterii și în perioada neonatală. În această sferă de studiu sunt încă multe aspecte neclare, începând de la terminologie și clasificare și terminând cu patogenia și tratamentul.

Nu întotdeauna o graviditate grea cu toxicoză etc. afectează SNC și, invers, infecția virală ușoară la mamă uneori produce complicații grave ale SNC la făt.

De menționat că sunt o mulțime de factori nocivi care acționează în timpul gravidității. Acești factori pot fi divizați în: 1) **factori endogeni** – diferite mutații, pH-ul căilor uterine, care are importanță în migrația spermatozoizilor, bolile endocrine ale mamei, vârsta părinților și altele; 2) **factori exogeni**

– fizici (radiția), chimici (toxine și diferite medicamente), biologici (diferite infecții).

Patologia SN la nou-născut este diversă și deseori depinde de acțiunea factorilor nocivi în anumite perioade de dezvoltare intrauterină.

**Perioada de progeneză** – celulele sexuale sunt afectate până la primele stadii ale zigotei, până la prima zi de concepere, purtând denumirea de gametopatii.

1. **Perioada prenatală** durează de la prima zi până la a 28-a săptămâna de viață intrauterină. Această perioadă se divizează în 2 subperioade:

**perioada embrionară** – apar vicii atât din partea SN, cât și din partea altor organe – embriopatii. Durează de la 1 zi la 12 săptămâni;

a) **perioada fetală precoce** – săptămâna a 12-a–a 28-a, afectarea fătului în această perioadă duce la apariția fetopatiilor precoce.

2. **Perioada perinatală** se împarte în 3 subperioade:

a) **fetală tardivă** – de la săptămâna a 28-a până la nașterea fătului, afectarea căruia în această perioadă va duce la apariția fetopatiilor tardive;

b) **perioada intranatală** – cuprinde perioada travaliului, în timpul căreia poate apărea asfixia și trauma fătului;

c) **perioada neonatală precoce**, care cuprinde primele 7 zile după naștere.

Așadar, perioada perinatală durează de la săptămâna a 28-a de viață intrauterină până la a 7-a zi de viață extrauterină. În această perioadă apar encefalopatiile perinatale.

3. **Dezvoltarea psihică și cognitivă a copilului în primul an de viață.**

Copilul uman are cea mai mare longevitate în evoluția sa, de la naștere până la maturitate. De la o ființă cu un pachet sărac de reacții până la omul puternic, înzestrat cu cel mai înalt intelect – aceasta este evoluția de vârstă a copilului. Cele mai însemnate etape ale acestei perioade de dezvoltare atât funcțională, cât și anatomică sunt primii 2-3 ani de viață.

Primul an de viață este perioada când se dezvoltă cel mai intens motilitatea la copil. Tot în acest timp se pun bazele dezvoltării psihicului și de aceea cunoașterea principalelor etape de dezvoltare psihomotorie face posibil diagnosticul corect și la timp al diferitor deviații. În primul an de viață al copilului pot fi evidențiate convențional unele perioade de formare a funcțiilor neuropsihice.

La nou-născut predomină mișcările impulsive, care se frânează la sfârșitul lunii datorită atât procesului de mielinizare, cât și dezvoltării concentrației auditive și vizuale. În primul trimestru de viață extrauterină se petrece dezvoltarea de mai departe a receptorilor (la distanță), se includ în activitate mușchii antagoniști. De la 3 până la 6 luni apare capacitatea

de a menține stabil grupurile de mușchi într-un grad anumit de contractare, mai ales în părțile distale ale membrelor. Paralel se complică procesul de apucare, ceea ce este foarte important. În perioada de la 6 la 12 luni apar mișcări coordonate și mult mai complicate. E bine cunoscut faptul că dacă copiii nu s-au aflat în societate până la vârsta de 8-10 ani, de exemplu, copiii-mawgli, ei nu mai pot însuși vorbirea și alte deprinderi omenești.

În perioada critică la copilul de vârstă fragedă (0-3 ani) determinanta este capacitatea de însușire cu ajutorul imprimării (imprintingului).

La sfârșitul primului an, când copilul face primii pași, începe o perioadă foarte importantă de studiere și cunoaștere a mediului ambiant. Mersul de sine stătător, căderile, pipăitul obiectelor și chiar "gustarea" lor, îi permit copilului să perceapă mai profund spațiul înconjurător, îmbogățindu-și senzațiile vizuale și auditive, însușind deprinderi importante. În al doilea an de viață dezvoltarea motorie este strâns legată de dezvoltarea vorbirii, cu cât copilul se mișcă mai bine, cu atât mai repede însușește vorbirea, retardul motor deseori duce la retard psihoverbal. Contactul nemijlocit cu obiectele înconjurătoare îl ajută pe copil să se evidențieze din lumea înconjurătoare, în cele din urmă senzația "Eu"-lui poate duce la un egoism deosebit, uneori la egocentrism și apariția stărilor neurotice.

#### 4. Dezvoltarea psihică și cognitivă a copilului la 2-4 ani.

În al doilea an de viață se pun bazele activității psihice, copilul se pregătește către mersul de sine stătător și vorbirea activă. Treptat se măresc perioadele în care copilul se află treaz și liniștit. Cu toate că cea mai mare parte a timpului la sugari este ocupată de somn, totuși perceperea excitanților din jur, contactul cu lumea înconjurătoare au o însemnătate deosebită pentru copii în această perioadă. Caracterul monoton și deficitul de excitanți influențează vădit asupra dezvoltării psihice a copilului. Se presupune că în această perioadă are loc așa-numita "învățarea primară", formarea ansamblurilor de neuroni, care servesc ca temelie pentru consolidarea formelor de cunoștințe în viitor. Perioada de însușire a primelor cunoștințe este în măsură oarecare critică, fiindcă dacă copilul nu primește în acest timp volumul necesar de informații, atunci capacitatea de mai departe de a deprinde lucrurile este vădit scăzută. La vârsta de până la 2-3 ani copilul de obicei intră ușor în contact cu cei necunoscuți, între 2 și 4 ani comportamentul copilului se schimbă. Copiii devin mai agitați, pot apărea dereglări neuroendocrine și vegetovasculare. Acești copii tind spre suveranitatea personală, de aceea sunt capricioși, deseori intră în conflict cu părinții. Foarte frecvent

la acești copii în această perioadă se observă diferite reacții neurotice cu caracter psihosomatic.

#### 5. Dezvoltarea psihică și cognitivă a copilului la 6-8 ani.

Vârsta de 6-8 ani pentru copii este o nouă perioadă critică de dezvoltare. Sunt mai sensibili, repede obosesc, în schimb sunt bine dezvoltate motilitatea și vorbirea, pot bine analiza situația, se distanțează de maturi, dar în același timp acești copii sunt mărginiți în autocontrol, nu au capacitatea de a se concentra timp îndelungat. Odată cu mersul la școală și mai tare se agravează devierile neuropsihice. Unii copii nu sunt liniștiți, nu sunt atenți la lecții, din această cauză ei învață mai slab, pentru diferențierea tulburărilor neuropsihice fiind necesar controlul psihoneurologului.

#### 6. Dezvoltarea psihică și cognitivă a copilului în perioada pubertății.

În perioada de pubertate (10-18 ani) se produc cele mai profunde dereglări neuroendocrine și psihovegetative. Comportamentul acestor copii de asemenea este deosebit, mișcările sunt neîndemânatică, impulsive. Impulsivitatea se observă și în procesele psihologice, apare conflictul dintre "Eu" și anturaj, dintre "vreau multe" și "pot puține". Acești copii îi imită pe vârstnici, dar comportamentul lor duce la conflicte cu cei din jur, de aceea la ei dereglările neurotice și psihovegetative apar pe primul plan.

Dezvoltarea accelerată a copiilor, ce are loc în ultimele decenii, posibil că are influență și asupra formării funcțiilor neuropsihice. Însă dezvoltarea somatică în perioada pubertată întrece într-o măsură oarecare dezvoltarea neuropsihică, ceea ce poate duce la dezechilibrul funcțional al sistemului nervos.

Formarea deplină a sistemului nervos se încheie, de obicei, la vârsta de 18-20 de ani. După datele electroencefalografiei (EEG), tabloul activității electrice a cortexului se aseamănă cu cel al maturului la vârsta de aproximativ 18 ani. Complexitatea și caracterul multietapizat, caracteristice pentru dezvoltarea funcțiilor neuropsihice în ontogeneză, au o mare însemnătate clinică.

Vorbind despre patologia sistemului nervos la copii, trebuie de înțeles nu boala în genere, ci perioada de vârstă concretă a copilului. Frecvența multor boli ale sistemului nervos nu este aceeași în diferite perioade de vârstă. În plus, una și aceeași boală poate avea semne clinice diferite în dependență de vârsta bolnavului. Metodele de investigare neurologică, de asemenea, trebuie să fie adaptate la particularitățile de vârstă.

**Investigarea sistemului nervos la copii.****Particularitățile de examinare neurologică a nou-născuților și copiilor de vârstă fragedă.**

Examenul neurologic la copii este în dependență directă de particularitățile de vârstă ale SNC la copii, care sunt diferite la prematur, la nou-născut la termen, la sugar și la copilul de vârstă fragedă (până la 3 ani). La copii mai mari examenul neurologic este asemănător cu cel al adultului.

Examenul neurologic la copii de vârstă fragedă (0-3 ani) constă din **2 verigi principale:**

1. Aprecierea gradului de maturizare anatomică și funcțională a SN corespunzător vârstei;
2. Aprecierea simptomelor și sindroamelor neurologice în dependență de etiologie și localizarea focarului patologic, care va evolua într-un diagnostic preventiv mai mult sau mai puțin conturat.

Aprecierea corectă a gradului de maturizare fiziologică a SNC și a dezvoltării psihomotorii a copilului în perioada postnatală (îndeosebi în primul an de viață) favorizează depistarea precoce a semnelor patologice din partea SNC. Cu cât gradul de afectare a SNC este mai mare, cu atât simptomele neurologice vor apărea mai devreme, chiar din perioada nou-născutului. Dacă afectarea SNC este într-o formă ușoară, atunci semnele de afectare pot fi ușor distinse mai târziu ca urmare a reținerii procesului de mielinizare a fibrelor nervoase și respectiv a agravării treptate a retardului neuropsihic.

Gradul de maturizare a SNC se poate stabili prin urmărirea dezvoltării psiho-motorii a copilului în perioada 0-3 ani, adică în perioada când se termină maturizarea anatomică a SNC.

**Anamneza bolii (*Anamnesis morbi*)**

Sub acest aspect trebuie să se determine:

1. când și cum a început boala, în ce împrejurări;
2. dacă este un proces acut sau cronic;
3. dacă procesul patologic al SN este un proces localizat în focar sau difuz;
4. dacă boala progresează, regresează sau staționează.

În istoricul bolii trebuie, în primul rând, clarificat caracterul procesului patologic:

1. perinatal-congenital
2. infecțios
3. traumatic
4. toxic
5. metabolic
6. tumoral
7. vascular.

Ulterior trebuie descifrat mai amănunțit acest proces patologic, răspunzând la întrebările puse mai sus.

**Anamneza vieții (*Anamnesis vita*) – Antecedentele personale**

La această etapă se elucidează toate aspectele patologice evidențiate până la apariția maladiei recente. În patologia perinatală o însemnătate deosebită are investigația mamei privind perioada de concepere și evoluția sarcinii, momentul nașterii. Sănătatea copilului depinde de sănătatea părinților și în primul rând a mamei. Dintre bolile extragenitale ale mamei au importanță în dezvoltarea fătului bolile aparatului respirator (virozele acute, pneumoniile acute și cronice, boala bronșectazică etc.), bolile aparatului cardiovascular (viciile cardiace, reumatismul etc.), bolile aparatului gastrointestinal (gastrite, hepatite), bolile aparatului excretor (pielonefritele cronice, insuficiența renală cronică), bolile glandelor endocrine (diabetul, tireotoxicoza), bolile psihice, precum și viciile mamei (tabagismul, alcoolismul, narcomania etc.).

Examinăm evoluția sarcinii: toxicoza gravidei, iminența de avort, bolile acute din timpul sarcinii, perceperea mișcărilor fetale, dacă au fost diferite de alte sarcini, medicația administrată gravidei. Analizăm următoarele aspecte: prezența contracțiilor uterine, dacă nașterea s-a produs la termen, tipul de prezentație, dacă nou-născutul a țipat imediat, cu întârziere ori după un ajutor medical, caracterul țipătului – tare, slab sau răgușit, apariția primei respirații, scorul APGAR, greutatea la naștere și perimetrul capului, dacă a fost un sugar liniștit, iritabil sau apatic, la a câta zi a luat pieptul mamei, cum sugea - active sau pasiv, se îneca sau nu, tușea sau nu; dacă nu se învinețea; alimentarea în primul an de viață, vaccinările efectuate, modul de dezvoltare neuropsihică (când a început să țină capul, să șadă, să meargă, primele silabe, primele cuvinte). Trebuie concretizat bolile depistate, dacă nu a suferit convulsii, care au precedat afecțiunea neurologică și tratamentele efectuate.

**Antecedentele eredo-colaterale**

Bolile și sindroamele neurogenetice se întâlnesc relativ mai frecvent la copii, de aceea este necesară o anchetă minuțioasă a stării sănătății părinților, rudelor, pentru depistarea în special a bolilor neuropsihice. Este importantă vârsta părinților, mediul social de trai, studiile, profesiunea, locul și condițiile de muncă, gradul de rudenie între soți, numărul copiilor, copii decedați și cauza decesului. Se va investiga dacă există și alți membri ai familiei care suferă de boli asemănătoare. Depistarea unor maladii autozomal-dominante și recesive sau X-lincate necesită o analiză specializată în centrul genetic pentru precizarea diagnosticului.

**Examenul clinic**

Examinarea copilului începe cu aprecierea exteriorului și parametrilor antropometrici. Se determină proporționalitatea

părților componente ale corpului, masa și înălțimea lui, forma și perimetrul capului.

Reținerea în dezvoltarea fizică și hipostatura pot fi legate de patologia regiunii hipotalamice și a hipofizei (nanism hipofizar).

Înălțimea exagerată la copii va indica asupra gigantismului, sindromului Marfan ori Kleinfeiter.

Obezitatea este prezentă în caz de bulimie, în sindromul Laurence-Moon-Biedl, în sindromul Prader-Willy.

#### **Forma craniului poate fi:**

1. Hidrocefalică, caracterizată prin proeminența boselor frontale.

2. Microcefalie - craniul facial depășește ca mărime craniul cerebral.

Ca urmare a sinostozării și nostozării precoce a suturilor craniului apar forme particulare.

3. Acrocefalie – cap-turn înalt, predomină indicele vertical.

4. Brahicefalie – cap lat, predomină indicele orizontal.

5. Dolicocefalie – cap lung, predomină indicele sagital.

6. Plagiocefalie – cap turtit, asimetric, de exemplu, sutura coronară din dreapta s-a concrecut mai repede. La nou-născuți și sugari pot fi plagiocefaliile poziționale (doarme într-o singură poziție, traumatism obstetrical, rahitism). Craniul este asimetric, dar cu hemicranii egale.

Proeminența occipitală este caracteristică în sindromul Dandy-Walker.

Mărimea craniului este determinată de perimetrul lui, care se măsoară la nivelul boselor frontale și protuberanței occipitale. Media perimetrului capului (PC) la naștere în condiții normale atinge 33-35cm și depinde de bolile intrauterine, ereditare, patologia extrauterină a mamei. Rata de creștere a perimetrului cranian în mod normal este de 2 cm pe lună în primele 3 luni, 1 cm pe lună între 4 și 6 luni și 0,5 cm lunar între 7 și 12 luni. La un an PC crește cu 12 cm (1 cm în medie lunar) și este egal cu 46-47 cm. De reținut că în prima lună PC se poate mări mai mult de 2 cm, uneori până la 3-4 cm în cazul când se restabilește configurația craniului deformat în timpul nașterii (asinclitismul – suprapunerea oaselor craniului), însă la acești copii riscul de apariție a hidrocefaliei este mai mare și impune o supraveghere minuțioasă din acest punct de vedere.

**Microcrania** apare când rata de creștere a PC este cu peste 2 cm mai mică de media creșterii PC, caracteristică pentru vârsta dată. Este cauzată de factori ereditari, patologia intra- sau extrauterină a creierului cu apariția cicatricelor gliale. Microcrania va apărea și la prematuri (greutate mică – craniu mic).

**Macrocrania** apare când rata creșterii PC este cu peste 2 cm mai mare de media creșterii PC, caracteristică pentru

vârsta dată. Macrocrania se asociază cu macrocefalia, care este determinată de factorii constituționali, uneori cu anomalii de dezvoltare ale creierului, hidrocefalie și retard mintal, în leucodistrofii (boala Alexander, Van-Bogart), în mucopolisaharidoze, scleroza tuberoasă, gigantism cerebral, sindromul Sotos.

**Fontanelele și suturile** au o mare însemnătate în examenul neurologic la nou-născuți și sugari. La naștere oasele craniului sunt despărțite prin suturi și fontanele. La 4-6 luni suturile au o formă dințată și sunt bine apropiate, însă dispar numai la vârsta matură. Fontanela mică, posterioară se închide la vârsta de 1-2-3 luni, iar cea anterioară la vârsta de 8 luni – 1,5 ani. Persistența fontanelor apare în hidrocefalie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipotiroidism, hipertensiune intracraniană. Suturile se desfac în caz de tumori ale creierului, hematom subdural etc. Fontanelele se închid prematur în caz de craniostenoză, microcefalie dobândită.

#### **Examinarea părului**

Un studiu asupra părului ne poate sugera unele maladii ale SNC și ale altor organe. Astfel:

- părul aspru poate indica hipotiroidismul congenital;
- părul mai deschis (blond) decât al părinților – fenilcetonuria;
- părul creț, nodular – în sindromul Menkes;
- cârlionț alb – sindromul Waardenburg;
- inserția joasă a părului la ceafă – platibazie, sindromul Klippel-Fiel;
- alopecie ce poate apărea în caz de traume cerebrale, intoxicații acute și cronice cu medicamente (valproat de sodiu) și metale grele (plumb, talii etc.), stres acut.

#### **Examenul tegumentelor**

Dezvoltarea comună în ontogeneză a SNC și tegumentelor din ectodermă presupune și diferite boli asociate cum sunt facomatozele:

- neurofibromatoza – pete cafenii mai mici de 1 cm, asociate cu noduli cutanați sau subcutanați pe parcursul nervilor periferici;
- sindromul Sturge-Weber – angiomatoza encefalotrigeminală: angiomatoze pe suprafața scoarței și a feței în regiunea n.v., asociate cu sindromul epileptic și glaucom de partea afectată etc.

#### **Examenul posturii (poziției, ținutei în spațiu)**

O poziție anumită (în flexie) este bine cunoscută la embrion și făt încă în perioada intrauterină. Poziția fetală fiziologică este păstrată încă 2-3 luni de viață extrauterină. Postura depinde în mare măsură de tonusul pozițional și reflexele poziționale suprasedgmentare (vezi mai jos). Dacă poziția fetală nu este respectată în primele 2-3 luni, ea sugerează o afectare a SNC sau periferic, și anume pareză sau paralizie

obstetriciană a plexului brahial, monopareză crurală, mono-, para-, hemi- sau tetrapareză sau plegia spastică. De asemenea, se poate depista torticollis, accese propulsive sau retropulsive, opistotonus, hiperkineze, asimetria feței în paralizia facială periferică, asimetria respirației cu participarea unilaterală a abdomenului din cauza paraliziei n. frenicus în caz de afectare a segmentului C4 în timpul nașterii. Poziția forțată a capului poate fi în caz de hidrocefalie ocluzantă și în tumoră a vermisului cerebelos (mai des a meduloblastomului), așa-numitul sindrom Bruns. Postura va depinde în mare măsură și de diverse anomalii de dezvoltare atât ale SNC, cât și ale altor organe și sisteme.

### **Examenul feței (craniul facial)**

Fața unui copil vorbește mult despre patologia atât a sistemului nervos, cât și a altor organe interne. Se va acorda atenție formei frunții, ochilor, nasului, gurii, mandibulei. Abaterea de la o față normală denotă unele boli ereditare sau congenitale, sindroame cromosomale.

### **Examenul nervilor cranieni**

Examenul nervilor cranieni la nou-născuți și copii de vârstă fragedă se va deosebi de examenul la copii de vârstă mare și adulți, cu excepția unor particularități specifice vârstei și gradului de dezvoltare.

### **Examenul nervilor cranieni**

Examenul nervilor cranieni la nou-născuți și copii de vârstă fragedă se va deosebi de examenul la copii de vârstă mare și adulți, cu excepția unor particularități specifice vârstei și gradului de dezvoltare.

### **Perechea I – nervul olfactiv**

Nervul olfactiv este un nerv senzitiv care la nou-născuți se va exprima prin grimase sau întoarcerea capului la substanțe cu miros înțepător (amoniu, mentă etc.). Modificările patologice sunt: anosmia, hipoosmia, hiperosmia și halucinații olfactive. Anosmia apare în caz de viroze acute, în tumori sau traume ale lobului frontal, în agenezia tractului sau bulbului olfactiv.

### **Perechea II – nervul optic**

Nervul optic este un nerv senzitiv. Examenul lui urmărește acuitatea văzului, câmpul vizual, fundul de ochi și vederea cromatică.

### **Perechile III-IV-V – nervii oculomotor, trohlear și abducens**

La investigația acestor nervi se cere să fie notate: prezența strabismului convergent și divergent, poziția globilor oculari (GO), mișcările spontane și la comandă ale GO, ptoza, forma și mărimea fantelor oculare, exoftalmia și noftalmia, diplopia. Pupilele – forma, mărimea, reacția la lumină (directă și conjugată). Convergența și acomodarea, sindromul Parinaud apare ca rezultat al paraliziei mișcărilor globilor

oculari pe plan vertical și se datorează tumorilor peniene, encefalitei trunculare.

**Perechea V – nervul trigemen.** Este un nerv senzitiv-motor. Partea senzitivă – se va atinge fața, timp în care sugarul și nou-născutul va întoarce capul spre partea excitată, va face unele mișcări de sugere. Reflexul corneen și conjunctival la nou-născuți se va examina ca la maturi prin atingerea corneii și conjunctivei cu tifon sau o lamelă de hârtie. Funcția motorie a acestui nerv se investighează prin determinarea troficității feței și tonusului m. maseter. Se urmărește la nou-născut motilitatea mandibulei. În afectarea natală supranucleară reflexul mandibular va fi exagerat, iar în cea nucleară diminuat sau chiar absent, nou-născutul va dormi cu gura deschisă, mandibula lăsată în jos, actul de sugere va fi îngreunat.

**Perechea VII – nervul facial.** La nou-născuți deseori se întâlnește afectarea centrală a n. facial (devierea comisurii bucale în partea opusă afectării), mușchii mimici superiori nu vor fi afectați (inervație bilaterală). Paralizia facială periferică obstetricală va evidenția asimetria feței cu devierea comisurii bucale spre partea sănătoasă, în caz de plâns sau chiar în stare de liniște. Poate fi afectat n. facial și congenital prin disginezie nucleară (sindromul Mobius), în acest caz pot fi depistate și alte anomalii ale altor organe și sisteme.

### **Perechea VIII – nervul acustico-vestibular**

Pentru investigarea componentei acustice se folosește un excitant acustic: bătăi din palme, jucării care produc sunete, clopoțel. Excitantul acustic trebuie să fie în afara câmpului vizual. Reacțiile sunt diferite, în funcție de vârstă. La excitația acustică nou-născutul răspunde prin reacție generalizată de tresărire, închiderea pleoapelor (reflexul acustico-palpebral), neliniște motorie, prin schimbul ritmului de respirație, încețeață să plângă și se întrerupe actul de sugere.

La 3 luni copilul reacționează prin localizarea sursei de sunet (întoarcerea ochilor și capului – reflexul acustico-oculo-cefalic), începe să reacționeze la vocea mamei. La nou-născut cu SNC afectat reacția la excitantul acustic este întârziată sau chiar poate lipsi. Pe de altă parte, afectarea n. acustic duce la retard psihic la copiii primului an de viață.

Componenta vestibulară a n.VIII începe să funcționeze încă din perioada intrauterină, când începe deplasarea fătului în uter. Excitarea aparatului vestibular stabilește legături strânse cu nucleii nn. oculomotori, cu motoneuronii din trunchiul cerebral, cerebel și măduva spinării. Afectarea perinatală a aparatului vestibular va provoca la nou-născuți nistagmus spontan, în plan orizontal de amplitudine mică, care se amplifică la rotația capului. De obicei acest nistagmus este intermitent. Nistagmusul permanent denotă afectarea gravă a SNC, poate fi orizontal, vertical sau rotator. Vărsăturile, grețurile,

ataxia inexplicabile pot fi cauzate de patologia aparatului vestibular sau a labirintului.

#### **Perechile IX și X – nervii glosofaringian și vag**

Sunt nervi micști, care conțin fibre vegetative parasimpatice, motorii și senzitive. Investigarea acestor nervi se face prin determinarea funcției laringelui, faringelui și vălului palatin.

Asupra stării laringelui indică chiar primul țipăt după naștere, vocea răgușită, monotonă, nazonată, disfonia, stridorul. Examenul faringelui posterior se face cu ajutorul spatulei. Excitarea lui provoacă contracția mușchiului faringian, însoțit de obicei de greață. Lipsa reflexului faringian provoacă dereglări de deglutiție pentru alimente solide. Afectarea unilaterală va devia plicile mucoasei faringiene de partea sănătoasă – „semnul cortinei”.

Palatul moale se examinează prin inspecție – la paralizia unilaterală vălul palatin va cădea unilateral, iar lueta va devia spre partea sănătoasă, în paralizia bilaterală reflexul velopalatin lipsește, iar lichidele regurgitează, copilul varsă sau laptele este dat pe nas afară. Diagnosticul sindromului bulbar stabilit la timp ne va ajuta în profilaxia pneumoniei prin aspirație la copil.

#### **Perechea XI – nervul accesoriu sau spinal**

N. accesoriu este un nerv motor cu localizarea nucleului periferic la nivel bulbo-spinal (până la nivelul C<sub>4</sub> – porțiunea posterioară a coarnelor anterioare). Afectarea n. XI cu paralizie a m. sternocleidomastoidian la nou-născuți se manifestă prin imposibilitatea de rotire a capului în partea opusă afectării (torticolis). Afectarea acestui mușchi poate fi de origine atât congenitală, cât și mecanică în timpul nașterii cu formarea hematomului în mușchi, iar apoi atrofia lui. Excitarea n. accesoriu va provoca „torticolis spasticus”. Afectarea bilaterală a n. XI va provoca retroflexia capului, „căderea umerilor”, imposibilitatea de a ridica mâinile mai sus de nivelul orizontal.

#### **Perechea XII – n. hipoglos**

Afectarea supranucleară a acestui nerv în caz de paralizii cerebrale infantile etc. va provoca sindromul pseudobulbar, care se deosebește de cel bulbar prin lipsa de atrofii, fasciculații ale m. limbii și prezența sau exagerarea reflexului velopalatin și reflexului de vomă.

Examenul neurologic la copii este în dependență directă de particularitățile de vârstă ale SNC la copii, care sunt diferite la prematur, la nou-născut la termen, la sugar și copil de vârstă fragedă (până la 3 ani). La copii mai mari examenul neurologic este asemănător cu cel al adultului.

Gradul de maturizare a SNC se poate stabili prin urmărirea dezvoltării psiho-motorii a copilului în perioada 0–3 ani, adică în perioada când se termină maturizarea anatomică a SNC.

#### **Cele mai importante reflexe tranzitorii sunt:**

##### a) automatismul oral (la nivel de trunchi cerebral)

**Cele mai importante reflexe ale automatismului oral sunt:**

1. **reflexul palm-oral (Babkin)** persistă până la 3 luni (presiunea palmară la copil face ca să deschidă gura, să ridice capul și să-l întoarcă spre partea excitării) (figura 1, A);

2. **de trompă** (până la 2-3 luni) - întinde buzele înainte la apropierea ciocănașului;

3. **de căutare** (3-4 luni) - atingerea unghiului gurii duce la întoarcerea capului și deschiderea gurii ca și cum ar căuta sânul (figura 1, B);

4. **de supt** (se inhibă în jurul vârstei de 1 an) - atingerea buzelor produce deschiderea gurii și mișcările ritmice de supt;

##### b) automatismul spinal (la nivel de măduvă a spinării)

1. **reflexul de apărare** - așezarea pe burtă a nou-născutului duce la întoarcerea capului într-o parte (figura 2, A);

2. **reflexul de sprijin și al mersului automat** (1-1,5 luni) - ținut de trunchi, copilul suspendat este coborât lent pentru a atinge cu plantele planul patului. Se produce extinderea membrelor inferioare și mișcări de pașire (figura 2, B);

3. **de târâre (Bauer)** (4 luni);

4. **de apucare (Robinson)** – uneori se ridică de mânuțe;

5. **reflexul Babinski** - atingând partea laterală a tălpii cu un obiect de forma stiloului, degetul mare se retroflexează, iar celelalte se destind sub formă de evantai (figura 3, A);

6. **reflexul Moro** - schimbarea poziției capului în relație cu trunchiul în poziția de decubit dorsal. Când examinatorul ridică de pe masă capul și-l lasă să cadă brusc în mâna lui, cu aproximativ 30° față de poziția trunchiului extins, are loc extensia și abducția membrelor superioare și extensia și răspirarea degetelor urmată de flexia și adducția membrelor superioare și emiterea unui sunet. Reflexul dispare la 4-5 luni (figura 3, B).

**Cercetarea tonusului muscular** se face numai când copilul este liniștit:

a) prin mișcări pasive ale membrelor;

b) prin apăsare (palpare a mușchilor).

1. Hipertonie apare în paralizii cerebrale infantile, traume ale SNC, bolile genetice (boala Strumpell etc.).

2. Hipotonie musculară apare în boala Oppenheim, amiotrofii, miopatii, aminoacidopatii, boala Dawn, sindromul Prader-Willy, în boli infecțioase etc.

3. Mișcările spontane, atetoide, tremurătura apar la afectarea sistemului extrapiramidal.

4. Tonusul muscular depinde de poziția capului în spațiu și față de trunchi (reflexele cervicale tonice și de labirint), asimetria apare în hemipareze, paralizia obstetricală a mâinii

etc. Hiperkineziile (în caz de kernicterus) apar pe fundal de hipotonie la 5-6 luni.

Tremurătura bărbiei apare la nou-născuți în limite normale când se emoționează ori când plâng și indică mai frecvent asupra imaturității SNC, și nu asupra hipertensiunii

intracraniale. Tremurătura totală este întâlnită mai rar. Ea poate fi de amplitudine înaltă și indică un prag convulsivant ridicat. Tremurătura totală poate fi și în caz de frison în temperatura înaltă.



A



B

**Figura 1.** A. Reflexul palm-oral (Babkin); B. Reflexul de căutare.



A



B

**Figura 2.** A. Reflexul de apărare; B. Reflexul mersului automat.



A



B

**Figura 3.** A. Reflexul Babinski; B. Reflexul Moro.



**Reflexele tendinoase:**

1. Rotulian; 2. Achilian – după 3-4 luni, amplitudinea lor diminuează până la vârsta de 3-4 luni și pot fi exagerate din pricina imaturității tractului piramidal.

**Sensibilitatea superficială** este prezentă la nou-născuți, cea profundă se dezvoltă la vârsta de 2 ani. Sensibilitatea ne furnizează mai puțină informație pentru diagnostic la copii de vârstă fragedă.

**Sistemul vegetativ:** semnele principale de reper, care vor indica afectarea sistemului vegetativ la nivel suprasegmentar sau segmentar:

1. Termoreglarea;
2. Ritmul somn-veghe;
3. Accese de asfizie;
4. Sindromul Arlekino (tonusul SN vegetativ la prematuri);
5. Hipertrofie, paratrofie, distrofie;
6. Diateză exudativă;
7. Afectarea sistemului limbico-reticular – tulburări emoționale, excitații, somn superficial, neliniștit, țipăt prin somn.

**Particularitățile dezvoltării psihomotorii a copilului nou-născut și de vârstă fragedă**

**La nou-născut** se relevă mișcări fără scop, fără efect precis, subordonate reflexelor tonice primitive, de postură; postura simetrică cu predominanța tonusului pe flexori; în decubit ventral păstrează poziția de flexie; poate întoarce capul într-o parte.

**1 lună** – în decubit dorsal păstrează poziția de flexie, dar se reduce gradul de flectare la nivelul membrelor inferioare; din decubit dorsal se întoarce parțial pe o parte; membrele vor lua poziții în funcție de postura capului datorită prezenței reflexelor tonice cervicale; din decubit ventral ridică pentru câteva momente capul și poate să-l întoarcă lateral; gâmbel execută mișcări de târâre; reflexul de prehensiune prezent; în ortostatism este prezent reflexul de pășire; urmărește un obiect dintr-o parte a poziției mediane; reacționează la sunetul clopoțelului, fixează chipul adultului, încetează plânsul când i se vorbește.

**2 luni** – ține mâinile predominant în pumn; ridicat de pe pat își menține singur capul; prinde cu mâinile pe scurt timp; din decubit ventral ridică capul pe câteva secunde; extensie mai bună a membrelor inferioare; urmărește cu ochii și capul în unghi de 90°; zâmbește ca răspuns; începe să vocalizeze.

**3 luni** – ține mâinile ocazional în pumn; prinde un obiect plasat în mână pentru scurt timp; întoarce capul spre obiecte; le fixează și le urmărește direcția; în poziție ventrală se sprijină pe antebrățe pentru a-și susține capul ridicat (“poziția păpușii”); își analizează mâinile; zâmbește și vocalizează când i se vorbește; privește fața, râde, gângurește.

**4 luni** – ține bine capul ridicat când este în poziție șezândă; din decubit ventral se sprijină pe palme, ridicându-și capul și trunchiul; întoarce capul în ambele sensuri și în direcția sunetului (dispariția reflexelor tonice cervicale); întinde mâna după obiect, îl prinde și-l duce la gură, râde spontan.

**5 luni** – ridică capul din poziție decubit dorsal, se răsucește de pe o parte pe alta; începe poziția șezândă cu sprijin; se dezvoltă mișcările simetrice controlate.

**6 luni** – se rostogolește pe burtă și spate; se târâște în toate sensurile; păstrează poziția șezândă cu mișcarea capului în toate direcțiile; face prehensiune palmo-cubitală; transferă obiectele dintr-o mână în alta, își recunoaște mama; distinge chipurile familiale de cele străine, gângurește.

**7 luni** – se ridică din decubit dorsal în poziția șezândă; se sprijină pe membrele inferioare, își duce picioarele la gură, examinează cu interes o jucărie, vocalizează silabe.

**8 luni** – stă pentru scurt timp în ortostatism cu suport, apoi își flectează membrele inferioare (astazia, abazia); face prehensiunea palmo-radială; apare reflexul parașutei; duce la gură toate obiectele; lovește obiectele de masă; începe lalalizarea (da-da, ma-ma).

**9 luni** – se ridică în patru labe; se ridică în picioare cu sprijin; face prehensiunea police-indice; bea dintr-o cană fiind ajutat, face “tai-tai”; se supără dacă este certat.

**10 luni** – se târâște, merge în patru labe cu abdomenul aproape de sol; poate merge sprijinit de o mână; primele trei degete ale mâinii au importanță tot mai mare; se deplasează după jucării.

**11 luni** – stă singur câteva secunde; se plimbă cu sprijin; folosește două cuvinte cu sens.

**1 an** – poate să meargă singur; face pensa digitală; ajutat la îmbrăcat; înțelege câteva comenzi simple; spune 2-4 cuvinte cu sens.

**1,6 ani** – urcă scările cu sprijin; se urcă pe scaun; aleargă cu genunchii țepeni și uneori pe vârfuri; poate merge cu păpușa în brațe; construiește un turn din 2-3 cuburi, încearcă să se alimenteze singur; arată părțile corpului; folosește mai multe cuvinte înțeligibile; începe vorbirea propozițională, dispăre ambidextria, copilul începe să se folosească mai mult de o mână.

**2 ani** – aleargă bine; urcă și coboară scările singur, cu ambele picioare pe o scară; lovește mingea cu piciorul; urcă pe mobilă; deschide ușa; vorbește în propoziții de 2-3 cuvinte; folosește pronumele personal; ajutat la dezbrăcat; întoarce o singură pagină dintr-o carte; construiește un turn de 4-6 cuburi; gest grafic circular; copiază o linie orizontală cu creionul; ascultă povești din cărți cu poze.

**3 ani** – urcă scările folosind picioarele alternativ; merge pe bicicletă; stă pentru moment pe un picior; își cunoaște

vârsta și sexul; își spală mâinile; construiește un turn din 9 cuburi; imită cercul și crucea; spontan desenează ghemul; recunoaște culoarea roșie.

### **Metode suplimentare de investigare a sistemului nervos la copii**

Studiul lichidului cefalorahidian (LCR) în neuropediatrie are o mare însemnătate în diagnostic și tratamentul copiilor de vârstă fragedă. LCR se colectează prin puncția lombară (PL) sau puncția fontanelei anterioare (PFA). În cazul PL acul se introduce în spațiul intervertebral L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> la copii de vârstă fragedă și L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> la copii mai mari. Pentru orientare servește punctul ce apare la intersecția coloanei vertebrale cu ambele puncte ce pleacă de la creasta iliacă superior-posterior. Acul se introduce strict în plan sagital. La nou-născuți și copii de vârstă fragedă sub un unghi drept, adică perpendicular pe coloana vertebrală, la copii mai mari sub un unghi ascuțit. Acul se introduce încet, fără forțare, controlând periodic dacă nu a nimerit în canalul subarahnoidian. La spargerea "dura mater" uneori veți avea senzația spargerii unui balon. Se vor elimina 1-5 ml de lichid, în dependență de vârstă și patologie. Se acordă atenție vitezei de scurgere a LCR (în limite normale 65-70 picături), transparenței, culorii, prezenței puroiului. Se va lua LCR în 3 eprubete, care vor fi expediate la laboratorul clinic, biochimic și bacteriologic. În caz de suspecție a meningitei tuberculoase se mai lasă o eprubetă cu LCR (1-2 ml) pe 24 de ore, pentru a depista o peliculă fină de fibrină în formă de umbrelă. Dacă în LCR apare sânge, PL se stopează.

Complicații ale PL pot fi: cefalee, grețuri, vomă, mai ales când copilul nu respectă regimul de pat. Rareori incorectitudinea efectuării PL poate duce la complicații grave cum sunt hernierea amigdalelor cerebeloase în foramen magnum cu tulburări respiratorii și cardiovasculare până la exitus și paraliză sau parapareză flască a membrilor inferioare.

PL este contraindicată în caz de tumori subtentoriale, edem cerebral pronunțat, diateze hemoragice.

În caz de tumori cerebrale, hidrocefalie decompensată, edem cerebral avansat, meningite purulente, ventriculite este preferabil de a efectua PFA. Din punct de vedere tehnic această procedură este mai simplă și mai puțin periculoasă și se efectuează, de obicei, la nou-născuți și sugari, la care persistă fontanela anterioară. Locul fontanelei se bărbiereste și se prelucreează bine cu spirt și tinctură de 5% iod. Apoi se înseamnă cu tinctură de iod ughiurile fontanelei și se trag linii cores-punzătoare suturilor sagitale și coronariene. De la punctul de intersecție a acestor linii cu 1-1,5 cm în dreapta sau în stânga pe linia coronariană se efectuează puncția fontanelei. În caz de hidrocefalie externă este suficient de introdus acul cu mandren la 0,3-0,5 cm și vom obține LCR. În caz de ventriculite vom introduce acul perpendicular cu liniile coronariene

la adâncimea de 2-2,5 cm. Scoțând mandrenul, vom măsura tensiunea LCR pentru investigații, ca în cazul PL. De obicei, complicații în PFA nu sunt. Doar în cazuri excepționale, când medicul va elibera LCR în cantități mari (10-20-30 ml și mai mult), pot apărea hiperkinezii sau chiar convulsii clonice.

**Tensiunea LCR (TLCR)**, în limite normale, la nou-născuți este de aproximativ 50-60 mm ai col. de apă, la sugari atinge 100 mm ai col. de apă, la copii mai mari – 100-150 mm ai col. de apă, când bolnavul se află în decubit lateral.

Măsurarea tensiunii LCR se va face cu un tub special gra-dat cu diametrul lumenului de 1 mm imediat după scoaterea mandrinei, deoarece scurgerea 1ml de LCR va scădea TLCR cu 10 mm ai col. de apă. Dacă LCR se ridică în tub la înălțimea de 10 cm, atunci TLCR va fi egală cu 100 mm ai col. de apă etc.

Despre TLCR se poate judeca și indirect prin măsurarea tensiunii arteriale (TA). Dacă TA este de 100/60 mm Hg, atunci TLCR ori tensiunea intracraniană (TI) va fi de aproximativ 10-6 mm Hg. În multe țări ale lumii TI sau LCR se exprimă în mm ai coloanei de Hg.

**Citoza LCR** atinge la nou-născuții sănătoși 20-25 limfocite în 1 mcl, la vârsta 2-12 luni – 10-15 limfocite în 1mcl, la copii mai mari și adulți 1-5-8 limfocite în 1mcl. În limite normale LCR nu conține neutrofile și leucocite și este transparent, fără culoare. Doar la nou-născuți în primele zile în urma icterului fiziologic și hemoragiilor ușoare posttraumatice sau hipoxiei poate avea loc o xantocromie slab pronunțată. Creșterea conținutului leucocitelor în LCR se numește pleiocitoză. În caz de meningită purulentă vom avea pleiocitoză neutrofilă, în meningite seroase – pleiocitoză limfocitară, în caz de paraziți ai creierului (cisticerc, echinococ, ascaride) – pleiocitoză eozinofilă. Uneori pot fi depistate în LCR celule leucemice (în caz de leucemie) sau tumorale (în caz de tumori).

**Conținutul de proteine în LCR** la copii sănătoși variază între 0,1 și 0,3 g/l. Conținutul de proteine în LCR depinde în mare măsură de procesele de secreție și resorbție a LCR. Dacă predomină procesele de secreție asupra procesului de resorbție, vom avea diluarea LCR și micșorarea conținutului de proteine în LCR mai jos de 0,1 g/l și, dimpotrivă, dacă predomină procesul de resorbție asupra procesului de secreție a LCR, vom avea creșterea concentrației conținutului de proteină mai sus de 0,3 g/l.

Scăderea concentrației de proteine va avea loc în caz de encefalopatie toxiinfecțioasă acută (ETIA), hiperhidratarea creierului în urma perfuziilor abundente. Creșterea concentrației de proteine în LCR va avea loc în encefalite (lezarea substanței creierului și creșterea permeabilității vaselor de

sânge și în tumori ale creierului și meningelui (blocarea căilor licvoriene sau descompunerea tumorii).

În practică, la copii deseori se întâlnește creșterea concomitentă a concentrației de proteine și citoză. Când predomină citoza (meningite, meningoencefalite), este vorba despre o disociere cito-proteică. Dacă predomină proteinele (tumori, arahnoidite, encefalite) - despre o disociere proteico-celulară.

**Glucoza în LCR** la copii constituie 0,5-0,75 g/l, în caz de encefalită crește uneori până la 0,8-1 g/l. Conținutul de glucoză în LCR scade în caz de meningite bacteriene, însă cel mai pronunțat scade în meningita tuberculoasă până la 0,1-0,8 g/l și este un semn patognomic pentru această boală.

Cloridele (clorura de Na, K) în LCR la copii sănătoși variază între 7 și 7,5 g/l. În caz de meningite conținutul lor scade, iar la uremie crește.

O importanță deosebită au investigațiile LCR în plan virologic, bacteriologic și imunologic.

### Consultul oftalmologic

Se studiază 3 parametri: acuitatea vizuală, perimetrul câmpului de vedere și fundul de ochi.

La copii de vârstă fragedă este dificil de a obiectiviza acuitatea vederii și perimetrul câmpului de vedere, deoarece copilul mic greu răspunde la întrebări, cu atât mai mult că acuitatea vederii se maturizează la 3-5 ani. Se va acorda atenție stării papilei n. optic (edemul), retinei (hemoragii), calibrului vaselor sangvine (crește în caz de boală hipertonică, tensiune intracraniană).

Congestia venoasă la fundul de ochi la copii de obicei indică o distonie vegeto-vasculară pronunțată, care duce la o stază venoasă ușoară. Mai rar poate fi un indice al hipertensiunii intracraniene. Edemul papilar al n. optic este însă un semn patognomic al hipertensiunii intracraniene.

La investigarea fundului de ochi poate fi depistată coriorretinita (în caz de toxoplasmoză congenitală), atrofia n. optic (sindromul Foster-Kennedy în tumorile lobului frontal, luis congenital etc.), pata roșie („sâmbure de cireș”) în caz de gangliozidoze etc.

### Metodele roentgenologice de investigații

De obicei se efectuează Ro-grafia craniului (craniografia) și a coloanei vertebrale (spondilografia) în 2 proiecții: în plan frontal și sagital. Pe craniogramă se atrage atenție asupra formei și dimensiunilor craniului, fontanelor (deschise, închise), mărimii lor, suturilor craniului (desfăcute sau petrificate), impresiilor digitale ale circumvoluțiilor sau vaselor sangvine, formei și dimensiunilor sela turcica, piramidei osului temporal, cavităților piramidale, prezenței petrificatelor, fracturilor, anomaliilor de dezvoltare etc.

Când se analizează craniograma, se va ține cont de particularitățile de vârstă ale craniului. La copii oasele craniului

sunt mai subțiri decât la maturi, fontanelele se închid după 1 an (1 an și 3 luni), însă în ultimul deceniu se observă o tendință spre închiderea fontanelor până la 1 an (la 8-9 luni uneori). Impresiile digitale la copii de 1 an lipsesc. Ele apar după închiderea suturilor și fontanelor și în limite normale se mențin până la 15-16 ani. Sunt extrem de pronunțate în caz de craniostenoză și hipertensiune intracraniană vădită.

Pe spondilogramă pot fi observate fracturi, deformarea vertebrelor (osteomielită, spondilită tuberculoasă, tumori), anomalii de dezvoltare (spina bifida, lumbalizarea sau sacralizarea vertebrelor, semne de osteocondroză etc.).

Copiii care sunt neliniștiți trebuie adormiți înainte de craniogramă, iar pentru spondilografie preventiv se va efectua clisma de curățare a intestinelor.

**Tomografia transaxială computerizată** constă în utilizarea unui fascicul îngust de raze X, care, străbatând țesutul creierului sau al altui organ, este parțial absorbit în funcție de densitatea structurilor prin care trece. După străbaterea creierului intensitatea fasciculului este determinată de o altă componentă a aparatului. Sumarea imaginilor obținute la deplasarea circulară a fasciculului pe o întindere de 180° se înregistrează prin intermediul circulatorului electronic într-o imagine unică pe ecranul unui monitor. Este foarte eficace în caz de tumori, hemoragii, ramolismen sur, hematom cerebral, în contuzii și atrofii cerebrale, în hidrocefalie, ventriculomegalie, chisturi arahnoidiene. Astăzi se folosește pe larg.

Dintre cele mai moderne metode radiologice face parte rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată prin emisie de pozitroni.

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN)** se bazează pe proprietăți magnetice ale nucleului de H<sup>+</sup> excitat de radiofrecvența radiațiilor transmise. Cel mai important aspect în această examinare este diferențierea netă între substanța albă și cea cenușie, deoarece substanța cenușie conține o cantitate mai mare de H<sup>+</sup>. Astfel, se evidențiază clar nucleele, sângele din țesut și lichidul cefalorahidian. Are o mare importanță atât în diagnosticul proceselor de volum, cât și în diagnosticul degenerescențelor cerebrale și cerebeloase în encefalite, scleroza multiplă etc.

**Tomografia computerizată prin emisie de pozitroni (TEP)** constă în injectarea unui radionuclid, după care se face înregistrarea cu raze X, ca și în cazul tomografiei computerizate. Se utilizează izotopi cu viață scurtă. Puterea de rezoluție a acestei metode este foarte înaltă, deoarece permite depistarea chiar și a unei celule patologice. TEP ajută la studierea metabolismului cerebral prin determinarea cantității de consum de oxigen, nivelului de utilizare a glucozei și la studierea circulației sangvine regionale. În ultimul timp această

metodă se folosește în anatomia funcțională a creierului prin precizarea centrelor morfofuncționale din creier și în clinică.

**Encefalografia radioizotopică** evidențiază distribuția radionuclizilor gama-emițători (tehneciu  $^{99m}\text{Tc}$ ;  $^{133}\text{Xe}$ ) în interiorul cutiei craniene. Aparatele de detectare a activității radiante a izotopilor radioactivi (scintigrafie) înscruie impulsurile, determinate de concentrația izotopului în diferite puncte ale craniului. Indicația principală a encefalografiei radioizotopice este determinată de procesele tumorale, ce realizează zone de radioactivitate crescută („zone calde”). Poate furniza date despre existența ramolismenului, hematomului, contuziei cerebrale.

### Explorări electrofiziologice

**Reoencefalografia (REG)** detectează, amplifică și înregistrează grafic printr-o undă monofazică și asimetrică oscilațiile rapide ale impedanței țesutului cerebral. În practică se recurge la plasarea a 2 electrozi pe cap, între care se măsoară impedanța (electrozii pot fi plasați bifrontal, frontomastoidian sau frontotemporal). Curba reoencefalografică, cu o pantă ascendentă aproape verticală și una descendentă prelungită, furnizează date privind viteza de circulație, amplexarea circulației și elasticității pereților arteriali. Se utilizează în obstrucțiile carotidiene, vertebrobazilare, malformațiile arteriovenoase, în aprecierea dereglărilor circulației.

**Ecoencefalografia (EcoEG)** este o metodă inofensivă și simplă, care se bazează pe proprietatea țesuturilor nervoase de a se lăsa străbătute și de a reflecta ultrasunetele la nivelul planului de separare a unor medii de densitate diferită. Aparatul constă dintr-un generator de ultrasunete și un receptor al undelor, reflectate de la linia mediană (ecoul median este determinat de ventriculul III, septum pelucidum, fisura longitudinală și coasa creierului). Deplasarea liniei mediane (a ecoului median) peste 2 mm suspectează existența unor procese expansive intracraniene (tumori, hematoame). EcoEG nu poate fi folosită pentru determinarea hipertensiunii intracraniene, ci numai a ventriculomegaliei. Ventriculomegalia la sugari nu întotdeauna indică asupra hipertensiunii intracraniene. Deseori ventriculomegalia este însoțită de hipotensiune intracraniană, care indică o imaturitate a creierului.

**Ultrasonografia Doppler** realizează un bilanț hemodinamic cu ajutorul unui captor emițător-receptor înglobat într-o sondă de forma unui creion, care în timpul examinării se deplasează pe axul vasului. Conținutul lui (elemente sangvine) reflectă ultrasunetele emise. În timpul examinării se obțin 3 informații: un semnal acustic – expresie a regimului circulator, care permite identificarea vasului, un semnal acustic – expresie a vitezei de circulație și direcție de curgere sangvină.

Informațiile oferite de ultrasonografia Doppler în modificările patologice pot fi următoarele: stenoza vasculară, ocluzia vasculară, fistula arteriovenoasă.

**Electromiografia (EMG)** este o investigație electrofiziologică, care înregistrează biocurenții neuromusculari. În stare de repaus muscular nu se depistează nicio activitate bioelectrică și acesta este un proces normal. În caz de contracție musculară voluntară apar biopotențiali neuromusculari sub formă de vârfuri bifazice. Se înregistrează câteva tipuri de electromiograme. Patternul electromiografic este redat pe EMG, care oferă un tablou semiologic ce poate fi înregistrat pe ecran, asigurând diagnosticul diferențial hotărâtor al unui număr mare de boli neurologice și neuromusculare: miodistrofii musculare, tulburări de neurotransmisie musculară, amiotrofii, radiculopatii, neuropatii și alte patologii care sunt însoțite de patologia motoneuronului central și periferic. Însă din punct de vedere practic cele mai importante modificări apar în leziunile motoneuronului periferic (poliomielita, amiotrofia Werdnig-Hoffmann) și în distrofiile musculare. Traseul de tip neurogen se caracterizează prin apariția potențialelor spontane în repaus muscular, denumite potențiale de fibrilație, prin scăderea numărului de biopotențiale musculare în timpul contracției maxime. Pe traseul de tip miogen vor apărea potențiale musculare de mică amplitudine și de scurtă durată, în miotonie pe traseul EMG vor apărea salve miotonice, în miastenie va apărea o diminuare treptată a amplitudinii biopotențialelor, până la dispariția lor.

**Electroneuromiografia (ENMG)** este o metodă electrofiziologică ce determină viteza de conducere a impulsului nervos în fibrele motorii și senzitive ale nervilor periferici. Metoda constă în aplicarea unor stimulări electrice în două puncte diferite ale unui nerv de pe membrele superioare sau inferioare și înregistrarea EMG a biopotențialului muscular cauzat de contracția musculară. Viteza de conducere a nervului în cauză va fi exprimată în m/sec. în raportul dintre distanța dintre cele două puncte de pe nerv și timpul de scurgere a biopotențialului muscular dintre ele. În limite normale, viteza de conducere în nervii membrelor superioare este cuprinsă între 57 și 61 m/sec., iar în membrele inferioare – între 49 și 52 m/sec. Această metodă se folosește în depistarea patologiei nervilor periferici (polineurite, mononeurite etc.).

**Electroencefalografia (EEG)** este o metodă electrofiziologică ce permite înregistrarea biopotențialelor creierului de pe suprafața craniului pe mai multe canale – 4, 6, 8, 10, 12, 16, 32 etc. EEG se folosește pe larg în diagnosticul epilepsiei și sindroamelor epileptice, al pragului scăzut de excitabilitate și în monitorizarea evoluției bolii epileptice în timpul tratamentului. De asemenea, EEG se folosește în depistarea altor maladii funcționale și organice ale SNC.

**Investigațiile imagistice de primă importanță în maladiile neurologice**

<b>Infarctul ischemic sau atacul ischemic tranzitoriu</b>	<p>CT/ATC (cap și gât) ± perfuzia computerizată tomografică pentru pacienții instabili sau care sunt candidați potențiali pentru administrarea activatorului de plasminogenă tisulară sau alte intervenții urgente.</p> <p>RMN/AMR (cap și gât) cu și fără gadolinium și cu imagini ponderate prin difuzie.</p> <p>Dacă datele examinării indică localizarea în circulația anterioară, ultrasonografia carotidienilor trebuie să fie efectuată mai degrabă decât ATC sau AMR a capului și gâtului.</p> <p>Se recomandă efectuarea VMR dacă infarctul nu influențează distribuția arterială.</p> <p>TC sau RMN pot să diagnosticheze infarcturile care au mai mult de 24 de ore, deși se recomandă evitarea RMN din cauza expunerii la radiația ionizantă.</p>
<b>Hemoragia intraparenchimală</b>	<p>Efectuarea TC se recomandă dacă leziunea a apărut cu mai puțin de 24 de ore în urmă, RMN – dacă leziunea a apărut cu mai mult de 24 de ore în urmă.</p> <p>TC și RMN se folosesc pentru evaluarea leziunilor care stau la baza malformațiilor vasculare, tumorilor ș.a.m.d.</p> <p>Dacă RMN nu are valoare predictivă, se recomandă efectuarea angiografiei cu cateter.</p>
<b>Aneurismul cerebral</b>	<p>TC fără substanță de contrast pentru depistarea unei hemoragii subarahnoidiene.</p> <p>AMR sau ATC pentru identificarea aneurismului.</p> <p>În unele cazuri poate fi necesară angiografia de cateter.</p> <p>UTD pentru detectarea vasospasmului.</p>
<b>Afecțiunea hipoxico-ischemică a creierului</b>	<p>Ultrasonografia la copii mici.</p> <p>Dacă datele ultrasonografiei sunt negative sau există o discrepanță între tabloul clinic și datele ultrasonografiei, se recomandă efectuarea RMN.</p> <p>La copiii mai mari – TC când copilul este instabil, în caz contrar – RMN.</p> <p>SMR poate să arate devieri chiar și în absența abnormalităților structurale și poate fi de folos în scopuri diagnostice.</p>
<b>Schimbări metabolice</b>	<p>RMN, CT.</p>
<b>Hidrocefalia</b>	<p>Ultrasonografia (la copii mici), scanarea CT cu și fără gadolinium pentru diagnosticarea hidrocefaliei comunicaționale.</p> <p>RMN cu și fără gadolinium pentru diagnosticarea hidrocefaliei non-comunicaționale.</p> <p>Ultrasonografia (la copiii mici) sau scanarea CT pentru monitorizarea dimensiunilor ventriculare pentru a aprecia răspunsul la tratament.</p>
<b>Cefalee</b>	<p>Scanarea CT cu și fără contrast sau RMN cu și fără gadolinium în cazul suspjecției unui defect structural (RMN se preferă în situațiile non-urgente, deoarece nu este legată de radiații ionizante și este mai benefică pentru parenchim).</p>
<b>Trauma capului</b>	<p>Inițial scanarea CT fără contrast.</p> <p>RMN după evaluarea clinică și tratament dacă sunt indicații clinice.</p> <p>Imagistica cu tensor de difuzie poate fi utilă pentru a detecta defectele mici ale materiei albe.</p>
<b>Epilepsia</b>	<p>MRT cu și fără gadolinium.</p> <p>Felieri subțiri prin lobii meziali temporali pot fi utili în cazul suspectării unui focar temporal.</p> <p>TEP.</p> <p>Tomografia interictală de emisie a unui singur foton.</p>

<b>Tumoare cerebrală</b>	RMN cu și fără gadolinium. TEP
<b>Scleroza multiplă</b>	RMN cu și fără gadolinium. Obținerea imaginilor sagitale în cadrul depistării inversării fluide atenuate.
<b>Meningita sau encefalita</b>	Scanarea CT cu și fără contrast înainte de efectuarea puncției lombare dacă sunt semne de presiune intracraniană ridicată în cadrul examinării. RMN cu și fără gadolinium după evaluarea inițială și tratament pentru pacienții cu meningită sau encefalită complicată.
<b>Abces cerebral</b>	RMN cu și fără gadolinium. Imagistică difuzională încărcată poate fi utilă pentru a diferenția abcesul de tumoarea necrotică. Dacă pacientul este instabil, scanarea CT cu și fără contrast urmat de RMN cu și fără contrast pot fi realizate când pacientul va fi în stare stabilă.
<b>Dereglări de motricitate</b>	RMN cu și fără gadolinium. TEP. DaTscan (tomografia de emisie a unui singur foton cu folosirea de ioflupan de iod-123 în calitate de agent de contrast pentru detectarea transportorilor de dopamină în cadrul suspjecției sindroamelor parkinsoniene).

## TULBURĂRI DE COMPORTAMENT DEREGLĂRI PSIHOSOMATICE

În aceste dereglări conflictul psihologic alterează semnificativ funcția somatică. Orice fel de distres emoțional poate fi asociat cu orice fel de dereglare.

Dereglările psihosomatice sunt caracterizate prin procese cronice și acute, care produc dereglări funcționale în sistemul nervos autonom, ceea ce duce la schimbări structurale în organe și sisteme (de exemplu, unele cazuri de eczemă, astm, colită și ulcer peptic).

### Ruminația

Sindromul de ruminație, cunoscut, de asemenea, sub numele de mericism, este o boală care afectează funcționarea stomacului și a esofagului. Acesta este caracterizat prin scuiparea repetată, fără efort și neintenționată până la regurgitarea alimentelor nedigerate și ingerate recent. Regurgitația alimentelor fără greață sau vreo maladie gastrointestinală rareori poate să cauzeze pierdere ponderală sau adaos în greutate. Dereglarea apare la vârsta între 3 și 4 luni, este potențial periculoasă și deseori, dar nu invariabil este asociată cu o relație abnormală părinte-copil.

Sindromul de ruminație poate fi nedagnosticat, deoarece este adesea confundat cu alte tulburări. Pentru ca

sindromul de ruminație să fie diagnosticat, o persoană ar trebui să aibă simptome care persistă săptămâni sau luni.

Un tratament comportamental de succes necesită îngrijirea primară a copilului implicat în intervenție. Nicio dovadă actuală nu determină eficacitatea tratamentului medicamentos al ruminației.

### Sindromul Pica

La această boală se referă o ingestie cronică de substanțe innutriente (de exemplu plastic, vopsea, sol), de obicei la vârsta de 1-2 ani. Boala poate fi un simptom al structurii familiale dezorganizate, al supravegherii insuficiente și al neglijenței. Prezintă un risc sporit de otrăvire și de infestare parazitară.

Sindromul Pica pare a se datora deficienței minerale în cele mai multe cazuri, în special deficienței de fier. Circa 1-2 % dintre copiii cu dereglări cognitive suferă de sindromul Pica.

Există două forme ale sindromului Pica: una în care o persoană mănâncă o hrană comestibilă, dar nepreparată: boabe de cafea, coji de cartofi etc. și o alta când individul mănâncă orice altceva în afara de alimente (pământ, săpun, bucăți de mobilă sau var). Diagnosticul poate fi pus doar dacă acest comportament persistă cel puțin o lună de zile.

În cazul în care se suspectează sindromul Pica, este important să se realizeze o evaluare medicală pentru a putea exclude o posibilă anemie, blocaje intestinale sau chiar o afectare hepatică determinată de toxicitatea substanțelor ingerate.

Înainte de a stabili diagnosticul de sindrom Pica, medicul va evalua prezența altor tulburări, cum ar fi retardul mintal sau o tulburare de tip obsesiv-compulsiv drept cauză a comportamentului de a mânca ciudat. Complicațiile sindromului Pica sunt:

#### **Toxicitatea**

Anumite elemente, cum ar fi chitul sau vopseaua, pot conține plumb sau alte substanțe toxice care să conducă la intoxicații, sporind riscul persoanei de a face complicații, inclusiv deficit de învățare și leziuni ale creierului.

#### **Patologie gastrointestinală**

Ingestia de obiecte care nu pot fi digerate, cum ar fi pietrele, nisipul, poate provoca constipație sau blocaje la nivelul tractului digestiv, care să necesite chiar intervenție chirurgicală.

Sindromul Pica începe de obicei în copilărie și de regulă durează doar câteva luni. Este foarte dificil de gestionat la persoanele care au și handicap în dezvoltarea neurologică.

Diagnosticul diferențial include anorexia nervoasă, tulburări de fapt și auto-vătămare nesuicidară în tulburările de personalitate.

Nu există nicio modalitate specifică de prevenire a sindromului Pica. Cu toate acestea, atenția deosebită la obiceiurile alimentare și supravegherea strictă a copiilor cunoscuți că pun lucrurile în gura poate ajuta ca această tulburare să nu ducă la complicații majore.

#### **Enureza**

Incontinența involuntară de urină după vârsta la care controlul vezicii urinare trebuie să fie stabilit este o problemă comună, mai frecventă la băieți decât la fete.

#### **Tipurile de enurezis**

- primar, când copilul nu a avut niciodată control sfincterian (nu a existat niciodată un interval de cel puțin câteva luni sau ani în care copilul să nu fi udat patul sau lenjeria);
- secundar, când apare după o perioadă în care copilul a avut control sfincterian:
  - nocturn, cel mai frecvent, când emisiile involuntare de urină apar numai noaptea;
  - diurn, când emisiile involuntare de urină apar numai ziua;
  - mixt (nocturn și diurn).

#### **Cauzele boli**

- genetice – părinții copilului (sau, mai rar, rude apropiate) au suferit de această boală;
- întârzierea în creștere și dezvoltare: copiii cu un sistem nervos mai puțin matur pot să nu fie în stare să simtă faptul că vezica urinară este plină;

- capacitatea vezicală mică: unii copii care au o vezică mai mică decât cea normală pot fi predispuși să urineze involuntar noaptea în pat;

- prea puțin hormon antidiuretic (ADH): nivelurile de hormon antidiuretic, o substanță secretată de către creier, care semnalizează rinichilor să excrete mai puțină apă, cresc în mod normal în timpul nopții;

- factori psihologici și sociali:

- ✓ schimbarea domiciliului sau a școlii;

- ✓ conflicte intrafamiliale sau la școală;

- ✓ frustrări sau insuccese școlare.

#### **Factorii favorizanți pentru enurezis:**

- somnul profund;

- ingestia exagerată de apă înainte de culcare.

Întotdeauna trebuie exclusă o cauză organică ce ar favoriza apariția emisiilor involuntare de urină:

- în primul rând, o malformație a aparatului urinar sau o afecțiune renală (ex.: infecție de tract urinar, obstrucție de căi urinare, malformație renală etc.);

- malformații la nivelul coloanei vertebrale lombare;

- diabet zaharat și diabet insipid, în care există atât ingestie exagerată de apă, cât și eliminare de urină în cantitate importantă;

- epilepsia, în care o criză epileptică neobservată de părinți ar putea fi însoțită de emisie involuntară de urină; este cazul crizelor din timpul nopții la un pacient nedagnosticat cu boala convulsivantă.

Trebuie luate în considerare, de asemenea, tulburările psihice și neurologice care sunt însoțite de enurezis:

- întârzierea mintală;

- tulburarea de învățare;

- tulburarea de adaptare;

- tulburarea de stres posttraumatic;

- sindromul hiperkinetic;

- autismul.

#### **Tratamentul enurezisului:**

- ✓ restricția de lichide cu 2 ore înainte de culcare;

- ✓ obligația de a urina înainte de culcare și la o oră și jumătate după ce copilul a adormit, moment în care va fi trezit pentru a conștientiza actul micțiunii;

- ✓ educația sfincteriană: este importantă în cazul unei „vezici iritabile” sau cu capacitate mică; copilul va învăța să urineze la intervale regulate, în prima zi - din jumătate în jumătate de oră, a doua zi - din oră în oră, a treia zi - la o oră jumătate și astfel treptat să micționeze la 3-4 ore;

- ✓ pentru copiii mai mari de 6 ani se folosește „alarma” — o sonerie un contact electric așezat pe cearșaf care anunță că s-a udat; treptat, copilul va învăța să se trezească înainte de a se goli vezica.

Intervenția psihoterapeutică: aceasta va identifica unele cauze care au dus la apariția enurezisului, problemele de suflet ale copilului, prin oferirea de sfaturi atât pacientului, cât și părinților. Reușita tratamentului va depinde, în mare măsură, de cooperarea strânsă cu copilul, atât în familie, cât și la școală. Părinții și rudele vor discuta calm cu copilul care își udă așternutul sau cu cel care face pe el ziua, asigurându-l că nu este bolnav și că această suferință este trecătoare și se va rezolva în curând. Niciodată copilul nu va fi certat, acuzat de nesimțire, ironizat sau pedepsit atunci când continuă să se ude accidental. Dimpotrivă, va fi tratat cu multă înțelegere și dragoste părintească, va fi laudat după primele semne de îmbunătățire a situației și chiar va fi premiat, simbolic, pentru nopțile fără accidente.

#### Tratamentul medicamentos

Un singur medicament, **desmopresina**, a dovedit eficacitatea în tratamentele medicamentoase pentru enurezisul nocturn.

#### Encoprezisul

Boala reprezintă o defecație în locuri nepotrivite la orice vârstă după ce controlul intestinului gros deja s-a stabilit. Defectele organice se observă rar. Encoprezisul cronic este deseori asociat cu constipația cronică și incontinența de mase fecale. Boala poate să progreseze până la megacolon psihogenic. Acest simptom deseori reprezintă o furie subconștientă și o sfidare din partea copilului.

Cea mai frecventă cauză a encoprezisului este constipația cronică, inabilitatea de a elimina scaunul din intestin. Aceasta poate apărea din mai multe motive, incluzând stresul, ingerarea unei cantități insuficiente de apă (ceea ce face ca fecalele să aibă consistență crescută și să treacă mai greu prin intestin) sau o durere determinată de o leziune la nivelul anusului (orificiul de deschidere a rectului, prin care se elimină scaunul). Evenimente stresante în viața copilului, cum ar fi o boală în familie sau apariția unui frate, pot contribui la această tulburare. În unele cazuri, copilul refuză sistematic să folosească toaleta.

Pentru diagnostic, este importantă aprecierea anamnezei generale a copilului, aprecierea dereglărilor emoționale care au apărut înainte de primele simptome.

De asemenea, copilul necesită investigații:

- Ultrasonografia organelor abdominale;
- Teste pentru glanda tiroidă;
- Examinarea bacteriologică a fecalelor;
- Biochimie de sânge, urină;
- Gastro- și colonoscopie.

Pe baza acestor studii este posibil să se determine cauza constipației și encoprezisului.

**Tratament.** În funcție de cauza bolii, medicul prescrie tratamentul. Aplicați următoarele tipuri de medicamente:

- Pentru a normaliza procesul digestiv, sunt indicate probioticele, și anume Atsipol, Bifiform, Linex.
- Agenții neurometabolici (nootropici) au un impact asupra funcțiilor mintale superioare. Acestea sunt medicamente precum: Piracetam, Pyridoxine, Fenotropil.
- Laxative: Microlax, Guttalaks.

**Consultul psihologic.** În cazul encoprezisului provocat de afecțiune neurologică sau patopsihologică, este important să stabilim ce cauzează disconfortul copilului. De mare importanță este crearea mediului psihologic favorabil. Nu mai puțin importante sunt somnul calitativ, activitatea fizică, alimentația adecvată.

#### Anxietatea

Când anxietatea, care reprezintă un aspect normal al dezvoltării, devine detașată de la situațiile specifice sociale, aceasta constituie o perturbare care necesită tratament. De multe ori anxietatea la copii a fost identificată ca o formă a stresului. Tulburările de anxietate reprezintă un complex de tulburări de dispoziție care pot afecta serios viața copilului. Mai mult, tulburările de anxietate sunt incluse în grupul afecțiunilor psihice, fiindcă acestea pot modifica atât de mult comportamentul copilului, încât acesta nu mai poate duce o viață normală, echilibrată. În lipsa unui tratament special, aceste persoane nu-și pot controla starea permanentă de teamă și îngrijorare, chiar și în lipsa unui motiv real. Aceste tulburări sunt asociate cu un risc crescut de eșec școlar, social și familial. De asemenea, dacă anxietatea la copii nu este tratată corect, se va ajunge la o amplificare a acesteia în viața adultă, dar și la depresie sau chiar la tentative de suicid. Deseori atunci când copilul are semne de anxietate, părintele poate avea falsa impresie că el este timid. În așa caz este foarte important să nu lăsați anxietatea să acapareze viața copilului și a familiei. Copiii născuți din părinți anxioși sunt mult mai susceptibili la a deveni anxioși. Mai mult, un părinte îngrijorat, anxios, la rândul său, poate exacerba anxietatea copiilor prin stilul propriu de interacțiune, inclusiv supraprotecția și controlul excesiv.

Când anxietatea este instalată la copii, există trei moduri probabile în care aceștia simt efectele.

În primul rând, anxietatea la copii este resimțită la nivelul proceselor mintale sau al gândurilor lor. Copiii anxioși vor avea gânduri centrate pe un anumit tip de pericol sau amenințare. De exemplu: pot fi îngrijorați de faptul că se vor răni; că cineva apropiat lor va fi rănit sau că va râde de ei.

În al doilea rând, anxietatea la copii este resimțită fizic la nivelul corpului. Când copilul e anxios, corpul îi devine mai încordat sau activat, apare așa-numita reacție de atac. Reacția



de atac sau fugă include modificări precum ritmul crescut al bătăilor inimii, al respirației, transpirație și greață. Din această cauză, atunci când sunt cuprinși de îngrijorare, copiii anxioși pot acuza dureri de stomac, dureri de cap, vomă, diaree sau oboseală.

În cel de-al treilea rând și, probabil, cel mai important, anxietatea afectează comportamentul copiilor. Când sunt anxioși, copiii tind să devină neliniștiți, să umble de colo-colo, să plângă, să se ascundă după părinți sau să tremure. În plus, anxietatea la copii este însoțită de o formă de evitare.

Anxietatea la copii este întreținută de o serie de factori. Acești factori includ modul de gândire al copilului (copiii anxioși percep lumea ca fiind în general periculoasă), modul în care copilul își gestionează temerile (copiii anxioși tind să evite situațiile care le produc teamă) și felul în care interacționează cu copilul (mulți părinți ajung să-și asume problema copilului lor anxios).

Copiii anxioși tind adesea să interpreteze evenimente neamenințătoare drept surse de pericol. De exemplu, un zgomot de afară în timpul nopții poate fi interpretat ca fiind un hoț.

În mod similar, copiii anxioși evită de obicei lucrurile de care se tem, ceea ce întreține anxietatea prin faptul că nu le oferă posibilitatea să descopere dovezi contrare.

### Tratamentul

Medicația este adesea prescrisă pentru copiii cu anxietate, ca și în cazul adulților. De regulă, medicamentele anti-depresive sunt prima alegere, acestea pot ajuta la diminuarea stărilor de anxietate. Totodată, copilul poate primi antipsihotice sau anxiolitice. Tratamentul medicamentos trebuie urmat sub atenta supraveghere a medicului. Numeroase studii susțin că terapia cognitiv-comportamentală este eficientă, de multe ori aceasta fiind asociată cu medicația. Cu ajutorul acestei terapii, copilul învață noi modalități de a gândi și de a acționa în situațiile care, de regulă, îi pot provoca anxietatea. Practic el învață să-și gestioneze stresul. Totodată, există și terapia comportamental-cognitivă bazată pe expunere, care presupune ajutarea copiilor să se confrunte cu temerile lor într-un mediu favorabil.

Psihoterapia cognitiv-comportamentală are ca scop corectarea factorilor care determină apariția simptomelor de anxietate. Prin psihoterapie, copilul sau adultul învață cum să își controleze anxietatea prin strategii eficiente de relaxare, învață cum să își observe gândurile și comportamentele care nu fac decât să le alimenteze anxietatea pe termen lung și învață cum să înlocuiască aceste gânduri și comportamente negative cu noi tipare de gândire și acțiune.

### Tulburări obsesiv-compulsive (TOC)

Tulburarea obsesiv-compulsivă este o tulburare de anxietate, în care persoana are gânduri nedorite și recurente (obsesii), ce provoacă nevoia de a repeta anumite acțiuni (compulsii).

Se determină două posibile cauze care declanșează un astfel de comportament la copii:

- Deficiența de serotonină în creier (cauza neurologică).
- Declanșarea pe linie ereditară, la copii ai unor părinți care au fost diagnosticați cu această tulburare (părinți sau rude apropiate).

Simptomele sunt destul de greu de monitorizat, pentru că apar și dispar fără vreo frecvență anume, fără vreo logică, însă, atunci când se manifestă, sunt foarte vizibile și provoacă îngrijorare în familie.

**Obsesiile.** Dacă e să analizăm doar segmentul de simptome asociate obsesiilor, acestea sunt numeroase. Copiii suferinzi de TOC sunt mereu preocupați de a nu se îmbolnăvi și devin ipohondrici. Nu pot avea rezultate competitive la școală, pentru că atenția lor este disturbată de afecțiunea psihologică. Rămân blocați în memorie cu imagini complet inadecvate vârstei lor, de exemplu, imagini cu conotație sexuală. Orice interes natural poate fi exacerb și astfel devine obsesie. Alte preocupări și îngrijorări ale copiilor cu TOC pot fi: curățenia excesivă, teama că cineva drag ar putea păți ceva rău. De asemenea, preocuparea de a nu pierde sau arunca din greșeală anumite obiecte personale este și ea exagerată.

**Compulsiiile.** Compulsiiile formează treptat anumite ritualuri: spălarea repetată pe mâini cu apă și săpun, repetarea unor lucruri deja făcute cu dorința ca acestea să fie perfecte, punerea hainelor în ordine, strângerea jucăriilor în mod obsesiv etc. Orice aspect cotidian, perfect întemeiat, poate deveni pretext al unor compulsii pentru copiii suferinzi de TOC. Din dorința lor de perfecțiune, care până la un punct e bună și folositoare, copiii cu TOC devin timizi, furioși și incapabili să-și exteriorizeze neputința în anumite aspecte.

Așadar, obsesiile și compulsiiile afectează dezvoltarea socială și emoțională a copilului care suferă de această tulburare și, în același timp, interferează cu activitatea școlară, scăzând performanțele.

### Diagnostic și tratament

Diagnosticarea acestei tulburări se face în urma analizei simptomelor manifestate, care se încadrează în anumite condiții. TOC la copii afectează mai mult băieții decât fetele și se manifestă preponderent la vârste cuprinse între 7 și 12 ani. Aproximativ 20% din cazuri sunt de natură ereditară. Simptomele obsesive și/sau compulsive trebuie să fie frecvente și severe (să cumuleze cel puțin 1 oră pe zi), să afecteze

viața cotidiană a copilului, să-i deranjeze pe membrii familiei, pe colegi, profesori.

Tratamentul de succes pentru tulburarea obsesiv-compulsivă la copii este o combinație de medicamente și psihoterapie. Simptomele sunt ținute sub control cu ajutorul medicamentelor, iar terapia intervine prin schimbare acolo unde specialistul consideră necesar. Recuperarea copiilor din TOC este un proces de lungă durată și e nevoie de colaborarea familiei, nu doar a copilului afectat. Membrii familiei trebuie să înțeleagă ce înseamnă această tulburare și ce anume trebuie să facă pentru a-l ajuta pe copil. Cu cât înțeleg că micuțul nu este vinovat de ceea ce i se întâmplă, cu atât rezultatele sunt mai bune și recuperarea este mai rapidă.

### **Tulburări afective de dispoziție**

Tulburările afective sunt acele afecțiuni care au ca element predominant tulburările de dispoziție. Ele sunt caracterizate printr-o alterare a dispoziției, comportamentului și afectului. Cea mai frecventă tulburare afectivă la copii este depresia, dar și alte tipuri: distimice și bipolare. Particularitățile neurodezvoltării la copil influențează și modifică aspectul clinic al acestor manifestări; exprimarea depresiei, spre exemplu, la copii ia aspectul iritabilității și nemulțumirii, al tristeții, cu scăderea performanțelor școlare, al autoînvinovățirii și dorinței de moarte, cu frecvente gesturi suicidare.

Clinica depresiei la copii și adolescenți:

#### **Copilul preșcolar**

Depresia la copilul preșcolar are următoarele simptome care reflectă tristețea:

- apatia, refuzul alimentației, copilul refuză să se joace;
- plânge, este ușor iritabil;
- stagnează în greutate, motivat sau nu de diaree, vărsături sau inapetență;
- are uneori enurezis, encoprezis, dureri abdominale, diaree sau vărsături;
- copilul pare nemulțumit, în nesiguranță și nefericit; râde și zâmbește rareori;
- adeseori are și ușoare întâzieri în dezvoltare;
- adesea jocul lui este distructiv, aruncă tot, rupe sau sparge și obiecte care nu-i aparțin;
- anamneza relevă neglijare afectivă, lipsa unor îngrijiri adecvate sau abuz (fizic, psihic sau sexual).

#### **Școlarul**

Statusul depresiv la această vârstă este puțin diferențiat de tulburările emoționale în care predomină atât trăsături anxioase, cât și depresive:

- simptome psihosomatice – cefalee și dureri abdominale sau tulburări vegetative însoțite de anxietate;
- scade puterea de concentrare a atenției;
- scad performanțele școlare;

- copilul este iritabil, fără chef de joacă, preferă să stea singur;
- manifestă incapacitate de a se descurca în situații frustrante, se retrage într-un colț, plânge neputincios sau, dimpotrivă, devine violent, țipă, lovește sau vorbește urât;
- apatie, pierderea apetitului;
- lentoare motorie și verbală;
- adesea, copiii pot fi chiar agresivi verbal și aduc numeroase argumente când se ceartă;
- tentativele de suicid sunt foarte rare la această vârstă, deși, întrebați fiind, afirmă că vor să moară;
- copiii nu folosesc termenul de trist sau deprimat, când sunt întrebați despre interesul pentru activitățile zilnice care le faceau plăcere înainte, ei afirmă că se plictisesc sau că nu le mai place ce făceau;
- aspectul copiilor depresivi este particular, fără energie și vitalitate;
- rareori pot apărea halucinații auditive terifiante, care înspăimântă copilul.

Încercarea de a face distincție între tulburările depresive majore, tulburarea distimică și tristețea sau nefericirea copilului este de mare folos clinicianului, deși, uneori, atitudinea terapeutică este pentru început aceeași; ulterior, alegerea și dozarea antidepressivelor sau abordarea psihoterapică necesită delimitarea formelor majore de cele minore de depresie.

Simptomul de anxietate însoțește depresia la copil, precum și depresia este prezentă în criteriile tulburării anxioase.

#### **Adolescentul**

Simptomatologia la adolescent este adesea similară cu a adultului. Adolescentul poate recunoaște și înțelege că este depresiv:

- se plânge de pierderea interesului și plăcerii, de lipsa de energie;
- tulburările de apetit și de somn sunt frecvente;
- tulburările de somn pot determina oboseală din timpul zilei;
- are frecvent sentimente de inutilitate, nefericire și eșec;
- ideile suicidare sunt adesea prezente, precum și tentativele de suicid;
- adolescentul vulnerabil, predispus tulburărilor psihice prin încărcătura genetică, prin condițiile familiale defavorizante în care trăiește, adolescentul cu eșec școlar, supus și altor factori stresanți, poate prezenta un tablou complet depresiv și poate întruni toate criteriile de diagnostic;
- diferențierea dintre depresia-simptom și depresia-boală o va face persistența tulburării, intensitatea ei și afectarea funcționalității sociale.

**Tulburarea bipolară la copii și adolescenți** are câteva caracteristici clinice și evolutive, care o diferențiază de forma acestei tulburări la adult.

Debutul este mai puțin sever, episoadele maniacale au, de fapt, aspect hipomaniacal. Uneori, debutul la preadolescent se poate manifesta ca o stare de hiperactivitate extremă cu deficit de atenție; de asemenea, tulburările de comportament pot fi comorbide la debut cu dezinhibiție sexuală. Episodul de debut hipomaniacal sau depresiv poate fi considerat ca etapă a „crizei de adolescență”.

Episoadele de cele mai multe ori pot fi mixte sau cu cicluri rapide.

**Clinica episodului hipomaniacal la copii și adolescenți:**

- iritabilitatea este o manifestare frecventă;
- exaltare, cu logoree și insomnie;
- comportament dezinhibat cu extravaganțe financiare sau sexuale;
- ideile expansive sunt frecvente, uneori ating pragul psihotic;
- halucinațiile nu sunt frecvente în episodul hipomaniacal, fiind prezente în cel depresiv, dar sunt congruente cu dipozitia.

**Clinica episodului depresiv:**

- scăderea imaginii de sine și frecvente sentimente de culpabilitate și inutilitate;
- nefericire profundă, relatată astfel de adolescent: „simt că nu mă mai pot bucura”, „sufăr că nu mă mai pot bucura”;
- iritabilitate, cu gesturi autoagresive (consum excesiv de alcool, droguri);
- ideea suicidară frecventă, cu gesturi de suicidare premeditate cu grad crescut de severitate;
- ideile delirante depresive și halucinațiile vizuale și auditive sunt congruente cu dipozitia; uneori sunt atât de intense, încât pot duce la modificarea comportamentului.

**Comportamentul suicidar la copil și adolescent**

Un anumit subgrup de adolescenți apelează la acest gest după un conflict mai important cu familia, după un conflict cu legea sau la școală. Anticiparea pedepsei sau umilinței precipită gestul suicidar. Date din literatură relevă, de asemenea, exacerbarea comportamentului suicidar printre adolescenți după mediatizarea unor evenimente similare.

Profilul psihologic al acestor adolescenți arată faptul că 50% dintre sinuciderile complete au fost precedate de „verbalizarea intenției” (scrisori, cuvinte de amenințare), de aceea toate semnele care pot anticipa un astfel de gest trebuie luate în serios și considerate un semnal de alarmă.

Riscul de suicid crește atunci când:

- adolescentul are acces la arme, la substanțe toxice cu efect letal;
- când adolescentul premeditează, când planul include precauții deosebite (de a nu fi surprins și împiedicat să ducă la bun sfârșit gestul);
- riscul crește atunci când scenariul include „legămintele și jurăminte” cu prietenii, care obligă la respectarea unor „coduri”;
- când supravegherea și suportul familiei lipsesc.

Majoritatea specialiștilor sunt de acord că adolescentul cu gesturi de suicidare a fost obligat să traiască într-un mediu psihosocial inadecvat, nesuportiv, uneori chiar abuziv, acest comportament fiind considerat de el ca fiind „soluția salvatoare”.

**Diagnosticul în tulburările de dispoziție**

Se formulează după obținerea tuturor informațiilor anamnestică și clinice:

**Istoricul vieții cu precizarea:**

- antecedentelor heredocolaterale;
  - eventualelor suferințe intra- și perinatale;
  - trăsăturilor de personalitate premorbida;
  - condițiilor familiale și de educație oferite copiilor, a circumstanțelor de viață;
  - performanțelor școlare și relațiilor cu prietenii și colegii;
  - evenimentelor traumatizante care au marcat existența copilului și modul cum a reacționat la ele;
  - antecedentelor patologice – eventuale boli virale sau alte episoade depresive, hipomaniacale sau alte tentative de suicid;
  - examenului clinic, care poate releva apariția adinamiei și scăderea în greutate, paliditatea, eventualele suferințe somatice neobservate;
  - observația directă și interviul cu pacientul, în baza căruia medicul va evalua starea depresivă sau hipomaniacală a acestuia sau caracteristicile unui episod mixt.
- În cazul observării și evaluării unui adolescent cu tentative de suicid se vor cere informații suplimentare privind:
- numărul de tablete ingerate și substanța chimică, locul și ora, aspecte care denotă premeditarea, dacă era singur sau cu cineva prin preajmă etc.;
  - factori precipitanți;
  - probleme emoționale în luna care a precedat actul;
  - calitatea relațiilor familiale;
  - calitatea comunicării emoționale în familie;
  - calitatea relațiilor interpersonale;
  - dacă a fost necesar tratamentul de urgență;
  - interacțiunile actuale ale copilului;
  - statusul mental actual al copilului.

### Examenle de laborator

Copilul apatic, astenic, trist, fără chef de joacă va fi investigat paraclinic, pentru eliminarea în stabilirea diagnosticului și a altor afecțiuni ce pot induce o astfel de simptomatologie: boli somatice infecțioase, hematologice sau parazitare.

Se impune:

- Screeningul hematologic, urinar și coproparazitologic;
- Examen ECG sau USG – la nevoie, în caz de suspectarea unor boli cardiace;
- Examinarea funcției tiroidiene – când suspectăm o disfuncție tiroidiană – dozare TSH, triiodotirozina;
- Examinarea toxicologică pentru: opioide, canabis, amfetamine, barbiturice și cocaină – este obligatorie pentru adolescentul venit în urgență;
- Examinarea CT, RMN – este necesară când se evidențiază simptome neurologice;
- Examinarea psihologică – teste proiective CAT, TAT, RORSCHACH.

### Diagnosticul diferențial

Este obligatoriu diagnosticul diferențial cu toate tulburările organice somatice ce se pot manifesta prin adinamie, apatie, tulburări de apetit sau tulburări de somn. Afecțiuni hematologice, infecțioase, parazitare, tumorale pot debuta cu astfel de simptomatologie. Afecțiunile neurologice, precum miastenia, debutează la copii cu fatigabilitate și reducerea activității.

### Tratamentul

Tulburările afective la copil și adolescent, ca și la adult, pot beneficia de tratament psihoterapeutic și psihofarmacologic adecvat, în funcție de forma clinică și de severitate.

### Consilierea familiei

– Îndepărtarea factorilor stresanți și care perturbă emoțional copilul îl vor ajuta să-și depășească dificultățile școlare, vor menține un contact permanent cu profesorii și educatorii;

– importanță crucială are educația psihologică a familiei, în care există un grad crescut de exprimare a emoțiilor, predomină atmosfera tensionată, ostilă, critică.

#### 1) Terapii psihologice

- a) terapia cognitive-comportamentală;
- b) terapia interpersonal.

#### 2) Tratamentul medicamentos

– alegerea tratamentului va ține seama de următoarele aspecte:

- vârsta pacientului;
- bolile somatice concomitente;
- eficacitatea medicației;
- faza de boală;
- aspectele particulare ale bolii (ciclurile rapide, prezența simptomelor psihotice, episoadele mixte);

- efecte secundare ale medicației;
- răspunsul anterior la medicația respectivă;
- preferințele familiei și ale pacientului.

Se va evita pe cât posibil polipragmazia – este preferată terapia în monoterapie; totuși, în situațiile în care este necesară medicația adjuvantă, se va asocia al 2-lea medicament.

Cele mai uzuale substanțe utilizate în terapia copilului sunt:

**1. Antidepresivele triciclice** folosite cu succes de aproape 50 de ani și în patologia infantilă. Totuși, raportarea efectelor secundare cardiotoxice ale acestora și apariția noilor medicamente mai eficiente și care nu necesită monitorizare ECG i-au determinat pe clinicieni să le considere medicație de a doua alegere.

**2. I.S.R.S.** Date din literatură arată eficacitatea lor versus antidepresive triciclice:

Sertaline – este deja aprobată în utilizarea la copii.

Fluoxetina – în doze corespunzătoare o considerăm eficace și la copii.

Citalopram – există puține studii care-l indică la copii.

ISRS au efecte secundare minore: cefalee, greață, insomnie și agitație.

**3. Carbonatul de litiu** – este administrat la copii și adolescenți cu tulburări bipolare, cu mențiunea că nu trebuie depășită litemia de 1 mEq/l. Inițierea tratamentului se face cu 300-400 mg și doza de întreținere se va calcula în funcție de litemie, doza de atac 0,8-1,2 mEq/l și cea de întreținere 0,60-0,80 mEq/l.

#### 4. Antipsihotice atipice:

- Risperidona;
- Olanzapina;
- Clozapine.

Sunt adesea alese ca medicație de primă alegere, când episodul depresiv sau maniacal are intensitate psihotică. Adesea însă nu sunt eficace în monoterapie, fiind necesară asocierea cu unul dintre antidepresivele mai sus menționate.

#### 5. Alte tipuri de medicație adițională:

- Blocanți ai canalelor de calciu – Nifedipine;
- Verapamil.

Medicația poate fi utilizată în monoterapie sau asociată.

#### Evoluție. Prognostic

Datele din literatură, studiile pe termen lung arată că depresia majoră la tineri are o evoluție lungă, cu afectare a funcționării sociale și un risc crescut pentru suicid.

Suicidul este considerat un comportament cu risc crescut indiferent de tipul de tulburare de dispoziție în care apare. Comportamentul suicidar care se asociază cu tulburările de dispoziție, consumul de substanțe toxice și accesul la arme

obligă la stabilirea unei supravegheri protective a adolescenților pentru prevenirea suicidului.

### **Tulburări pervazive de dezvoltare**

**Tulburările pervazive de dezvoltare, stabilite de Asociația de Psihiatrie Americană în DSM IV – Manualul de diagnostic statistic al tulburărilor mentale, 1994 (ediția a IV-a), sunt:** tulburarea autistă, tulburarea Asperger, tulburarea dezintegrativă a copilăriei, tulburarea Rett, tulburarea globală (pervazivă) de dezvoltare **inclusiv autismul atipic.**

### **Criterii de diagnosticare pentru tulburarea autistă**

**1.** Dificultăți calitative semnificative în interacțiunea socială, datorate unor cauze cum ar fi:

- utilizarea inadecvată a comportamentelor non-verbale (postura, expresia facială, gestică, evitarea contactului vizual);
- eșec în stabilirea unor relații sociale cu persoane de aceeași vârstă, normale din punctul de vedere al dezvoltării;
- absența intenției spontane de a împărtăși propriile bucurii, interese și realizări cu alte persoane;
- absența reciprocității emoționale sau sociale (nu participă activ la jocurile colective, preferând activitățile solitare și servindu-se de alții în scop instrumental).

**2.** Dificultăți calitative semnificative în comunicare, datorate unor cauze cum ar fi:

- întârzierea în dezvoltare sau absența limbajului verbal, fără încercări de suplinire prin modalități paralingvistice (cum ar fi mimico-gesticulația);
- lipsa capacității de a iniția și susține o conversație în condițiile prezenței limbajului verbal;
- utilizarea stereotipă și repetitivă a unor structuri verbale (aparținând limbajului comun sau personal);
- absența jocului simbolic sau imaginativ (comparativ cu copiii normali, de aceeași vârstă).

**3.** Patternuri restrictive, stereotipe și repetitive legate de comportamente, interese și activități cum ar fi:

- preocupări obsesive, stereotipe și restrictive legate de interese;
- dependența rigidă față de unele conduite rutiniere sau comportamente rituale;
- manierisme motorii stereotipe și repetitive nefuncționale;
- preocupare intensă legată de anumite obiecte sau părți ale acestora;

**(I).** Constatarea unui retard sau a unei disfuncții în cel puțin unul din următoarele domenii:

- interacțiune socială;
- limbaj;
- joc simbolic sau imaginativ (începând cu vârsta de trei ani).

**(II).** Excluderea simptomatologiei tipice sindromului Rett sau altor tulburări degenerative ce pot apărea în copilărie.

**Diagnosticul diferențial** se face în raport cu sindromul Asperger, debilitatea mintală și deficiențele senzoriale, precum și cu tulburările psihiatrice (în special schizofrenia).

**Criterii de diagnosticare pentru tulburarea Asperger** (remarcată în general după vârsta de 3 ani, adesea la 5, 6 sau 7 ani):

**1.** Incapacitate calitativă de a interacționa social, manifestată prin cel puțin două din următoarele:

- incapacitatea marcantă de a folosi multiple comportamente non-verbale cum ar fi contactul vizual, expresia facială, postura corporală și gestică pentru a regla interacțiunea socială;
- eșecul în dezvoltarea de relații corespunzătoare nivelului de dezvoltare cu persoanele din jur;
- lipsa dorinței spontane de a împărtăși bucuria, interesele sau realizările cu ceilalți oameni (de ex., obiectele de interes nu sunt indicate, aduse sau arătate cu degetul);
- lipsa reciprocității sociale sau emoționale.

**2.** Tipare repetitive și stereotipe legate de comportament, de interese și activități, manifestate prin cel puțin una din următoarele:

- preocuparea exclusivă față de unul sau mai multe tipare stereotipe și limitate de interes care se înscrie în parametrii anormali fie prin intensitate, fie prin focalizare;
- aderarea aparent inflexibilă la rutină sau ritualuri specifice, non-funcționale;
- manierisme motorii stereotipe și repetitive (de ex., pocnirea sau răsucirea degetelor sau a mâinii sau mișcări complexe ale întregului corp);
- preocuparea persistentă față de părți ale obiectelor.

**3.** Tulburarea cauzează o incapacitate semnificativă din punct de vedere clinic în domeniul social, ocupațional sau în alte domenii importante de funcționare.

**4.** Din punct de vedere clinic, nu există o întârziere generală importantă în vorbire (de ex., cuvinte simple folosite până la vârsta de 2 ani, fraze comunicative folosite până la vârsta de 3 ani).

**5.** Din punct de vedere clinic, nu există o întârziere semnificativă în dezvoltarea cognitivă sau în dezvoltarea abilităților de autonomie specifice vârstei, în comportamentul adaptiv (altul decât în interacțiunea socială) și în curiozitatea față de mediul înconjurător în copilărie.

**6.** Criteriile nu sunt proprii pentru altă tulburare globală de dezvoltare sau schizofrenie.

### **Criterii de diagnosticare pentru tulburarea dezintegrativă a copilăriei:**

1. Dezvoltare aparent normală cel puțin pe parcursul primilor doi ani după naștere, manifestată prin prezența comunicării verbale și non-verbale proprii vârstei, relații sociale, joacă și comportament adaptat.

2. Din punct de vedere clinic, pierderea semnificativă a capacităților dobândite anterior (înainte de vârsta de 10 ani) în cel puțin două dintre următoarele arii:

- limbaj expresiv sau receptiv;
- abilități sociale sau comportament adaptat;
- controlul vezicii urinare sau al intestinelor;
- joacă;
- capacități motorii.

3. Funcționare anormală în cel puțin două dintre domeniile următoare:

- incapacitatea calitativă de a interacționa social (de ex. incapacitatea în comportamente non-verbale, nereușită de a dezvolta relații cu cei din jur, lipsa reciprocității sociale sau emoționale);

- incapacitatea calitativă de a comunica (de ex. întârzierea sau lipsa limbajului vorbit, incapacitatea de a iniția sau susține o conversație, folosirea stereotipă și repetitivă a limbajului, lipsa de jocuri creative variate);

- tipare repetitive și stereotipe legate de comportament, de interese și activități, inclusiv stereotipii motorii.

4. Tulburarea nu este reprezentată printr-o altă tulburare globală de dezvoltare sau prin schizofrenie.

**Criterii de diagnosticare pentru tulburarea Rett** (până în momentul de față, diagnosticate au fost numai fete):

1. Toate punctele de mai jos:

- dezvoltarea prenatală și postnatală aparent normală;
- dezvoltarea psihomotorie aparent normală în primele 5 luni de la naștere;
- circumferința capului normală la naștere.

2. Debutul tuturor simptomelor de mai jos după perioada de dezvoltare normală:

- încetinirea creșterii capului între 5 și 48 de luni;
- pierderea capacităților legate de folosirea mâinii dobândite anterior între 5 și 30 de luni cu dezvoltarea subsecvență a mișcărilor stereotipe ale mâinii (de ex., de frângere sau de spălare a mâinilor);
- pierderea angajării sociale în curs (deși interacțiunea socială se dezvoltă mai târziu);
- apariția unei proaste coordonări a mersului sau a mișcărilor trunchiului;
- dezvoltare grav afectată a limbajului receptiv și expresiv.

**Tulburarea globală (pervazivă) de dezvoltare** – nespecificată altfel (inclusiv autismul atipic).

Această categorie trebuie folosită atunci când există tulburări grave și globale în dezvoltarea interacțiunii sociale reciproce sau în capacitățile de comunicare verbală și non-verbală sau când se întâlnesc comportamente, interese și activități stereotipe, dar nu sunt îndeplinite criteriile pentru o tulburare specifică globală de dezvoltare, schizofrenie, tulburare schizotipală a personalității sau tulburare anxioasă (evitantă) a personalității. De exemplu, această categorie include „autismul atipic” – prezentări care nu îndeplinesc criteriile pentru tulburarea autistă din cauza vârstei la care a apărut, simptomatologiei atipice sau simptomatologiei de limită, sau toate acestea la un loc.

## **SCHIZOFRENIA COPILULUI**

**Schizofrenia** este o boală psihică cronică, în care persoana afectată pierde contactul cu realitatea. Schizofrenia la copil și la adolescent are aceleași simptome ca la adult, numai că impactul asupra comportamentului copilului este unul major.

Schizofrenia este întâlnită *sub vârsta de 12 ani la 1,5 – 4/10.000 de copii, iar la adulți la 0,7 – 7,1/1.000 de adulți*. Există aproximativ 10 milioane de bolnavi de schizofrenie pe glob, iar în fiecare an sunt depistate câte 2 milioane de cazuri noi.

Schizofrenia la copil și la adolescent include halucinații, iluzii, comportament și gândire distorsionate, la care se adaugă și dificultăți în realizarea sarcinilor de zi cu zi.

### **Etiologie și factori de risc**

S-a observat o creștere a incidenței de schizofrenie la copiii ai căror *părinți sunt schizofreni*, acest lucru fiind posibil datorită *implicării genetice*. S-a identificat o genă specifică ce poartă codul pentru producerea unei substanțe necesare circuitului creierului, ce lipsește sau este în cantitate mai scăzută la pacienții cu schizofrenie. De asemenea, sunt incriminate complicațiile obstetricale, sexul, dezvoltarea puerperală, anumite boli cronice precum epilepsia focală, disfuncția cerebrală cu tulburări de mișcare, slaba integrare senzorială, alterarea coordonării, întârziere sau eșec în maturare.

### **Factori de risc**

Deși cauza exactă ce determină apariția schizofreniei nu este cunoscută, se pare că există anumiți factori ce cresc riscul apariției acestei boli precum:

- Antecedente heredocolaterale de schizofrenie;
- Infecții virale în timpul vieții intrauterine;
- Hipotrofia fetală;

- Condițiile de stres;
- Vârsta înaintată a părinților;
- Administrarea de medicamente psihoactive la adolescent.

**Schizofrenia cu debut precoce** (*early onset schizophrenia*) apare anterior vârstei de 18 ani, iar **schizofrenia cu debut foarte precoce** (*very early onset schizophrenia*) apare anterior vârstei de 13 ani.

#### Schizofrenia cu debut foarte precoce

**Schizofrenia cu debut foarte precoce** sau schizofrenia infantilă propriu-zisă are o evoluție lent progresivă începând cu vârsta de 3-5 ani, dar înainte de 12 ani. **Tabloul clinic** se caracterizează printr-o dezvoltare psihică anterioară normală asociată cu o adaptare satisfăcătoare. Acești copii sunt liniștiți, cu preocupări intelectuale și tendința de a-și dezvolta cunoștințele în special în domenii precum astronomia, geografia, istoria. Ulterior se instalează insidios un comportament bizar, interesul de joc scade, aceștia retrăgându-se în mediul lor. Frecvent se instalează și mutismul. **Debutul** poate fi uneori asociat cu apariția unui frate în familie, necesitatea realizării unor intervenții chirurgicale sau prezența unor boli somatice intercurente. **Tabloul clinic** prezintă următoarele **caracteristici**:

- Apariția tulburărilor în ceea ce privește relația cu familia, anturajul;
  - Instalarea lipsei de interes asociată cu retragere, izolare;
  - Activitate stereotipică;
  - Tulburări ale gândirii – de obicei, apare o lentoare a ritmului ideativ la care se adaugă scăderea performanțelor școlare;
  - Pierderea capacității de diferențiere a realului de imaginar;
  - Ideile delirante se instalează de obicei după vârsta de 6 ani și prezintă un polimorfism marcat;
  - După vârsta de 10 ani se instalează ideile de persecuție, de otrăvire;
  - Apariția tulburărilor percepției precum halucinațiile sunt mai rar întâlnite;
  - Pot fi prezente halucinațiile auditive sau vizuale;
  - Pot apărea tulburări ale conștiinței propriului eu – fenomene de depersonalizare–derealizare (idei de transformare a corpului ce sunt reșimțite ca o fragmentare sau ca o transformare într-un animal);
  - Se instalează și tulburări de vorbire precum mutismul, ecolalia, stereotipiile;
  - Vorbirea este monotună, artificială;
- Tulburări în sfera afectivă – este prezentă anxietatea, exprimată prin țipete, stereotipii gestuale;

Sunt prezente fricile și fobiile, de cele mai multe ori nejustificate (ex: frica de păpuși);

Modificări în ceea ce privește jocul – inițial scade activitatea jocului, a jocului cu ceilalți copii, după care jocul are caracter autist, copilul jucându-se singur.

#### Schizofrenia cu debut precoce

**Schizofrenia cu debut precoce** apare de obicei în perioada pubertară și în adolescență – la această vârstă mai frecvent întâlnită este forma cu debut acut și evoluție remitentă. Pot fi identificate și forme intermediare cu debut subacut și evoluție continuă.

Debutul este determinat cel mai frecvent de o maladie somatică, dar poate fi declanșat și de o traumă psihică sau o intervenție chirurgicală. Simptomatologia de debut este reprezentată de apariția de frici nejustificate, de obsesii cu caracter absurd, la care se adaugă agitație psihomotorie și delir incoerent. De asemenea, bolnavul poate prezenta la examenul fizic febră oscilantă, transpirații, constipație, diaree, modificări ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale, limbă saburală.

**La debutul insidios** apar tulburări psihice precum derealizarea, depersonalizarea, tulburări afective sau uneori adolescentul este irascibil, impulsiv, cu tendințe agresive. Pot fi prezente și excese precum consumul de alcool, furtul, vagabondajul, excesele sexuale. La acestea se pot asocia ideea sau tentativele de suicid. Adolescentul ajunge să refuze să mai frecventeze școala, se retrage, nu se mai îngrijește, nu mai mănâncă.

**Tabloul clinic** este de obicei similar cu cel al adultului, doar că simptomatologia este mai variabilă, bufeurile halucinatorii și delirante pot fi însoțite adesea de tulburări de conștiință. La forma lentă-progresivă apar tulburări ale gândirii disociative, trăiri de depersonalizare, pierderea identității. **Diagnosticul diferențial** pentru schizofrenia la copil în acest caz se face cu *schizofrenia adultului*.

Diagnosticul de schizofrenie la copil și adolescent este unul minuțios, deoarece un asemenea diagnostic este foarte sever, cu consecințe marcante asupra evoluției ulterioare. **Examenul fizic** va cuprinde măsurarea înălțimii, greutatei, a semnelor vitale și a temperaturii, la care se adaugă examenul pe aparate și sisteme.

#### Examenul paraclinic vor cuprinde:

- Teste de screening pentru consumul de alcool și droguri;
- Teste tiroidiene;
- RMN pentru identificarea unor anomalii cerebrale;
- Encefalograma pentru identificarea epilepsiei temporale.

**Testele psihologice** – un psihiatru va vorbi cu copilul despre gândurile și sentimentele sale. Copilul va fi evaluat și în ceea ce privește gândirea și corespunderea dezvoltării

acestea cu vârsta lui. De asemenea, se vor aplica chestionare ce vor evalua anxietatea, starea psihică și prezența sau lipsa simptomelor psihotice.

Diagnosticul de schizofrenie la copil și adolescent se stabilește dificil datorită suprapunerii simptomatologiei cu cea a altor patologii precum:

- depresia;
- abuzul de substanțe;
- tulburarea bipolară.

De asemenea, de multe ori doctorii evită să se grăbească în stabilirea unui diagnostic atât de grav. Diagnosticul pentru schizofrenia cu debut foarte precoce se pune pe baza **criteriilor DSM IV:**

A. Defect marcat și susținut al relațiilor sociale cum ar fi lipsa răspunsului afectiv, lipsa empatiei.

B. Cel puțin unul dintre cele trei criterii:

1. Anxietate bruscă și excentrică, reacții exagerate față de evenimente obișnuite, momente de panică neexplicate.

2. Afecte reduse și neadecvate, reacții de mânie neexplicate, labilitate extremă a dispoziției.

3. Opoziție la schimbarea mediului înconjurător sau insistența de a executa acte în aceeași manieră.

4. Posturi particulare, mișcări ale mâinilor și degetelor, mers pe vârfuri, pe călcâie.

5. Anomalii de vorbire, modulație anormală a vocii, voce monotonă.

6. Hiper- sau hiposensibilitate la stimuli senzoriali.

7. Automutilare.

C. Debutul sindromului după 30 de luni și înainte de 12 ani.

D. Absența ideilor delirante și a halucinațiilor propriu-zise și a unei marcate pierderi a asociațiilor logice.

### Complicații

Netratată, schizofrenia determină apariția a numeroase **complicații** precum:

- Depresie;
- Gânduri suicidale sau tentative de suicid;
- Abuz de droguri și alcool;
- Incapacitatea de a se autoîngriji: îmbrăcat, încălțat, spălat;
- Incapacitatea de a merge la școală;
- Incapacitatea de a fi independent de un adult;
- Tulburări de comportament;
- Scăderea performanțelor școlare.

### Tratament

Schizofrenia copilului și adolescentului este o boală cronică ce persistă și în timpul vieții de adult. Tratamentul trebuie realizat toată viața, chiar și atunci când simptomatologia dispare.

Tratamentul este direcționat de un psihiatru specializat în psihiatria infantilă.

Etapele: tratamentul farmacologic, individual și psihoterapia, spitalizare în crize.

### Tratamentul farmacologic

**Antipsihoticele atipice sau de generația a doua** sunt utilizate la copii, deoarece au mai puține efecte secundare – aprobate sunt Risperidona și Aripiprazolul (Abilify). Antipsihoticele atipice sunt utilizate în special pentru ameliorarea simptomatologiei precum halucinațiile, pierderea motivației, aplatizarea emoțională.

**Efectele secundare** sunt reprezentate de:

- Creștere în greutate;
- Diabet;
- Hipercolesterolemie;
- Simptome extrapiramidale.

**Antipsihoticele convenționale** sau de primă generație sunt la fel de eficiente ca și cele de generația a doua în controlul halucinațiilor, însă prezintă *efecte secundare neurologice severe* precum *diskinezia tardivă*, ce se manifestă prin mișcări involuntare ale feței, pleoapelor, limbii, membrelor. Deși atât antipsihoticele de primă generație, cât și cele de a doua generație au riscul de apariție a diskineziei tardive, cele de primă generație determină mai frecvent apariția ei.

**Efectele secundare ale medicației:**

Toate antipsihoticele au efecte secundare serioase cu riscuri asupra sănătății și chiar a vieții. Efectele secundare la copil și adolescent nu coincid cu cele de la adult.

Copiii și adolescenții nu au de obicei capacitatea de a înțelege și de a comunica despre problemele lor medicale (apariția unor eventuale efecte secundare).

De asemenea, antipsihoticele interacționează cu alte medicamente, de aceea pentru orice medicament nou administrat trebuie verificată compatibilitatea cu acestea.

### Psihoterapia

Psihoterapia este foarte importantă pentru tratamentul schizofreniei și cuprinde: **Terapia individuală**, care va educa copilul cum să se adapteze la stres și la provocările determinate de prezența bolii în viața de zi cu zi. Terapia poate fi benefică pentru diminuarea simptomatologiei și adaptarea copilului în mediul social. De asemenea, psihoterapeutul îi va explica ce este schizofrenia, ce simptome prezintă și cum să urmeze cât mai corect tratamentul. **Terapia familială** – implicarea membrilor familiei în terapie poate ajuta la îmbunătățirea comunicării dintre membrii acesteia.



### Spitalizarea copilului cu schizofrenie

Copilul va fi spitalizat în timpul crizelor, asigurând astfel siguranța lui, dar și a celor din jurul lui.

### Tulburări de învățare

Tulburările specifice de învățare (TSÎ) reprezintă un concept pentru o largă varietate de dificultăți de învățare a cititului, scrisului, calculului și raționamentului matematic. Categoria diagnostică a TSÎ este inclusă în DSM-V (noul *Manual Diagnostic și Statistic al tulburărilor mentale* editat de American Psychiatric Association) în capitolul „Tulburări de neuro-dezvoltare”.

Etiologia tulburărilor specifice este condiționată de interacțiunea dintre factorii genetici, congenitali și de mediu care afectează abilitatea creierului de a percepe și procesa eficient și cu acuratețe informația verbală și non-verbală.

**Tulburările specifice de învățare sunt determinate de deficite ale proceselor cognitive specifice implicate în învățare.** Prin urmare, aceste tulburări **NU se datorează următorilor factori sau condiții:**

- Deficit intelectual (IQ liminar sau retard cognitiv);
- Deficiențe senzoriale (de auz, de vedere, motorii) sau fizice;
- Întârzieri globale în dezvoltare (ex.: autism) sau alte tulburări de neurodezvoltare (ex.: ADHD);
- Factori defavorizanți de mediu precum: deprivarea, abuzul, stimularea insuficientă sau inadecvată, lipsa educației și instruirii adecvate, statutului socio-economic scăzut sau lipsei motivației pentru învățare;
- Diversități lingvistice și culturale (ex.: cunoașterea insuficientă a limbii de predare-învățare);
- Tulburări afectiv-emoționale (ex.: anxietate, depresie) sau alte tulburări de natura psihiatrică sau neurologică.

Este important de menționat că tulburările specifice de învățare **coexistă frecvent cu alte tulburări de neurodezvoltare** (ex.: ADHD), **tulburări afective** (ex.: anxietate, fobie școlară), **afecțiuni medicale diverse** (ex.: epilepsie), **deficite senzoriale** etc., însă nu sunt o consecință a acestora, ci o afecțiune separată, de sine stătătoare.

Un element-cheie în diagnosticarea tulburărilor specifice de învățare este nivelul cognitiv general (IQ-ul). Astfel, dificultățile de învățare NU trebuie să fie o urmare a unui nivel general scăzut de înțelegere și funcționare cognitivă. **Copiii cu TSÎ au un intelect normal** și de foarte multe ori superior, însă prezintă o discrepanță semnificativă (între scorul IQ și scorul la testele de evaluare a performanței academice). În plus, asocierea cu alte tulburări (ADHD, anxietate, opoziția etc.) face din fiecare copil cu TSÎ o persoană unică din punctul de vedere al profilului său psihologic.

**ADHD (Attention Deficit / Hiperactivity Disorder)** desemnează tulburarea hiperkinetică cu deficit de atenție (THDA) și este un termen ce provine din clasificarea Americană DSM IV – TR.

Noțiunea de hiperkinezie este similară cu cea de hiperactivitate și este caracterizată prin exces de activitate, lipsă de odihnă, nervozitate, alergare, cățărare, vorbit în exces.

ADHD-ul se caracterizează prin debutul precoce, înainte de vârsta de 7 ani, a unei combinații între hiperactivitate, comportament dezordonat și lipsa de atenție. Durata acestei tulburări trebuie să fie de minim 6 luni, iar simptomele sunt grupate în cele de inatenție și cele de hiperactivitate/impulsivitate.

**Clinica se manifestă prin deficit de atenție:**

- ✓ Este ușor de distras;
- ✓ Nu respectă instrucțiunile și nu își duce la capăt sarcinile;
- ✓ Este neascultător;
- ✓ Nu acordă atenție;
- ✓ Uită de activitățile zilnice;
- ✓ Are probleme în a-și organiza sarcinile zilnice;
- ✓ Nu-i place să facă lucruri care necesită lipsă de mișcare fizică;
- ✓ Adesea pierde obiecte;
- ✓ Tinde să „viseze cu ochii deschiși”.

**Hiperactivitate:**

- ✓ Adesea se agită, sare din loc în loc și este zvăpăiat;
- ✓ Nu poate sta așezat;
- ✓ Are dificultăți de a se juca în liniște;
- ✓ Este mereu în mișcare, aleargă sau se cațără;
- ✓ Vorbește mult.

**Impulsivitate:**

- ✓ Foarte nerăbdător, impulsiv.
- ✓ Face comentarii nepotrivite.
- ✓ Își manifestă emoțiile fără reținere și acționează fără a ține seama de consecințe.
- ✓ Dificultăți în așteptare pentru lucruri pe care le dorește sau de multe ori așteptarea lui se transformă în jocuri.
- ✓ Întrerupe conversațiile sau activitățile altor persoane.

**Tratament**

Scopul tratamentului în ADHD este dispariția simptomelor, cu îmbunătățirea performanțelor școlare, și cuprinde terapia comportamentală și medicamentoasă.

**Terapia comportamentală**

La copiii cu vârstă mai mică de 6 ani se va începe tratamentul cu terapia comportamentală, care cuprinde educarea părinților și a copiilor prin terapie de grup și discuții individuale. Educarea părinților vizează înțelegerea naturii afecțiunii, a problemelor de comportament pe care le asociază și

a problemelor de dezvoltare ale copilului. De asemenea, terapia comportamentală implică implementarea unor strategii menite să îmbunătățească activitatea școlară și să ajute la formarea unor comportamente pozitive. Discuțiile individuale urmăresc îmbunătățirea abilităților sociale, în special interacțiunea cu persoanele adulte pentru ameliorarea comportamentului și integrarea în societate.

#### Tratamentul medicamentos

Se face cu medicamente din clasa antidepresivelor, antipsihoticelor, anticonvulsivanelor, amfetaminelor. Regimul alimentar în cazul ADHD trebuie să excludă salicilații, cofeina, băuturile răcoritoare cu conținut ridicat de zahăr sau cofeină, băuturile energizante, studiile recente arătând că aceste produse alimentare ar accentua hiperactivitatea.

**Dislexia** este o dizabilitate a învățării care poate afecta capacitatea unei persoane de a citi, scrie și uneori de a vorbi. Dislexia este cea mai frecventă dizabilitate a învățării la copii și persistă de-a lungul întregii vieți.

Este cauzată de un defect al capacității creierului de a traduce imaginile primite de la ochi sau de la urechi în limbaj inteligibil, fără a duce la probleme de vedere sau de auz.

Există mai multe tipuri de dislexie care pot afecta capacitatea unui copil de a scrie și citi. Dislexia provocată de traume apare adesea după o formă sau alta de traumă cerebrală sau de afectare a creierului care controlează scrisul și cititul. Ea este rară în rândul populației actuale de vârstă școlară.

Un al doilea tip de dislexie este numit **dislexie primară**. Acest tip de dislexie este mai degrabă o disfuncție decât o afectare a părții din stânga a creierului (cortexul cerebral) și nu se schimbă cu vârsta. Persoanele care au acest tip de dislexie sunt rareori capabile să citească la nivelul clasei a patra, iar la vârsta adultă se luptă încă să citească, să scrie pe litere, să citească în general. Dislexia primară este transmisă ereditar și este mai frecventă la băieți decât la fete. Un al treilea tip de dislexie este numit **dislexie secundară sau dislexie de dezvoltare** și se crede că este cauzată de dezvoltarea hormonală din timpul stadiilor timpurii ale dezvoltării fetale. Dislexia de dezvoltare se atenuează pe măsură ce copilul crește. De asemenea, este mai frecventă la băieți.

**Diagnosticul** de dislexie se stabilește pe baza unor examene complexe, realizate de echipe multidisciplinare de medici (psiholog, neuropsiholog, logoped, psihopedagog, psihomotrician, terapeut ocupațional etc.). Aceștia vor efectua diverse teste pentru excluderea altor tulburări care prezintă simptome similare, precum autism, ADHD, anxietate, depresie, epilepsie etc. În funcție de rezultatele următoarelor evaluări: Weschler Intelligence Scale for Children, Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery-Revised, Kaufman

Assesment Battery for Children se va stabili diagnosticul diferențial. De asemenea, specialiștii vor realiza o serie de explorări în vederea stabilirii diagnosticului de dislexie: determinarea capacității de învățare a copilului, de asimilare a informațiilor furnizate pe cale auditivă, vizuală sau kinestezică (practică), evaluarea performanțelor copilului când trebuie să reproducă oral o informație etc.

#### Tratament

Din păcate, nu există un tratament specific pentru dislexie. Ceea ce însă se poate face, este să îmbunătățim calitatea vieții acestor copii prin angajarea unui psiholog și eventual a unui profesor particular care să adapteze metoda de învățare la nevoile speciale ale copilului cu dislexie;

- metodele de învățare care implică auzul, văzul, vorbitul și lucrul în paralel sunt foarte eficiente (Metodele Slingerland, Orton-Gillingham);
- utilizarea computerului este indicată în cazul acestor copii;
- se recomandă pauzele dese;
- progresele copilului cu dislexie trebuie apreciate și luate în considerare de către părinți.

#### Dizabilitatea intelectuală

Termenul de „dizabilitate intelectuală” se referă la o stare permanentă, de obicei prezentă încă de la naștere sau care se dezvoltă înaintea vârstei de 18 ani, care se caracterizează în special prin afectarea facultăților care contribuie la nivelul global de inteligență, adică a capacităților cognitive, de comunicare, motorii și sociale și care este acompaniată de restricții semnificative în funcționarea adaptativă în următoarele domenii de aptitudini: comunicare, autoîngrijire, viață de familie, aptitudini sociale/interpersonale, uz de resursele comunității, autoconducere, aptitudini școlare funcționale, ocupație, timp liber, sănătate și securitate.

#### Niveluri de dizabilitate intelectuală

Dizabilitatea intelectuală este o stare caracterizată prin dificultăți majore de învățare și înțelegere, datorate unei dezvoltări incomplete a inteligenței. În funcție de nivelul coeficientului de inteligență, dizabilitatea intelectuală se clasifică în:

- Dizabilitate intelectuală ușoară (IQ între 50 și 70).
- Dizabilitate intelectuală medie (IQ între 35 și 49).
- Dizabilitate intelectuală severă (IQ între 20 și 34).
- Dizabilitate intelectuală profundă (IQ sub 20).

#### Simptomatologia dizabilității intelectuale la copii

Există mai multe semne diferite de dizabilitate intelectuală la copii. Acestea ar putea să apară în timpul copilăriei, deși în anumite cazuri ele sunt vizibile atunci când copiii ajung la vârstă școlară.

Severitatea dizabilității intelectuale diferă de la un copil la altul. Unele din cele mai frecvente manifestări ale dizabilității intelectuale sunt:

- mers întârziat, dificultăți în a se căța;ra;
- vorbirea întârziată sau dificultăți de limbaj;
- dobândirea cu dificultate a unor deprinderi cum ar fi folosirea oliței, îmbrăcatul sau hrănirea independentă;
- probleme de memorare;
- incapacitatea de a face legătură între acțiuni și consecințe;
- tulburări de comportament, cum ar fi crizele de isterie;
- dificultăți în rezolvarea problemelor sau de a gândi logic.

La copiii cu dizabilități intelectuale severe sau profunde pot exista și alte probleme de sănătate precum convulsiile, tulburările psihice, handicap motoriu și probleme de vedere sau auz.

**Diagnostic.** În situația în care un copil suferă de anomalii fizice care sugerează o tulburare genetică sau metabolică se vor efectua o varietate de teste pentru confirmarea diagnosticului.

Acestea includ teste de sânge, de urină, imagistice (în scopul depistării unor eventuale probleme structurale la nivelul creierului) sau chiar encefalograma, pentru a se depista tulburări de auz sau neurologice.

În cazul în care nu este depistată nicio altă cauză pentru întârzierile de dezvoltare, copilului i se vor face testele specifice pentru dizabilitățile intelectuale.

În diagnosticul dizabilităților intelectuale vor fi luate în calcul interviurile cu părinții, observarea copilului, dar și rezultatele obținute în urma testelor de inteligență, precum și a evaluării comportamentelor adaptative.

#### Tratamentul dizabilității intelectuale

În prezent sunt disponibile programe de intervenție timpurie pentru bebeluși și copii mici. Intervenția timpurie înseamnă logopedie, terapie ocupațională, terapie fizică, terapie de instruire cu dispozitive speciale de asistență, consiliere familială sau servicii de nutriție. Copiii de vârstă școlară cu dizabilități intelectuale sunt eligibili pentru învățământul special. Părinții și educatorii vor lucra împreună pentru progresele copilului.

## CONVULSIILE ÎN COPILĂRIE

Convulsia reprezintă apariția tranzitorie a semnelor și / sau a simptomelor care rezultă dintr-o activitate neuronală excesivă sau activitate anormală sincronă în creier. Clasificarea operațională a tipurilor de convulsii oferită de Liga Internațională împotriva Epilepsiei (ILAE) împarte convulsiile epileptice în patru categorii bazate pe modul

presupus de debut al crizei: debut focal, generalizat, necunoscut și neclasificat (tabelul 1). În convulsiile focale (cunoscute anterior ca fiind parțiale), primele modificări clinice și electroencefalografice (EEG) sugerează activarea inițială a unui grup de neuroni limitat la o parte a unei emisfere cerebrale.

Crizele focale pot fi descrise drept convulsii motorii sau nonmotorii și sunt caracterizate în continuare prin conștiința păstrată sau afectată, termen folosit ca sinonim al procesului de conștientizare. Criza parțială simplă este un termen învechit, care se referă la o convulsie focală fără modificarea conștiinței; termenul actual este convulsie focală cu păstrarea conștiinței. Accesul parțial complex este, de asemenea, un termen învechit, care denotă convulsii focale cu o stare de conștientizare modificată; în prezent, acestea sunt denumite crize focale cu conștientizare deficitară. În convulsiile generalizate, primele modificări clinice și EEG indică implicarea sincronă a ambelor emisfere.

O convulsie poate fi marcată ca fiind necunoscută dacă nu există suficiente informații clinice disponibile pentru a determina tipul convulsiei - focală sau generalizată. În cazul în care caracteristicile clinice ale unei crize sunt neobișnuite și nu se poate determina cum a fost debutul, în ciuda unui antrenament adecvat, criza se consideră neclasificată. Aproximativ 30% dintre pacienții care au o primă criză afebrilă dezvoltă ulterior epilepsie; riscul este de aproximativ 20% dacă examenul neurologic, EEG și neuroimaginele sunt normale.

#### Tipuri de crize epileptice

O clasificare nouă a tipului crizelor epileptice este oferită de (ILAE) (tabelul 1).

**Tabelul 1. Tipul crizelor epileptice.**

Crize epileptice	
Crize cu debut focal	
<p><b>Debut motor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tonice</li> <li>Clonice</li> <li>Atonice</li> <li>Mioclonice</li> <li>Hiperkinetice</li> <li>Spasme epileptice</li> <li>Automatisme</li> </ul> <p><b>Debut non-motor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conservarea comportamentului</li> <li>Senzoriale</li> <li>Cognitive</li> <li>Emoționale</li> <li>Autonome</li> </ul>	<p><b>Descriptor de conștientizare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conștient</li> <li>Conștientizare afectată</li> </ul> <p><b>Descriptor de generalizare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Focale spre tonico-clonice bilaterale (numite anterior criză generalizată secundară)</li> </ul>

<b>Crize cu debut de crize generalizate</b>
<p style="text-align: center;"><b>Motorii</b></p> <p style="text-align: center;">Tonico-clonice Tonice Clonice Atonice Mioclonice Mioclonic-atonice Mioclonic-tonico-clonice Spasme epileptice</p> <p style="text-align: center;"><b>Non-motorii (absențe)</b></p> <p style="text-align: center;">Tipice Atipice Mioclonice Cu mioclonia pleoapelor</p>
<b>Crize cu debut necunoscut</b>
<p style="text-align: center;">Motorii Tonico-clonice Spasme epileptice Non-motorii Conservarea comportamentului</p>
<b>Crize inclasabile</b>

**Sursa.** Fisher RS, Cross JH, French, JA et al: *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.* Epilepsia, 2017; 58(4):522-530.

Crizele reflexe sunt un tip de acces precipitat de un stimul senzorial. Aceste tipuri de crize pot fi cauzate de o varietate de stimuli, incluzând stimulii vizuali (lumini pâlpâitoare, tipare, citire), auditive (muzică), somatosenzoriale sau stimuli proprioceptivi; praxisul; mâncarea; scăldatul în apă caldă sau starea de uimire.

Epilepsia este o tulburare a creierului caracterizată printr-o predispoziție persistentă de a genera convulsii și determinată prin consecințele neurobiologice, cognitive, psihologice și sociale ale acestei afecțiuni. Diagnosticul clinic de epilepsie necesită, de obicei, apariția a cel puțin unei crize epileptice neprovocate, fie cu o a doua convulsie, fie cu o modificare cantitativă suficientă pe traseul EEG și informații clinice utile pentru a demonstra în mod convingător o predispoziție durabilă pentru a dezvolta recurențe. Pentru epidemiologi și, în mod obișnuit, în scopuri clinice, epilepsia este considerată prezentă când apar două sau mai multe crize neprovocate

într-un interval de timp mai mare de 24 de ore. Există o definiție operațională (practică) propusă de experții ILAE (2014), care propune pentru recunoașterea bolii epileptice să se considere oricare din următoarele condiții: (1) Minim două crize neprovocate (sau reflexe) la distanță temporală mai mare de 24 h una de alta, care apar fără o cauză clară; (2) O criză neprovocată (sau reflexă) și probabilitatea unei crize ulterioare similare riscului de recurență generală (de cel puțin 60%), după două convulsii neprovocate, în următorii 10 ani; (3) Diagnosticul de sindrom epileptic. Aproximativ 4-10% dintre copii se confruntă cu cel puțin o criză (febrilă sau infecțioasă) în primii 16 ani de viață. Incidența epilepsiei cumulate pe parcursul vieții este de 3%, iar mai mult de jumătate din tulburări încep în copilărie. Prevalența anuală este de 0,5-1,0%. Astfel, apariția unei crize unice sau a convulsiilor febrile nu implică neapărat diagnosticul de epilepsie. Accesul convulsiv este un termen general care, de obicei, poate fi utilizat pentru a include oricare din mai multe tulburări, inclusiv epilepsia, convulsiile febrile și, eventual, convulsiile unice și convulsiile simptomatice secundare etiologiilor metabolice, infecțioase sau de altă natură (de ex., hipocalcemie, meningită).

Sindromul epileptic este o afecțiune care se manifestă cu unul sau mai multe tipuri de crize specifice și debutează la o vârstă anumită, având un prognostic particular. Sindromul epileptic cuprinde un grup de caracteristici cu tipuri specifice de crize epileptice și caracteristici EEG, care tind să apară împreună. Ele sunt determinate de un model clinic distinctiv și de un traseu EEG specific. Pot fi asociate cu modificări imagistice, particularități etiologice, prognostic, tratament și implicații speciale. Se pot distinge mai multe tipuri de sindroame epileptice (tabelul 2). Această categorie de convulsii trebuie distinsă de categoria convulsiilor epileptice care se referă la evenimente unice, și nu la sindroamele clinice. În general, tipul convulsiei este determinantul principal care stă la baza administrării tratamentului specific, la care pacientul este probabil să răspundă, iar sindromul epileptic determină prognosticul pe care îl putem aștepta.

Encefalopatia epileptică (EE) este un sindrom epileptic determinat de o anomalie severă EEG, despre care se crede că are drept consecință tulburări cognitive și alte tipuri de tulburări. Conform unui concept nou, EE sunt definite ca fiind condiții în care anomaliile epileptice pot contribui la tulburările progresive ale funcțiilor cerebrale. Alți autori consideră că EE ale copilăriei sunt epilepsii rezistente la tratament, caracterizate prin multiple tipuri de crize și un traseu EEG lent difuz, cu anomalii paroxistice multifocale sau generalizate. Conform unor autori, EE reprezintă un grup eterogen de epilepsii și sindroame epileptice, caracteristice perioadei de sugar și copil, care au câteva trăsături comune: caracterul

polimorf al crizelor care le definesc din punct de vedere clinic, patternuri electroencefalografice absolut caracteristice fiecărei entități, deficit cognitiv preexistent sau instalat progresiv pe fundalul producerii crizelor epileptice, și după aceasta rezistență la tratament, în mai multe cazuri impunând asocieri medicamentoase antiepileptice în bi- sau politerapie. EE este definită ca o pierdere a abilităților în toate domeniile funcționale, incluzându-le pe cele cognitive, comportamentale, comunicaționale și motorii, care survine pe fundalul epilepsiei

și pare a fi datorată epilepsiei, în special activității epileptice nonconvulsive. Acest tip de encefalopatie a perioadei de dezvoltare denotă o afecțiune în care etiologia de bază (de ex., o mutație specifică a genelor) contribuie la o întârziere a dezvoltării, independent de sarcina convulsivă a pacientului și / sau de anomaliile EEG. Termenii de EE și de dezvoltare pot fi combinați (adică EE de dezvoltare) în situații specifice în care atât anomaliile EEG, cât și etiologia de bază contribuie la întârzierea neurodezvoltării pacientului (tabelul 2).

**Tabelul 2. Clasificarea sindroamelor epileptice în funcție de vârsta de debut, durata epilepsiei active, prognostic și obținurile terapeutice.**

Sindroame specifice	Vârsta la debut	Vârsta la remisie	Prognostic	Monoterapie sau terapie adjuvantă (add-on) *	Posibil add-on†	Chirurgie
<b>Neonatale</b>						
Convulsii neonatale benigne	Nou-născut (n.n.)	Nou-născut	Bun	LEV, TPM, PB	-	Nu
Encefalopatia mioclonică timpurie și sindromul Ohtahara	N.n., sugar	Slab, sindromul Ohtahara evoluează în sindromul West	De rău augur, rezervat	PB, steroidi, VGB	BZD, ZON, TPM, LEV, dieta ketogenă	Nu
Convulsii familiale neonatale benigne	N.n., sugar	N.n., sugar	Bun	LEV, TPM, PB	-	Nu
<b>Ale sugarului</b>						
Convulsii neonatale benigne	Sugar	Sugar	Bun	LEV, TPM, PB	-	Nu
Convulsii familiale infantile benigne	Sugar	Sugar	Bun	LEV, TPM, OXC, CBZ, PB	-	Nu
Epilepsia sugarului cu convulsii focale migratorii	Sugar	Fără remisiune	De rău augur, rezervat	LEV, PB, OXC, CBZ, PHT, TPM, QND	BZD, bromides LAC, VPA, ZON	Nu
Sindromul West	Sugar	Variabil	Variabil	ACTH, steroide, VGB	BZD, FBM, IVIG, TPM, ZON, dietaketogenă	Lesionectomie ± rezecție corticală

Sindromul Drevet (epilepsia mioclonică severă a sugarului)	Sugar	Fără remisiune	Sever	CLB, stiripentol, VPA (numai după vârstă de 2 ani)	BZD, TPM, LEV, ZON, dieta ketogenă	Nu
Epilepsia mioclonică benignă a sugarului	3 luni – 3 ani	3 – 5 ani	Variabil	LEV, TPM, BZD	VPA, ZON	Nu
<b>Ale copilului</b>						
Epilepsia benignă a copilului cu vârfuri centrotemporale	3 – 13 ani	16 ani	Bun	OXC, CBZ, LEV, VPA	LAC, PER	Nu
Epilepsia occipitală idiopatică cu debut precoce și tardiv	2 – 8 ani; 16 – 17 ani	12 ani sau în adolescență- 18 ani	Bun	OXC, CBZ, LEV, VPA	LAC, PER	Nu
Epilepsia nocturnă de lob frontal –autozomal- dominantă	Copilărie		Variabil	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, LAC, PER, GBP, TPM	Nu
Epilepsia familială de lob temporal lateral	Copilărie și adolescență		Variabil	OXC, CBZ, LEV	CLB, PB, PHT, GBP, TPM, VPA, LAC, PER	Nu, cu excepția cazurilor rare
Epilepsia generalizată cu crize febrile plus (GEFS +)	Copilărie și adolescență		Variabil	ESM, LTG, LEV, VPA (în dependență de tipul convulsiilor)	CLB, TPM, PER	Nu
Epilepsie de lob temporal cu scleroză mesială hipocampală	La vârsta școlară sau mai devreme	De lungă durată	Variabil	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, VPA	Rezecție temporală
Sindromul Rasmussen	6 – 12 ani	Progresiv	De rău augur, rezervat	LEV, OXC, CBZ, Plasmafereză, Imunoglobuline	LAC, PB, PER, PHT, TPM	Emisferecto- mie funcțională
Sindromul hemiconvulsii- hemiplegie	1 – 5 ani	Cronic	Sever	OXC, CBZ, LEV	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON, TPM, VPA	Emisferecto- mie funcțională

Epilepsia cu convulsii mioclonic-atone (anterior astatice)	3 – 5 ani	Variabil	Variabil	ESM, TPM, VPA, LEV, ZON	BZD, dieta ketogenă, LTG, PER, steroids	Nu
Epilepsia absentă a copilului	5 – 6 ani	10 – 12 ani	Bun	ESM, LTG, VPA	Acetazolamida, CZP, dieta ketogenă, ZON	Nu
Epilepsia cu absențe mioclonice	1 – 12 ani	Variabil	Rezervat	ESM, VPA, CZP	ZON, LTG	Nu
Sindromul Lennox-Gastaut	3 – 10 ani	Fără remisie	Sever	CLB, LTG, RFD, TPM, VPA	BZD, FBM, IVIG, PER, steroizi, ZON, dieta ketogenă	Calosotomie
Sindromul Landau-Kleffner	3 – 6 ani	8 – 12 ani	Rezervat	DZP nocturn, steroizi, VPA, LEV	CLB, ESM, IVIG, LTG, Transecțiune multiplă subpială în cortexul cerebral, dieta ketogenă	Transecțiune multiplă subpială în cortexul cerebral, mai rar lesionectomie
Epilepsia cu vărfuri continue în timpul somnului lent (Status epileptic electric în timpul somnului lent)	4 – 7 ani	8 – 12 ani	Rezervat	DZP nocturn, steroizi, VPA, LEV	CLB, ESM, IVIG, LTG, dieta ketogenă	Nu
Alte epilepsii vizual-senzitive	2 – 5 ani	Neclar	Variabil	VPA	BZD, LEV, LTG, ZON	Nu
Convulsii febrile	6 luni – 5 ani	3 – 6 ani	Bun	BZD (doar pentru perioadele febrile, dacă convulsiile febrile sunt frecvente)	-	Nu

Perioada juvenilă						
Epilepsia absentă juvenilă	10 – 12 ani	De obicei, pe tot parcursul vieții	Bun	ESM, LTG, VPA	Acetazolamida, CZP, dieta ketogenă, ZON	Nu
Epilepsia mioclonică juvenilă	12 – 18 ani	De obicei, pe tot parcursul vieții	Bun	LEV, TPM, VPA	BZD, LTG, PB, PER, PRM, ZON	Nu
Epilepsia cu crize generalizate tonico-clonice	12 – 18 ani	De obicei, pe tot parcursul vieții	Bun	LEV, LTG, TPM, VPA	BZD, CBZ, PER, ZON	Nu
Epilepsia idiopatică fotosenzitivă de lob occipital	10 – 12 ani	Neclar	Variabil	VPA, LEV	BZD, LTG, ZON	Nu
Epilepsia progresivă mioclonică (Unverricht-Lundborg, Lafora, ceroid lipofuscinoza, etc.)	Copilărie tardivă, adolescent	Progresiv	Rezervat	TPM, VPA, ZON, LEV	BZD, PB, CLB, PER, dieta ketogenă	Nu
Vârsta variabilă la debut						
Epilepsia mesială de lob temporal definită de locație și cauză	Variabilă	De lungă durată	Variabil	LEV, OXC, CBZ, TPM, VPA	PHT, PB, CLB, GBP, LAC, PER, ZON	Lesionectomie ± rezecție corticală
Epilepsia mesială de lob temporal definită de cauze specifice	Variabilă	De lungă durată	Variabil	LEV, OXC, CBZ, TPM, VPA	CLB, GBP, LAC, PB, PER, PHT, ZON	Rezecție temporară
Startle epilepsy (crize induse brusc și neașteptat)	Variabilă	De lungă durată	Rezervat	OXC, CBZ, LEV, TPM, VPA	CLB, LEV, PB, PHT, ZON, GBP	Lesionectomie ± Uneori rezecție corticală
Convulsii reflexe	Variabilă	n / a		LEV, VPA	LTG, ZON	Nu
Convulsii induse de droguri și alte chimice	Variabilă	n / a		Retragerea agentului provocator	-	Nu



Convulsii imediate și precoce posttraumatice	Variabilă	n / a		LEV, PHT	-	Nu
--	-----------	-------	--	----------	---	----

**Notă.** \* Add-on reflectă tendințele actuale în practică.

† Poate fi aplicat numai pentru cazuri selecte. Stimularea nervilor vagi a fost utilizată pentru toate tipurile de convulsii refractare și tipurile de epilepsie refractară, dar a fost aprobată de FDA ca terapie adjuvantă la pacienți cu vârsta sub 4 ani sau mai mult, cu convulsii focale refractare cu debut focal.

ACTH – hormon adrenocorticotrop; BZD – benzodiazepine; CBZ – Carbamazepină; CLB – Clobazam; DZP – Diazepam; ESM – Etosuximidă; FBM – Felbamat; GBP – Gabapentin; IGIV – imunoglobulină intravenoasă; LAC – Lacosamidă; LEV – Levetiracetam; LTG – Lamotrigină; n / a – nu este aplicabil; OXC – Oxcarbazepină; PB – Fenobarbital; PER – Perampnel; PHT – Fenitoină; PRM – Primidonă; QND – Chinidină; RFD – Rufinamidă; TPM – Topiramă; VGB – Vigabatrin; VPA – Acid valproic; ZON – Zonisamidă. [Guerrini R: Epilepsie la copii, Lancet, 2006, 367: 499–524; Parisi P, Verrotti A, Paolino MC et al.: *Electro-clinical syndromes with onset in the pediatric age group: the highlights of the clinical-EEG, genetic, and therapeutic advances*. Ital J Pediatr, 2011, 37:58; Kleigman RM, St. Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. ELSEVIER. 21<sup>st</sup> Edition. 2019: 12059-12062.

Grupul de lucru ILAE privind clasificarea epilepsiei a propus un cadru pe mai multe niveluri pentru clasificarea epilepsiilor (tabelul 3). Acest cadru ar trebui să ajute la ghidarea deciziilor terapeutice și la prognosticarea consecințelor epilepsiei. La nivelul de bază (nivelul 1), epilepsia poate fi clasificată după tipul convulsiei (focală, generalizată, focală și generalizată sau necunoscută). La nivelul următor (nivelul 2) – pe baza datelor clinice disponibile și a tipurilor de convulsii cunoscute, se poate atribui un tip de epilepsie (focal, generalizat, focal și generalizat sau necunoscut). La nivelul următor (nivelul 3), în cazul în care sunt disponibile date clinice suplimentare, se bazează pe studii de susținere (de ex., EEG și / sau RMN cerebrală, examinări molecular-genetice), se poate face diagnosticul unui sindrom epileptic specific (de ex., epilepsia mioclonică juvenilă). Concomitent cu această paradigmă de clasificare, trebuie luate în considerare și comorbiditățile asociate și cauza care stă la baza epilepsiei. În cazul în care sunt clasificate după etiologie, epilepsiile sunt grupate în următoarele categorii: genetice, structurale, metabolice, imune, infecțioase sau necunoscute. Este important de menționat că aceste categorii nu se exclud reciproc, iar epilepsia unui pacient poate avea etiologii multiple (de ex., genetice și structurale). La nivelul final (nivelul 4) de clasificare și diagnosticare a epilepsiei se iau în considerare sindromul epileptic, etiologia care stă la bază și comorbiditățile asociate (tabelul 3).

**Notă.** Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al.: *ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*, Epilepsia 58(4):512-521, 2017.

### Tabelul 3. Schema de diagnostic și clasificare a epilepsiilor.

Nivelul 1: Determinați dacă evenimentul a fost o criză epileptică și, dacă da, caracterizați tipul sau tipurile de criză pe baza informațiilor clinice disponibile: focale, generalizate sau necunoscute. (Consultați tabelul 1 pentru mai multe caracterizări detaliate).

Nivelul 2: Determinați tipul epilepsiei pe care îl are pacientul (focală, generalizată, focală și generalizată sau necunoscută).

Nivelul 3: Determinați dacă epilepsia se încadrează într-un anumit sindrom de epilepsie (consultați tabelul 2).

Nivelul 4: Stabilirea unui diagnostic unificator care ține cont de sindromul epileptic, etiologii subiacente și comorbidități asociate.

Etiologia crizelor epileptice trebuie luată în considerare la toate nivelurile unui diagnostic de epilepsie, în baza categoriilor etiologice enumerate mai jos:

Genetică  
Structurală  
Metabolică  
Imună  
Infecțioasă  
Necunoscută.

Comorbiditățile trebuie luate în considerare la toate nivelurile unui diagnostic de epilepsie. Acestea pot include întârzierea în dezvoltare, simptome psihiatrice, probleme de comportament, dificultăți academice, anomalii de mișcare și multe alte probleme.

Epilepsia genetică (numită anterior epilepsie idiopatică) este rezultatul direct al unui defect genetic (sau unor defecte genetice) cunoscut sau prezumat, care nu este cauzator al unei tulburări structurale sau metabolice a creierului, în afară de epilepsie (fapt care determină sindromul epileptic). Această categorie cuprinde epilepsii genetice generalizate (numite anterior epilepsii generalizate idiopatică), cum ar fi epilepsia absentă a copilăriei, precum și epilepsiile cauzate de un defect genic cunoscut, cum ar fi sindromul Dravet, care este cel mai frecvent cauzat de mutații ale genei *SCN1A*.

Epilepsia structurală (numită anterior epilepsie simptomatică) se referă la un sindrom epileptic cauzat de o afecțiune cerebrală structurală care poate fi sau nu și genetică. Aceasta include etiologii cum ar fi un accident vascular cerebral vechi sau o leziune hipoxic-ischemică, precum și epilepsia secundară sclerozei tubercice (care este, de asemenea, de etiologie genetică).

Epilepsia imun-mediată este o categorie importantă care caracterizează epilepsiile ce apar secundar inflamației imun-mediate a sistemului nervos central (SNC). Acest grup de afecțiuni necesită o atenție specială, deoarece imunoterapiile, precum steroizii și imunoglobulina intravenoasă, pot fi tratamente de primă linie. Encefalitele autoimune, cum ar fi encefalita receptorului anti-NMDA și encefalita limbică anti-LG1, sunt exemple de epilepsii imun-mediate.

Epilepsia infecțioasă apare ca epilepsie secundară unor afecțiuni infecțioase cronice precum tuberculoza și HIV, mai degrabă decât în infecțiile acute, cum ar fi meningita bacteriană sau encefalita virusului herpes simplex (HSV).

Termenii mai vechi de epilepsie criptogenă și epilepsie simptomatică presupusă se referă la un sindrom epileptic care se asociază cu o tulburare presupusă a creierului care condiționează epilepsia, afectând funcția neurologică. În acest caz, nefiind cunoscută tulburarea de bază, epilepsia este denumită necunoscută, întrucât cauza care stă la baza epilepsiei este încă necunoscută.

### **Evaluarea primei convulsii**

Evaluarea inițială a unui sugar sau a unui copil în timpul convulsiei sau la scurt timp după o convulsie suspectată ar trebui să includă o evaluare a permeabilității căilor respiratorii, a ventilației și a funcției cardiace, precum și măsurarea temperaturii, tensiunii arteriale și a concentrației de glucoză (Departamentele de Urgență trebuie să măsoare glucoza și electroliții ca prim-test de evaluare a copilului suspectat de convulsii). Pentru evaluarea primei crize în perioada acută, medicul ar trebui să caute cauzele potențiale care pot pune viața în pericol și ar fi responsabile de criză, cum ar fi meningita, sepsisul sistemic, traumatismele intenționate sau neintenționate ale capului și ingestia în abuz de droguri sau ingestia

accidentală de droguri sau alte toxine. Trebuie urmărit istoricul, pentru a stabili dacă evenimentul a reprezentat o convulsie sau o stare care a imitat o convulsie (acces nonconvulsiv) și definiți factorii care ar fi putut promova convulsia. La fel, trebuie făcută o descriere detaliată a accesului și a stării postictale a copilului.

Etașa ulterioară a unei evaluări este determinarea faptului dacă accesul are un debut focal sau este generalizat. Prezentarea clinică a unei crize focale este determinată de întoarcerea puternică a capului și a ochilor într-o parte, mișcări clonice unilaterale începând de la față sau extremități sau o perturbare senzorială, cum ar fi parestezia sau durerea localizată într-o zonă specifică. Crizele focale la un adolescent sau adult indică de obicei o leziune localizată, în timp ce astfel de crize în copilărie sugerează adesea prezența unei leziuni sau rezultatul unei epilepsii genetice, cunoscute anterior ca idiopatică. Crizele focale la un nou-născut pot fi prezente în cazul leziunilor focale, cum ar fi accidentul vascular cerebral perinatal, sau o anomalie metabolică, cum ar fi hipocalcemia, care are ca rezultat convulsiile focale (acestea nu se pot generaliza din cauza imaturității conexiunilor creierului la nou-născut). Crizele motorii focale și generalizate pot fi tonico-clonice, tonice, clonice, mioclonice sau atonice. Crizele tonice se caracterizează printr-un tonus sau o rigiditate crescută (de obicei, durează 2 secunde până la câteva minute), iar convulsiile atonice sunt caracterizate de flacciditate și lipsă de mișcare. Crizele clonice constau în contracții musculare ritmice, rapide și relaxări ușor mai lungi. Mioclonusul este o contracție asemănătoare șocului unui mușchi <math>< 50 \text{ m/sec.}</math>, care se repetă adesea.

Durata crizei și starea de conștiență (reținută sau afectată) ar trebui să fie documentată. În istoric ar trebui să stabilim dacă convulsia a fost precedată de o aură și tipul comportamentului pe care copilul îl prezintă imediat înainte de criză. Aura poate lua forma unui număr de senzații, inclusiv vizuale (de ex., lumini intermitente sau vizualizarea unor culori sau halucinații vizuale complexe), somatosenzoriale (furnicături), olfactive, auditive, vestibulare sau senzații experiențiale (de ex., sentimente déjà vu, déjà vécu), în funcție de localizarea topografică precisă a originii crizelor. Cea mai comună aură experimentată de copii constă în disconfort sau durere epigastrică și un sentiment de teamă. Trebuie remarcată postura pacientului, prezența sau absența și distribuția cianozei, vocalizări, pierderea controlului sfincterului (mai frecvent a vezicii urinare) și starea postictală (inclusiv somn, dureri de cap și hemipareză). Furnizorul care colectează istoricul ar trebui să întrebe în mod specific despre fiecare dintre simptomele de mai sus, după caz, deoarece îngrijitorii nu le pot raporta spontan. Pe lângă clarificarea semiologiei convulsive,

un istoric detaliat este crucial în identificarea unei cauze subiacente a convulsiei. Modificările de personalitate raportate sau simptomele creșterii presiunii intracraniene pot sugera o tumoare intracraniană.

În mod similar, un istoric de regresie cognitivă poate sugera o boală degenerativă sau metabolică. Istoricul evoluției patologice a perioadei prenatale sau perinatale sau al întârzierii în neurodezvoltarea copilului poate sugera o disfuncție de cauză congenitală sau perinatală a creierului. Modificările acute și subacute de personalitate, simptomele psihiatrice și / sau anomaliiile de mișcare asociate pot sugera o etiologie autoimună.

Examinarea unui copil cu o tulburare accesuală ar trebui să fie, de asemenea, orientată către căutarea unei cauze organice. Trebuie măsurate circumferința, lungimea și greutatea capului copilului, care sunt reprezentate pe un grafic de creștere, făcând comparație cu măsurătorile anterioare. De fiecare dată trebuie făcută o examinare generală și neurologică atentă. Un examen oftalmoscopic trebuie efectuat pentru a evalua prezența edemului papilar, a neuritei optice, hemoragiilor retiniene, uveitei, corioretinitei, colobomului sau modificărilor maculare, precum și a facomului retinian. Prezența unor caracteristici faciale neobișnuite sau a unor manifestări fizice asociate, cum ar fi hepatosplenomegalia poate indica o boală de depozitare sau o eroare înăscută a metabolismului, acestea fiind cauza tulburării neurologice. Modificările de la nivelul pielii însoțesc scleroza tuberoasă în aproape 100% din cazuri. Cel mai adesea (în 90% din cazuri) există pete de hipopigmentare, care apar de obicei în primii 3 ani de viață și, în consecință, crește numărul acestora. Este posibilă depigmentarea genelor, sprâncenelor și părului. Asupra unei afecțiuni neurocutanate pot indica unele leziuni vitiliginose de tip frunze cenușii, de obicei, mai bine văzute folosind o lumină ultravioletă. Pot fi prezente și alte manifestări – angiofibromul feței (noduli denși, sub formă de boabe de mei, de culoare roșie sau gălbui) este notat la 50-90% dintre pacienți și se formează în principal după vârsta de 4 ani, „Pielea Shagreen” (porțiuni asimetrice de piele aspră, localizată la spate și talie, având o dimensiune de 32 mm – 10 cm) este prezentă în 21-68% din cazuri (de obicei, apare între 10 și 20 de ani), adenom sebaceum, hamart al nervului optic și/sau retinian (scleroză tuberoasă); multiple pete pigmentate sau spoturi de cafe-au-lait (neurofibromatoză); „pata de vin” cu localizare pe frunte sau pe o parte a feței (sindromul Sturge-Weber).

Localizarea semnelor neurologice, cum ar fi o hemipareză subtilă cu hiperreflexie, un semn Babinski echivoc sau pozitiv și derivația pronatorului brațului întins cu ochii închiși, ar putea sugera o leziune structurală emisferică contralaterală, cum ar fi un gliom cu creștere lentă, ca urmare o tulburare

convulsivă. Oprirea în creștere a unei părți a corpului, mâinii sau altei extremități la un copil cu o criză focală sugerează o afecțiune cronică, cum ar fi un chist porencefalic, o malformație arteriovenoasă sau o atrofie corticală a emisferei opuse.

Într-un caz acut, la secția de urgență, decizia de a continua testele de laborator, inclusiv electroliți serici, un sumar de sânge și/sau teste de toxicologie a urinei, ar trebui luată în considerare de la caz la caz, ținând seama de istoricul clinic și examinarea pacientului. Electrocardiografia (ECG) este recomandată pentru a exclude un QT lung sau alte dizritmii cardiace. Totodată trebuie efectuate și alte teste, pentru a exclude tulburările care pot imita convulsiile. O puncție lombară are de obicei o valoare limitată într-o convulsie acută non-febrilă, cu excepția cazului în care istoricul sau examinarea se referă la un proces infecțios sau inflamator sau dacă există o preocupare clinică pentru o sângerare intracraniană, în ciuda imaginii normale a creierului. Ar trebui să se efectueze un EEG de rutină în toate cazurile unei prime crize convulsive nonfebrile neprovocate, pentru a ajuta la precizarea riscului de recurență a crizei. Dacă starea neurologică a pacientului a revenit la nivelul de referință, EEG poate fi adesea efectuată în ambulatoriu, chiar dacă randamentul poate fi puțin mai mic, deoarece EEG a fost întârziată. Imagistica cerebrală emergentă printr-un CT sau RMN cerebral este recomandată, de obicei, (1) dacă criza a fost focală, dacă există deficiențe focale postictale la examenul neurologic sau dacă starea pacientului nu revine la nivelul inițial; (2) la pacienții cu traumatisme anterioare convulsiei; și (3) la pacienții cu antecedente medicale cu risc ridicat. În alte situații, randamentul imagisticii de urgență pentru identificarea unei anomalități este mai mic de 1%. RMN-ul cerebral este preferat față de o tomografie, iar efectuarea acesteia în mod planic ar trebui să fie luată în considerare la majoritatea pacienților. CT este utilă dacă există necesitatea unui examen rapid pentru a identifica o traumă, un efect de masă sau semne de creștere a presiunii intracraniene. În unele situații, cum ar fi în cazul când manifestările clinice și EEG sunt în concordanță cu o epilepsie generalizată genetică, de ex., epilepsia absentă a copilăriei, este posibil să nu fie necesar un RMN cerebral. Substanța de contrast (Gadolinium) nu trebuie să fie utilizată în mod obișnuit la efectuarea RMN cerebrale, cu excepția cazului în care există suspiciuni clinice de neoplasm, malformație vasculară, abces sau un alt proces infecțios sau inflamator.

### Convulsiile febrile

Crizele febrile sunt convulsiile care apar între vârsta de 6 și 60 de luni (vârsta de vârf 12-18 luni) la temperatura de 38° C (100,4° F) sau mai mare, care nu sunt rezultatul unei infecții a SNC sau unui dezechilibru metabolic și care apar în absența unui istoric de convulsii afebrile anterioare.

O criză febrilă simplă reprezintă un atac primar generalizat, de obicei, tonico-clonic, asociat cu febră, care durează maxim 15 min. și nu se repetă într-o perioadă de 24 de ore. O criză febrilă complexă este mai prelungită (> 15 min.) și/sau este focală și/sau reapare în 24 de ore (tabelul 4). Statusul epileptic febril este o stare determinată de o criză febrilă care durează mai mult de 30 minute (conform ultimei definiții - 5 minute și mai mult fără revenire la o stare de conștiență normală).

Majoritatea pacienților cu convulsii febrile simple au o stare postictală foarte scurtă și, de obicei, revin la un comportament normal și la un nivel inițial al conștienței în câteva minute de la convulsie. Epilepsia febrilă (sau refractară) legată de infecții (FIRES) este o afecțiune foarte diferită, observată predominant la copiii mai mari (> 5 ani), de obicei băieți, asociată cu o boală asemănătoare encefalitei, dar fără un agent infecțios identificabil. Copiii cu FIRES au un istoric de dezvoltare normală anterior convulsiei, dar ulterior dezvoltă a epilepsie dificil de tratat.

Între 2% și 5% dintre sugarii și copiii sănătoși din punct de vedere neurologic se confruntă cu cel puțin o criză febrilă pe parcursul vieții, de obicei, simplă. Crizele febrile simple nu

prezintă un risc crescut de mortalitate, chiar dacă acestea sunt înspăimântătoare pentru părinți.

Crizele febrile complexe pot duce la o creștere a ratei mortalității de aproximativ 2 ori pe termen lung (pe parcursul a 2 ani), comparativ cu populația generală, probabil, secundar unei patologii coexistente. Nu există efecte adverse pe termen lung după una sau mai multe convulsii febrile simple. În comparație cu controalele adaptate vârstei, pacienții cu convulsii febrile simple nu prezintă nicio creștere a incidenței anomaliilor de comportament, performanțelor școlare, funcției neurocognitive sau atenției. Copiii care dezvoltă ulterior epilepsie ar putea întâmpina astfel de dificultăți. Crizele febrile reapar la aproximativ 30% dintre cei care se confruntă cu un prim episod, în 50% cazuri după două sau mai multe episoade și la 50% dintre sugarii mai mici de 1 an la debutul convulsiei febrile. Există câțiva factori care afectează riscul de recurență (tabelul 5). Deși aproximativ 15% dintre copiii cu epilepsie au avut convulsii febrile în anamneză, doar 5% (intervalul este între 1 și 33%, dependent de factorii de risc) dintre copiii care se confruntă cu convulsii febrile evoluează spre dezvoltarea epilepsiei mai târziu în viață. Există mai mulți predictorii ai epilepsiei după convulsiile febrile (tabelul 6).

**Tabelul 4. Tipul convulsiilor febrile.**

Caracteristici	Simple	Complexe
<b>Vârsta</b>	Între 6 și 36 luni	Frecvent sub un an
<b>Tipul crizei</b>	Tonico-clonice generalizate fără trăsături focale	Diverse, deseori focale, cu implicarea unei părți a corpului
<b>Durata crizei</b>	Mai puțin de 15 min.	Mai mult de 15-30 min.
<b>Repetarea crizelor</b>	Nu există recurență în 24 h (o criză în 24 h)	Două sau mai multe convulsii apar în 24 h
<b>Starea de conștiență după criză</b>	Se normalizează	Nu se observă o recuperare completă la o oră după criză
<b>Evenimente neurologice post-ictale</b>	Nu sunt	Există o scurtă perioadă de paralizie, definită ca paralizia Todd
<b>Risc de status epilepticus</b>	Aproximativ 5% (= populația generală)	Există
<b>Istoric familial</b>	Negativ pentru epilepsie, ± pozitiv pentru convulsiile febrile	Pozitiv pentru epilepsie idiopatică sau genetică
<b>Starea de sănătate neurologică anterior crizei</b>	Normală	Anomalii neurologice bine definite sau suspecte
<b>EEG</b>	Nu este indicată. De obicei, normală după 7-10 zile de la accesul febril	Anomalii iritative clare focale sau generalizate
<b>Necesitatea administrării drogurilor antiepileptice (DrAE)</b>	Convulsiile se rezolvă spontan	Necesită administrarea (DrAE), frecvent diazepam

**Tabelul 5. Factorii de risc pentru recurența convulsiilor febrile.**

<b>Majori</b>
Vârsta <1 an Durata febrei <24 h Febra 38-39° C (100,4-102,2° F)
<b>Minori</b>
Istoric familial de crize febrile Istoric familial de epilepsie Convulsii febrile complexe Vârsta de creșă Sex masculin Sodiu seric inferior la momentul prezentării

La copiii fără factori de risc pericolul de recurență este de aproximativ 12%, iar în cazul prezenței unui factor de risc, acesta crește la 25-50%; prezenței a doi factori de risc – 50-59%; trei sau mai mulți factori de risc – 73-100%.

**Tabelul 6. Factorii de risc pentru apariția epilepsiei ulterioare după o convulsie febrilă.**

Factori de risc	Riscul pentru o epilepsie ulterioară
Convulsii febrile simple	1%
Convulsii febrile recurente	4%
Crizele febrile complexe (>15 min. sau cu recurență în 24 h)	6%
Febra <1 oră înainte de convulsia febrilă	11%
Istoric familial de epilepsie	18%
Convulsii febrile complexe (focale)	29%
Anomalii în neurodezvoltare	33%

**Notă.** A avea mai mult de un factor de risc este cel puțin în parte aditiv.

### Genetica și alți factori care duc la convulsii febrile

Contribuția genetică la incidența convulsiilor febrile se manifestă printr-un istoric familial pozitiv pentru convulsii febrile la mulți pacienți. În unele familii, tulburarea este autozomal-dominantă; în astfel de familii au fost identificate mai multe gene singure care provoacă tulburarea. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, tulburarea pare a fi poligenică, fiind identificate multe gene care predispun la boală. Genele asociate convulsiilor febrile sunt următoarele: *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN9A* și *CPA6*. Cât privește alte etiologii, se determină o disbalanță între citokinele proinflamatorii IL-1 $\beta$ , IL-6 și IL-8 și antiinflamatorii ILR-1A, care a fost asociată cu statusul febril epileptic. O scădere a raportului ILR-1A / IL-8 (care sugerează o stare proinflamatorie generală) este predictivă în cazul anomaliilor hipocampului, relevate de examenul RMN efectuat după statusul epilepticus febril. Astfel,

raportul ILR-1A / IL-8 poate fi un potențial biomarker în identificarea pacienților cu criză febrilă cu un risc mai mare de a dezvolta mai târziu epilepsia mesială de lob temporal.

Mai multe tipuri de epilepsie pot fi precedate de convulsii febrile. Sunt descrise câteva sindroame epileptice care încep de obicei cu convulsii febrile, după cum urmează: epilepsia generalizată cu crize febrile + (GEFS+), epilepsia mioclonică severă a sugarului (SMEI sau sindromul Dravet) și epilepsia de lob temporal cu scleroza temporală mesială. GEFS+ este un sindrom autozomal dominant cu un fenotip extrem de variabil. Debutul este de obicei în copilăria timpurie, iar remisiunea este de obicei la mijlocul copilăriei. Se caracterizează prin convulsii febrile multiple și prin mai multe tipuri ulterioare de convulsii afebrile generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice generalizate, absență, mioclonice, atonice sau mioclonic-astatice cu grade de severitate

variabile. De asemenea, a fost descrisă o variantă de epilepsie cu crize febrile plus focale, în care convulsiile sunt focale, și nu generalizate.

Sindromul Dravet este cel mai sever din spectrul fenotipic al epilepsiilor asociate convulsiilor febrile. Constituie o entitate distinctă, al cărei debut este la vârsta fragedă. Se caracterizează inițial prin crize clonice unilaterale febrile și afebrile, care revin la fiecare 1 sau 2 luni. Aceste crize timpurii sunt de obicei induse de febră, dar diferă de convulsiile febrile obișnuite prin faptul că sunt mai prelungite, mai frecvente, focale și reapar în grupuri. Ulterior, convulsiile încep să apară cu febră inferioară și apoi fără febră. În al doilea an de viață se asociază mioclonusul, absențele atipice și convulsiile focale, care apar frecvent și, de obicei, urmează întârzierea neurodezvoltării. Acest sindrom este de obicei cauzat de o mutație *de novo*, deși rareori este moștenit într-un mod autozomal-dominant sau poate fi moștenit de la un părinte purtător, neafectat. Mutațiile din gena *SCN1A* sunt cauza cea mai frecventă a sindromului Dravet (determinând ~ 80% din totalul de cazuri). Aceeași genă este mutantă în spectrul GEFS+; cu toate acestea, în sindromul Dravet, mutațiile duc la pierderea funcției și deci la un fenotip mai sever. Există mai multe variante ale sindromului Dravet (mai ușoare) care au unele caracteristici, dar nu toate, și care sunt denumite spectru al sindromului Dravet (epilepsia mioclonică severă infantilă) sau SMEI-Borderland (SMEI-border / SMEB – sindrom asociat cu mutații în gena *SCN1A* a subunității *alfa 1* a canalului de sodiu). Rareori genele *GABRG2*, *SCN1B* și *SCN2A* pot provoca sindromul Dravet; cu toate acestea, în 10-20% din cazuri nu este identificată o mutație specifică a genelor.

Majoritatea pacienților care au avut convulsii febrile prelungite și au dezvoltat o encefalopatie după vaccinare și în cazul cărora s-a presupus anterior că au suferit de encefalopatie vaccinală (convulsii și regresie psihomotorie care au apărut după vaccinare, presupunându-se că sunt cauzate de vaccin) s-au dovedit că au mutații genetice din cadrul sindromului Dravet, ceea ce indică asupra faptului că boala lor este cauzată de mutație și nu apare secundar vaccinului. Acest lucru a ridicat îndoieli cu privire la existența entității denumite encefalopatie vaccinală.

#### **Evaluare: Abordarea generală a pacientului cu crize febrile**

Fiecare copil care se confruntă cu o convulsie febrilă are nevoie de un istoric detaliat și examen general și neurologic detaliat. Crizele febrile apar adesea în contextul unor infecții respiratorii, al otitei medii, infecției cu rotavirus, herpesvirus uman (HHV) tipul 6, infecției cu enterovirusuri, Shigella sau agenți similari etc. La pacienții cu status epilepticus febril

infecțiile cu HHV-6B (mai frecvent) și cu HHV-7 reprezintă 30% din cazuri.

Evaluarea pacientului cu convulsii febrile începe cu (1) istoricul, urmează examenul, gestionarea convulsiei febrile acute și a bolii acute (primul ajutor: diazepam, midazolam sau lorazepam, teste de diagnostic), după caz. (2) În continuare determinăm factorii de risc pentru recurența crizelor și estimăm riscul recurenței convulsiilor febrile (tabelul 2). (3) Consultăm părinții în problema riscului de recurență și cum să acorde primul ajutor și să gestioneze febra. (4) Determinăm factorii de risc pentru dezvoltarea epilepsiei mai târziu (tabelul 3). În caz de risc scăzut (marea majoritate a cazurilor) nu este necesară nicio investigație și niciun tratament. În caz de risc crescut (monitorizăm cazul): se ia în considerare o EEG și imagistica cerebrală; se va lua în considerare necesitatea administrării diazepamului oral intermitent sau, în cazuri excepționale, dacă crizele reapar, terapie continuă.

#### **Puncția lombară**

Meningita trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al unei convulsii febrile, iar puncția lombară trebuie efectuată tuturor sugarilor mai mici de 6 luni care se prezintă cu febră și convulsii sau la orice vârstă, dacă există semne clinice sau simptome care îngrijorează. Puncția lombară este o opțiune în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 luni, care nu sunt imunizați pentru Haemophilus influenzae tip b și cu vaccinurile cu Streptococcus pneumoniae, sau la care nu se cunoaște starea de imunizare. O puncție lombară este o opțiune în cazul copiilor care au fost pre-tratați cu antibiotice. În cazul pacienților care prezintă status epilepticus febril, o puncție lombară netraumatică relevă rareori pleocitoza lichidului cefalorahidian (LCR) (96% au <3 celule nucleate în LCR) cu o proteină și glucoză concomitent normale. Pleocitoza sugerează infecție bacteriană sau virală.

#### **Electroencefalograma**

În cazul în care copilul se prezintă cu prima convulsie febrilă simplă și este sănătos din punct de vedere neurologic nu trebuie efectuată o EEG ca parte a evaluării. EEG nu ar prezice reparația pe viitor a convulsiilor febrile sau a epilepsiei, chiar dacă rezultatul este anormal. Vârfurile în timpul somnului sunt adesea observate la copiii cu convulsii febrile, în special la cei cu vârsta mai mare de 4 ani, iar acestea nu prezic epilepsia ulterioară. EEG efectuate la 2 săptămâni de la criza febrilă au adesea o încetinire nespecifică, de obicei, pe părțile posterioare. Astfel, în multe cazuri, dacă este indicat un examen EEG, acesta este întârziat până la sau repetat după ce au trecut mai mult de 2 săptămâni. Prin urmare, EEG ar trebui, în general, să fie indicată în cazuri speciale, în care epilepsia este suspectă (tabelul 3) și, în general, ar trebui să fie utilizată pentru a delimita tipul de epilepsie, mai degrabă decât pentru

a prezice apariția acesteia. Dacă se face o EEG, aceasta trebuie efectuată timp de cel puțin 20 de minute în stare de veghe și de somn conform instrucțiunilor internaționale, pentru a evita interpretarea greșită și tragerea unor concluzii eronate. Uneori, dacă pacientul nu se recuperează imediat după o convulsie, o EEG poate ajuta la diferențierea între activitatea unei crize continue și o stare postictală prelungită. După statusul epilepticus febril, încetinirea focală EEG în lobul temporal crește șansa ca pacientul să aibă în evoluție scleroză temporală medială.

### Studii de sânge

Studiile de sânge (un sumar complet alsângelui, electroliții serici, calciul, fosforul și magneziul) nu sunt recomandate în mod obișnuit la examenul unui copil cu o primă convulsie febrilă simplă. Glicemia trebuie măsurată inițial și după o stare postictală prelungită sau la un aport oral slab (post prelungit). Valorile electroliților serici pot fi anormale la copii după o convulsie febrilă, însă acest lucru ar trebui să fie sugerat în istoric prin precipitarea sau predispoziția condițiilor declanșate și reflectate în examinarea fizică. Dacă sunt indicații clinice (de ex., deshidratare), aceste teste trebuie efectuate. Un nivel scăzut de sodiu este asociat cu un risc mai mare de reapariție a convulsiei febrile în următoarele 24 de ore.

### Neuroimagistică

După o primă convulsie febrilă simplă nu este recomandat în evaluarea copilului o CT sau un examen RMN. Planul de examinare a copiilor cu convulsii febrile complexe trebuie individualizat. Acesta poate include un examen EEG și neuroimagistic, în special dacă copilul este anormal din punct de vedere neurologic. Aproximativ 10% dintre copiii cu status epilepticus febril sunt raportați să aibă edem acut unilateral sau, mai puțin frecvent, bilateral al hipocampului; atrofia hipocampală ulterioară pe termen lung este evidentă la aproximativ 71% dintre cei care au prezentat constatări imagistice acute. Rămâne de stabilit dacă acești pacienți vor dezvolta în cele din urmă epilepsia lobului temporal.

### Tratament

În faza acută, tratamentul este îndreptat spre identificarea cauzei subiacente a febrei și administrarea simptomatică a acesteia.

Este important să se asigure o hidratare adecvată prin încurajarea copilului de a bea, iar Paracetamolul sau Ibuprofenul pot fi administrate pentru a ușura disconfortul cauzat de infecție.

NICE nu recomandă folosirea combinată a Paracetamolului și a Ibuprofenului, deoarece beneficiul clinic al utilizării acestora este mic, crește riscul de erori de

administrare a medicamentului și supradoze; totodată, trimite un mesaj incorect părinților.

Mai multe studii au demonstrat că medicamentele anti-piretice nu reduc riscul de recurență a crizelor febrile simple și, prin urmare, nu se recomandă încercarea de a reduce temperatura copilului.

**Criterii de spitalizare:** copil sugar și de vârstă mică, status epilepticus de orice tip, crize convulsive asociate cu alte urgențe medico-chirurgicale majore.

### Abordarea terapeutică a convulsiilor:

1. În plus față de observație și monitorizarea cu ECG și oximetrie, trebuie să fie reevaluate și documentate semnele vitale și starea neurologică.

2. Respectarea principiilor de tratament anticonvulsivant medicamentos:

- administrarea rapidă a medicației anticonvulsivante (MAE);
- utilizarea unei doze corecte a MAE;
- respectarea modului de administrare corect;
- se recomandă evitarea dozelor mici și frecvente sau dozele individuale insuficiente (acestea prelungesc timpul în care se atinge nivelul terapeutic);
- după fiecare doză de MAE se face monitorizarea stării la fiecare 5 min. în timp ce criza continuă și la fiecare 15 min. după o criză, până când nivelul de conștiență revine la normal. (Starea copilului se monitorizează continuu în primele 6-12 ore de la criza convulsivă, pentru a decela precoce eventuale recurențe. Excepție: convulsiile febrile simple.);
- decizia de a trece la o terapie de linie superioară se va lua în timp util.

3. Cele mai frecvente erori în tratamentul aplicat pacientului cu convulsii:

- subdozajul medicamentos;
- intervalul prea mare dintre doze;
- alegerea greșită a medicamentului;
- alegerea greșită a căii de administrare.

### Tratamentul în criză:

- Asigurarea unei poziții de securitate (decubit lateral, capul decliv);
- Prevenirea leziunilor traumatice posibile în timpul crizei (supravegherea, cap capitonat);
- Dezbrăcarea pacientului și inițierea unor metode de scădere a febrei: metode fizice și antitermice (tabelul 7);
- Administrarea de Diazepam: Intrarectal – 0,5 mg/kg/doză, fără a depăși 5 mg până la vârsta de 5 ani și fără a depăși 10 mg după vârsta de 5 ani; Intravenos – 0,2 - 0,3 mg/kg/doză, fără a depăși doza de 10 mg.

**Tabelul 7. Administrarea preparatelor pentru controlul febrei în convulsiile febrile (CF).**

Denumire	Dozare	Administrare	Frecvență	Maximum doza	Când este folosit
Paracetamol	15 mg/kg	Oral, rectal sau intravenoas (I/V) în timpul resuscitării	La fiecare patru până la șase ore	Cinci în 24 de ore	Pentru pirexie la copii cu FS
Ibuprofen	5-10 mg/kg	Oral	La fiecare șase până la opt ore	Patru în decurs de 24 de ore	Pentru pirexie la copii cu CF, cu excepția cazului în care aceștia sunt deshidratați
0,9% soluție de clorură de sodiu	20 ml/kg	I/V	În timpul resuscitării	Mai mult de două doze sunt rareori necesare	La copiii cu șoc, de exemplu, în boala febrilă datorată gastroenteritei

Gestionarea convulsiilor acute la copil necesită o atenție deosebită din partea lucrătorilor medicali și îngrijitorilor, la fel, administrarea etapizată individualizată a tratamentului, a preparatului și dozelor recomandate (figura 1, tabelul 8).

**Tabelul 8. Terapie anticonvulsivantă la copil (tratamentul de urgență).**

Medicație	Doza	Viteza de administrare	Efecte adverse
<b>Midazolam</b> Clasa I, Nivel A	0,15 - 0,3 mg/kg (max. 10 mg)	per os / intranasal	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare
<b>Midazolam</b> Clasa I, Nivel A	0,1 - 0,2 mg/kg (max. 10 mg)	Intravenos (I/V)/ Intraosos (I/O)/ Intramuscular (I/M)	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare
<b>Lorazepam</b> Clasa I, Nivel A	0,1 mg/kg (max. 4 mg)	I/V / I/O	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare
<b>Diazepam</b> Clasa IIa, Nivel A	0,2 - 0,3 mg/kg I/V 0,5 mg/kg intrarectal	I/V, io în 2-5 min. pentru a preveni apneea – 2 - 3 doze	hipotensiune arterială, depresie respiratorie, sedare (mai mult decât Midazolamul)
<b>Fenitoină</b> Clasa IIb, Nivel A	18 - 20 mg/kg – prima doză, PEV de 20 - 30 min., cu monitorizare ECG	I/V, I/O dilat în 0,9% clorură de sodiu viteza maximă de administrare 1 mg/kg/min. Nu depășiți 1-2 mg/kg/minut la copii (sau viteză maximă de perfuzie 50 mg / minut)	hipotensiune arterială, bradicardie, aritmie cardiacă
<b>Fenobarbital</b> Clasa IIb, Nivel A	15 - 20 mg/kg (max. 1 g)	I/V, I/O	Depresie respiratorie (mai ales dacă s-a utilizat o benzodiazepină), hipotensiune arterială, sedare



<b>Valproat de sodiu</b> <b>Clasa IIb, Nivel A</b>	20 - 40 mg / kg timp de 3-5 minute, apoi perfuzie de 1-5 mg/kg/oră	I/V, I/O	- hipotensiune arterială - hepatotoxicitate * Atenție la copilul mai mic de 3 ani cu tulburare mitocondrială sau antecedente familiale de insufici- ență hepatică din cauza riscului de encefalopatie acută cu disfuncție hepatică.
<b>Levetiracetam</b> <b>Clasa IIb, Nivel C</b>	20 mg/kg ( <i>max.</i> 1 g) la sugari și copii 40 mg/kg ( <i>max.</i> 3 g) la adolescenți PEV în 15 min.	I/V, I/O Poate fi diluat în sol. NaCl 0,9% sau sol. glucoză 5%	

În general, terapia antiepileptică, continuă sau intermitentă, nu este recomandată copiilor cu una sau mai multe crize febrile simple. Părinții trebuie sfătuiți cu privire la riscurile relative de reapariție a convulsiilor febrile și la reapariția epilepsiei, educați cu privire la modul de a gestiona accesul convulsiv și să li se acorde sprijin psihologic-emoțional. În cazul în care convulsia durează mai mult de 5 min., este necesar un tratament acut cu Lorazepam, Midazolam sau Diazepam. Diazepamul rectal este adesea prescris familiilor pentru a fi utilizat acasă ca medicament de salvare dacă o convulsie febrilă durează mai mult de 5 min. Alternativ, poate fi utilizat Midazolam bucal sau intranasal. În cazurile cu crize febrile frecvente recurente, este recomandat Clonazepamul oral intermitent (0,01 mg/kg la fiecare 8-12 ore până la o doză maximă de 1,5 mg/zi) sau Diazepamul oral (0,33 mg/kg la fiecare 8 ore), administrate în timpul bolilor febrile. Astfel de terapii ajută la reducerea (dar nu limitarea) riscurilor de reapariție a convulsiilor febrile. Din istoric, terapia continuă cu Fenobarbital sau Acid valproic a fost utilizată ocazional pentru a preveni convulsiile febrile. Cu toate acestea, în marea majoritate a cazurilor, utilizarea terapiei continue nu este justificată, din cauza riscului de efecte secundare și a lipsei de beneficii demonstrate pe termen lung, chiar dacă se preconizează că recidivele crizelor febrile vor fi diminuate de aceste medicamente. Antipireticele pot reduce disconfortul copilului, dar nu reduc riscul de a avea o criză febrilă recurentă. Terapia antiepileptică cronică poate fi luată în considerare pentru copiii cu risc crescut de dezvoltare a epilepsiei ulterioare. Probabilitatea de apariție a epilepsiei pe viitor nu se schimbă cu sau fără terapia antiepileptică. Deficiența de fier este asociată cu un risc crescut de convulsii febrile și, astfel, depistarea problemei și tratarea acesteia pare adecvată.

CF sunt cele mai frecvente tipuri de convulsii la copii. Majoritatea copiilor au un prognostic favorabil, iar puțini

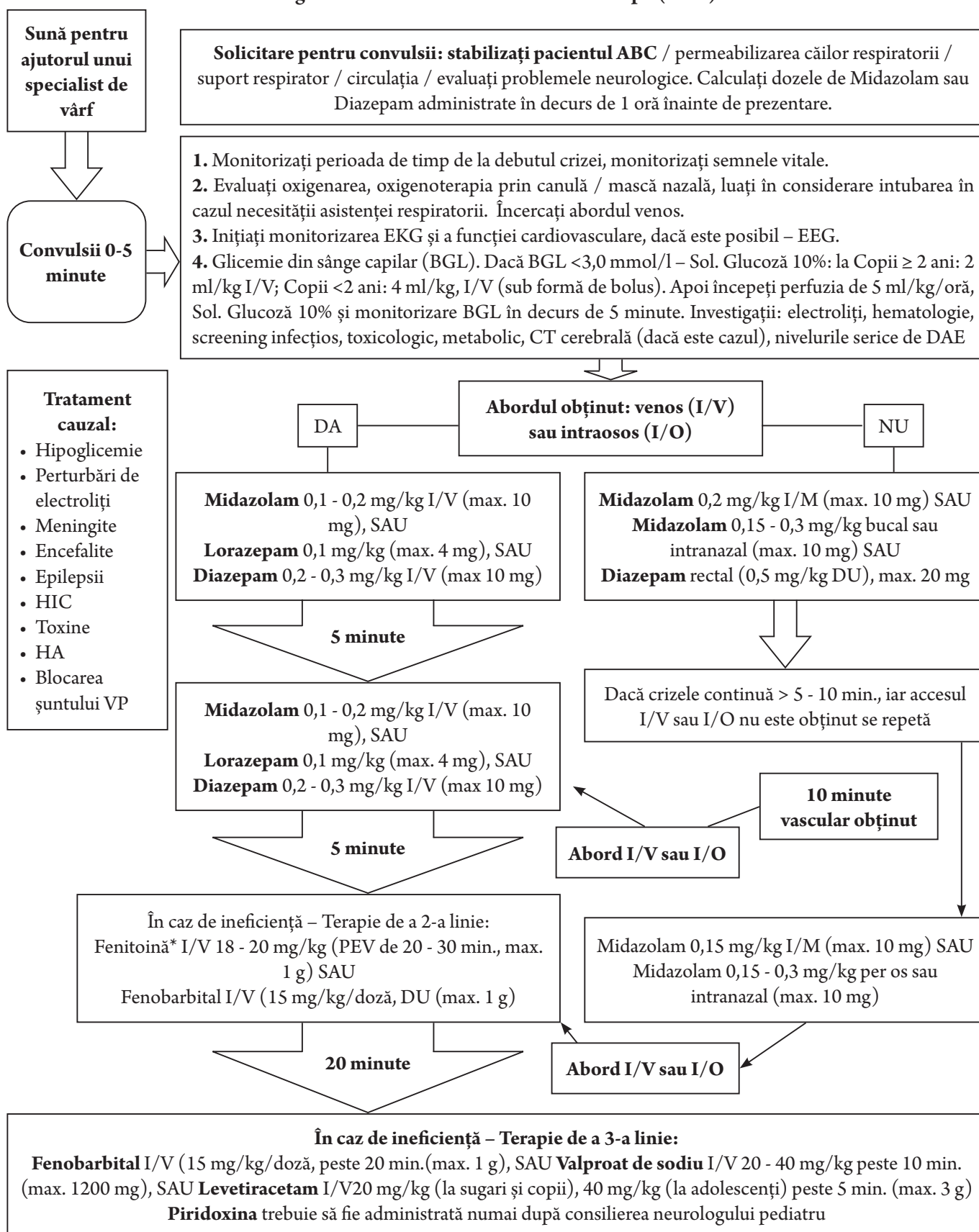
dezvoltă probleme de sănătate pe termen lung. Diagnosticul CF este clinic, fiind important să se excludă infecțiile intracraniene, în special după o CF complexă. Managementul constă în controlul simptomelor și tratarea cauzei febrei. Părinții și persoanele care îi îngrijesc pe acești copii sunt adesea încurcați și înspăimântați după apariția unei CF și trebuie să fie informați corespunzător cu privire la prognosticul obișnuit favorabil, precum și ghidați de profesioniștii din domeniul sănătății în ceea ce privește gestionarea febrei copilului și faza acută a CF. Pentru a evita abuzul de teste diagnostice și tratamente, pediatrii și neurologii ar trebui să fie informați corespunzător cu privire la managementul CF.

#### **Tratamentul convulsiilor și epilepsiei**

Decizia terapiei pe termen lung

După o primă convulsie, dacă riscul de recurență este scăzut, ca atunci când pacientul are o stare normală de neurodezvoltare, o EEG și RMN normală (riscul ~ 20%), tratamentul de obicei nu este început. Dacă pacientul are o EEG și RMN anormale, statut de neurodezvoltare și/sau examen neurologic anormal și/sau are antecedente familiale pozitive de epilepsie, riscul este mai mare și deseori se începe tratamentul. Prin urmare, decizia este întotdeauna individualizată. Toate aspectele în acest sens și procesul de luare a deciziilor trebuie discutate cu familia. O privire de ansamblu a abordării tratamentului convulsiilor și epilepsiei este redată mai jos.

## Algoritm de tratament al convulsiilor la copil (UPU)



Dacă convulsiile continuă după administrarea unuia dintre medicamentele de linia a 3-a sau pacientul are risc de compromitere a căilor aeriene, contactați serviciul de terapie intensivă sau de reanimare. Inducția rapidă a secvenței de intubație și a comei barbiturice cu tiopentonă (2 - 5 mg/kg)

**Anticipați necesitatea de intubație rapidă pentru controlul funcției organelor vitale, posibilitatea de transfer în serviciul de reanimare cu terapie intensivă**

\* Fenitoină – Nu depășiți doza de perfuzie de 1 - 2 mg/kg/minut sau rata maximă de perfuzie 50 mg/minut, I/V lent.

**Fig. 1.** Algoritm de tratament al convulsiilor la copil.

### Consiliere

O parte importantă a managementului unui pacient cu epilepsie este educarea familiei și copilului în ceea ce privește boala, tratamentul ei și limitările acesteia. Este important să se stabilească o alianță terapeutică de succes. Restricții privind conducerea unui mijloc de transport în cazul adolescenților, înotul și anumite sporturi sunt, de obicei, necesare. În majoritatea statelor, înainte de a conduce vehiculul, este necesară o perioadă de 6 luni fără crize. De multe ori înotul în râuri, lacuri sau mare și scufundările subacvatice sunt interzise, dar înotul în piscine poate fi permis. În timpul înotului, pacienții cu epilepsie ar trebui să fie sub control, de dorit sub supravegherea continuă a unui observator care este conștient de afecțiune și capabil să salveze pacientul la nivel de salvamar.

### Alegerea medicamentului în conformitate cu tipul convulsiei și Sindromului epileptic.

Tratamentul crizelor convulsive din cadrul sindroamelor epileptice și epilepsiilor (EP) trebuie să fie complex și cuprinde:

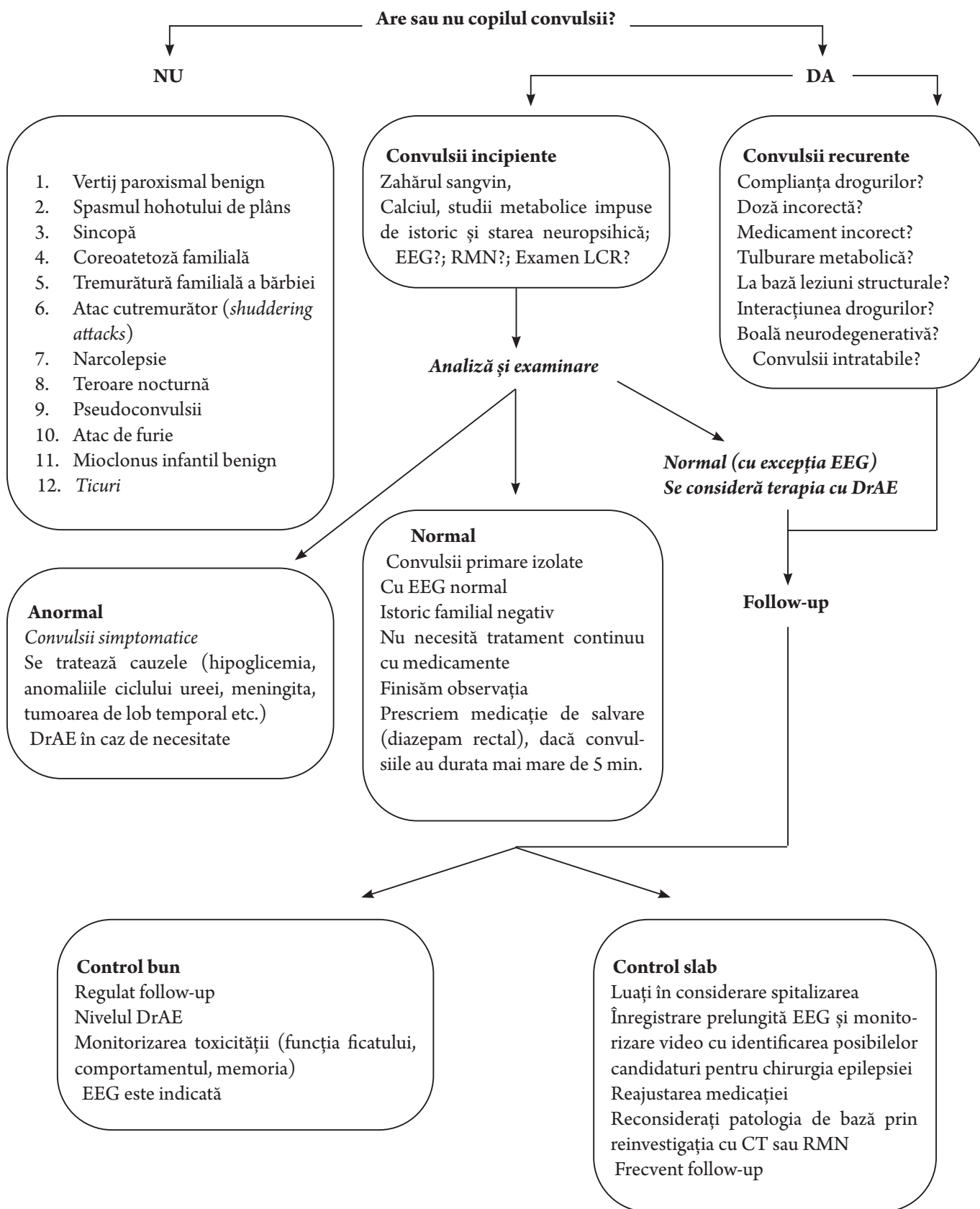
1. Tratament farmacologic cu droguri antiepileptice (DrAE).
2. Asistența psihosocială. Problemele psihologice majore sunt reprezentate de abilitățile cognitive scăzute și tulburările comportamentale, uneori grave la unii copii epileptici. Prezența acestor probleme impune încadrarea bolnavului într-un program educațional special multidisciplinar, de lungă durată, adaptat permanent nevoilor copilului.
3. Tratamentul chirurgical se adresează pacienților cu EP rezistentă la tratament și în special celor cu forme focale. Intervențiile sunt practicate în centre specializate după un studiu preoperator îndelungat, în care bolnavul este evaluat clinic, EEG, neuroimagic. Există multiple tehnici chirurgicale ce vor fi selectate după criterii clinice și paraclinice.
4. Stimularea vagală poate reprezenta o alternativă în tratamentul EP rezistente la DrAE și în cazul în care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune terapeutică. La copii,

stimularea vagală are indicații în SLG, EP generalizate primare și în crizele de origine structurală cu rezultate variabile.

**Terapia antiepileptică** este simptomatică, având drept scop obținerea unui control cât mai bun posibil al crizelor. Este aplicată precoce, deoarece repetarea crizelor contribuie la consolidarea mecanismelor patogenice ce se implică în declanșarea lor. Evaluarea rezultatelor se va baza în primul rând pe criteriul clinic și ulterior pe cel EEG.

### Principii de tratament anticonvulsivant:

- Diagnosticul de epilepsie este cert.
- Cât mai precoce de la debutul epilepsiei.
- Administrarea rapidă a medicației anticonvulsivante.
- La debut – monoterapia, în caz de eșec – bi-, politerapia (politerapia va fi instituită numai în cazul eșecului monoterapiei cu DrAE de primă linie.
- Utilizarea unei doze corecte de DrAE.
- Se alege preparatul cât mai puțin toxic, cu cele mai puține efecte adverse.
- Tratamentul se introduce lent, progresiv, doza zilnică crește treptat până la doze maxime.
- Respectarea modului de administrare corect.
- Evitarea dozelor mici și frecvente sau dozele individuale insuficiente.
- Decizia de a trece la o terapie de linie superioară se va lua în timp util.
- Tratamentul etiologic.
- Doza se poate reduce în funcție de controlul crizelor până la limita inferioară care asigură controlul complet al crizelor.
- Supravegherea eficienței – criteriu – absența crizelor epileptice.
- Examinările clinice periodice, EEG, de laborator.
- Descreșterea progresivă a dozelor preparatului.
- După câțiva ani de tratament (5 ani) cu un bun control al crizelor se pune problema suspendării terapiei, care se va face foarte lent, începând cu 1/4 sau 1/5 din doza zilnică, la 4-6 luni interval, sub un control EEG.



**Fig. 2.** Algoritm pentru abordarea copilului suspect pentru o tulburare convulsivă.

Terapia medicamentoasă trebuie să se bazeze pe tipul convulsiei și sindromului epileptic, precum și pe alți factori individuali. În general, medicamentele de primă alegere pentru convulsiile și epilepsiile focale sunt Oxcarbazepina și Levetiracetamul; pentru convulsiile absente – Etosuximidă; pentru epilepsia mioclonică juvenilă – Acidul valproic; alte opțiuni includ Levetiracetamul (care este adesea primul medicament utilizat în accesele primare generalizate), Lamotrigina, Zonizamida, Topiramatul și Perampanelul. Există controverse semnificative cu privire la aceste alegeri, de aceea terapia ar trebui să fie întotdeauna individualizată.

Spasmele epileptice din sindromul West răspund cel mai bine la terapia hormonală sub formă de injecții ACTH sau, eventual, steroizi orali. Există mai multe protocoale care recomandă intervalul în doză de la mare la intermediară ulterior la doză mică. Regimul recomandat de ACTH (80 mg/ml) este de o doză zilnică de 150 de UI/m<sup>2</sup> (împărțită în două prize pe zi, injecții intramusculare de 75 de UI/m<sup>2</sup> – doză unică), administrate pe o perioadă de 2 săptămâni, cu o scădere graduală ulterior pe o perioadă de 2 săptămâni (30 de UI/m<sup>2</sup> dimineața timp de 3 zile; 15 UI/m<sup>2</sup> dimineața timp de 3 zile; 10 UI/m<sup>2</sup> dimineața pentru 3 zile; și 10 UI/m<sup>2</sup> în fiecare dimineață timp de 6 zile; apoi terapia trebuie oprită). Răspunsul este de obicei observat în primele 7 zile. În timpul administrării preparatului, recidiva de spasm poate reapărea. Remedierea presupune creșterea dozei până la doza anterioară eficientă pentru 2 săptămâni și apoi scăderea din nou a dozei. ACTH sintetic (tetracosactide/cosyntropin) poate fi, de asemenea, utilizat. Prednisonul oral în doze mari (40 până la 60 mg/zi, sau 8 mg/kg/zi, maxim 60 mg/zi timp de 14 zile, apoi doza se scade treptat) are un cost mai mic comparativ cu ACTH, efecte benefice și nu necesită ca familiile să învețe cum să administreze injecții intramusculare; cu toate acestea, poate avea o eficiență mai redusă comparativ cu ACTH, în special în cazul sindromului West criptogen (de etiologie necunoscută). În studiile recente, Prednisolonul în doze mari a demonstrat o eficacitate semnificativ mai mare, comparativ cu rapoartele anterioare pentru doze mici. Alegerea dintre Prednisolon și ACTH pentru tratamentul inițial al spasmelor infantile rămâne controversată.

EEG în veghe și în somn sunt adesea efectuate la 1, 2 și 4 săptămâni după inițierea terapiei hormonale, pentru a monitoriza răspunsul pacientului, având scopul de a elimina de pe EEG hipersaritmia și a opri crizele. Efectele secundare sunt mai mult comune la doze mari, incluzând hipertensiunea, dezechilibrul electrolitic, infecțiile, hiperglicemia și / sau glucozuria și ulcerile gastrice. Terapia profilactică pentru ulcere cu un blocant H<sub>2</sub> sau un inhibitor al pompei de proteine este de dorit la pacientul care primește terapie hormonală.

De asemenea, sunt contraindicate vaccinurile vii și alte vaccinuri, care nu sunt eficiente în timpul tratamentului cu ACTH și cu steroizi din cauza efectelor imunodepresive ale acestor preparate hormonale. Astfel, toate vaccinurile nu trebuie administrate în timpul terapiei hormonale și în perioada care urmează (de obicei ≤ 3 luni după ultima doză de ACTH sau Prednisolon).

Vigabatrinul poate fi utilizat ca agent de primă linie pentru tratamentul spasmelor infantile la pacienții cu scleroză tuberoasă, la fel, reprezintă un preparat de a doua linie dacă terapia hormonală nu a avut succes în cazurile de spasme infantile. Efectul secundar principal este toxicitatea retinei care se observă la aproximativ 30% din pacienți, cel mai adesea dacă medicamentul este utilizat mai mult de 6 luni, cu rezultat apar defecte de câmp vizual care persistă în ciuda retragerii medicamentului. Nivelul dovezilor relatează că eficacitatea Vigabatrinului este mai slabă decât cea a ACTH, dar mai puternică decât a celorlalte medicamente alternative. Dovezi emergente sugerează că tratamentul complex cu Vigabatrină și terapie hormonală la debutul spasmelor poate fi superior terapiei hormonale administrată independent. Dieta ketogenă este propusă ca terapie de linia a treia. Opțiunile ulterioare alternative de tratament pentru spasmele epileptice includ Acidul valproic, benzodiazepinele, cum ar fi Nitrazepamul și Clonazepamul, Topiramatul, Lamotrigina, Zonisamida, Piridoxina și Gamaglobulina (IVIG). Niciunul dintre aceste medicamente alternative nu oferă rezultate satisfăcătoare uniforme. Cu toate acestea, sunt utile pentru scăderea frecvenței și severității convulsiilor la pacienții cu spasme infantile simptomatice și ca terapie adjuvantă la pacienții cu spasme infantile idiopatice care nu răspund complet la ACTH sau Vigabatrin.

Sindromul Dravet este de obicei tratat cu benzodiazepine, cum ar fi Clobazamul, și cu Acidul valproic. Dieta ketogenă poate fi utilă și la pacienții cu acest sindrom, inclusiv în cazurile refractare. Stiripentolul, care este disponibil în unele țări, este util în special în combinație cu Acidul valproic și Clobazamul, dar dozele trebuie ajustate, deoarece Stiripentolul poate crește nivelurile de Clobazam, iar Acidul valproic poate crește nivelurile de Stiripentol. Alte medicamente includ Zonisamida și Topiramatul. Lamotrigina, Carbamazepina, Oxcarbazepina și Fenitoina sunt raportate a exacerba convulsiile în sindromul Dravet. Se presupune că utilizarea barbituricelor în timpul statutului epileptic din acest sindrom asociază reacții adverse; în consecință, în astfel de cazuri, trebuie luate în considerare terapiile acute alternative. Cannabidiolul a fost recent aprobat de FDA pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Dravet și sindromul Lennox-Gastaut la pacienții ≥ 2 ani. Doza inițială este

de 2,5 mg/kg luată de două ori pe zi (5 mg/kg/zi). După 1 săptămână, doza este de obicei crescută până la o doză de întreținere de 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi). Dacă preparatul este tolerat și este necesar, doza poate fi crescută până la 10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi). Se propune ca soluție orală (100 mg/ml).

Sindromul Lennox-Gastaut este un alt sindrom epileptic dificil de tratat. Tratamentul convulsiilor în acest sindrom variază în funcție de tipul convulsiilor. Pentru accesele de cădere (convulsii astatice, tonice, atonice sau mioclonice), Clobazamul, Acidul valproic, Lamotrigina, Topiramatul, Felbamatul și Rufinamida sunt considerate a fi eficiente. Felbamatul este utilizat ca medicament de ultimă instanță, din cauza toxicității sale potențiale. Aceste medicamente ar putea controla și alte tipuri de convulsii (absența parțială, criza tonico-clonică generalizată, atipică, alte crize tonice, mioclonice). Pentru pacienții la care predomină convulsiile de tipul absență atipică, Acidul valproic, Lamotrigina sau Etosuximida sunt adesea medicamente eficiente, deoarece acestea sunt relativ mai puțin toxice decât multe dintre medicamentele alternative. Clonazepamul este adesea de ajutor, dar produce sedare semnificativă, hiperactivitate, salivare și toleranță, care se dezvoltă în câteva luni. În consecință, în cazul sindromului Lennox-Gastaut sau altor sindroame epileptice rezistente la DrAE, Clonazepamul este adesea utilizat ca medicament de urgență pentru convulsiile complexe sau ca punte terapeutică pentru câteva zile, până ce dozele medicamentelor de fond vor avea efect. În cazuri rezistente de Lennox-Gastaut și alte epilepsii farmacorezistente, pot fi de folos dieta ketogenă, Zonisamida, Levetiracetamul, Acetazolamida, Metsuximida, corticosteroizii sau IVIG.

Crizele de tip absență sunt cel mai adesea inițial tratate cu Etosuximidă, la fel de eficientă, dar mai puțin toxică decât Acidul valproic; ambele sunt mai eficiente decât Lamotrigina (care are mai puține efecte secundare decât Acidul valproic). Medicamente alternative de primă alegere sunt Lamotrigina și Acidul valproic, mai ales dacă este vorba despre convulsiile tonico-clonice generalizate care coexistă cu crizele de tip absență, deoarece aceste două medicamente sunt eficiente împotriva ultimelor crize, în timp ce Etosuximida nu este eficientă. Pacienții rezistenți la Etosuximidă pot răspunde în continuare la Acidul valproic sau la Lamotrigină. În crizele de tip absență, EEG este de obicei utilă în monitorizarea răspunsului la terapie și este adesea mai sensibilă decât observațiile părinților în detectarea acestui tip de convulsii. EEG adesea se normalizează atunci când este realizat controlul complet al

convulsiei. Acest lucru nu este valabil de obicei pentru epilepsiile focale. Alte medicamente care ar putea fi utilizate pentru convulsiile de tip absență includ Acetazolamida, Zonisamida sau Clonazepamul.

Epilepsiile mioclonice benigne sunt adesea tratate cel mai bine cu Acid valproic, în special atunci când pacienții au asociat absențele cu convulsiile tonico-clonice generalizate. Zonisamida, Clonazepamul, Lamotrigina și Topiramatul sunt preparate alternative. Epilepsiile mioclonice severe sunt tratate cu medicamente eficiente pentru Sindromul Lennox-Gastaut, cum ar fi Topiramatul, Clobazamul, Acidul valproic și Zonisamidă. Levetiracetamul poate fi, de asemenea, eficient în epilepsiile mioclonice. Convulsiile focale și cele focale tonico-clonice bilaterale pot fi tratate cu Oxcarbazepină, Levetiracetam, Carbamazepină, Fenobarbital, Topiramatul, Lacosamidă, Zonisamidă, Acid valproic, Lamotrigină, Clobazam, Perampanel sau Clonazepam (tabelul 9). Oxcarbazepina și Levetiracetamul sunt deseori folosite inițial.

## **ALEGEREA MEDICAMENTULUI: ALTE CONSIDERENTE**

Deoarece există mai multe opțiuni pentru fiecare pacient, alegerea medicamentului care trebuie utilizat este întotdeauna o decizie individualizată, bazată pe date de eficiență comparativă din studiile controlate aleatoriu și din mai multe alte considerente. Eficacitatea și potențialul paradoxal în agravarea convulsiilor de către unele DrEA (de ex., precipitarea convulsiilor mioclonice de către Lamotrigină în Sindromul Dravet și exacerbară absențelor de către Carbamazepină și Tiagabină) trebuie să fie luate în considerare. Deși multe medicamente antiepileptice nu au fost studiate la populația pediatrică, consumul off-label (utilizarea medicamentelor conform indicațiilor care nu sunt aprobate de autoritățile reglementate de stat și care nu sunt menționate în instrucțiunile de utilizare) al acestor medicamente la copii este frecvent. Există însă studii care au arătat că, în general, eficacitatea acestora la adulți reprezintă un model predictiv al eficacității lor la copiii cu aceleași tipuri de criză (tabelul 9).

Cele mai frecvente erori în tratamentul aplicat pacientului cu convulsii:

- subdozajul medicamentos;
- intervalul prea mare dintre doze;
- alegerea greșită a medicamentului;
- alegerea greșită a căii de administrare.

**Tabelul 9. Recomandări pentru tratamentul epilepsiei pediatrice.**

Tipul convulsiilor sau al sindromului epileptic	FDA aprobat †	ILAE 2013 *†
Debut focal	CBZ, ezogabine, lacosamide, LEV, LTG, OXC, PB, PER, PHT, TPM, VGB	A: OXC B: Niciunul C: CBZ, PB, PHT, TPM, VGB, VPA D: CLB, CZP, LTG, ZNS
BCECT	Niciunul	A, B: Niciunul C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM
Epilepsia absentă a copilului	ESM, VPA	A: ESM, VPA B: Niciunul C: LTG D: Niciunul
Epilepsia mioclonică juvenilă	LEV, LTG, TPM	A, B, C: Niciunul D: TPM, VPA
Sindromul Lennox-Gastaut	CLB, FLB, LTG, Rufinamide (în crizele atonice), TPM	Nu este revizuit
Spasme epileptice	ACTH, VGB	Nu este revizuit
Convulsii primare generalizate tonico-clonice	LEV, LTG, TPM, PER	A: Niciunul B: Niciunul C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC

\* Recomandările ILAE sunt enumerate în funcție de nivelurile de dovezi care susțin opțiunile de eficacitate. Nivel A: unul sau mai multe studii controlate randomizate (RCT) de clasa I-a sau două sau mai multe RCT de clasa a II-a; Nivel B: un RCT de clasa a II-a sau două sau mai multe RCT de clasă a III-a; Nivel C: două sau mai multe RCT de clasa a III-a; Nivel D: un studiu de clasa a III-a dublu-orb sau open-label sau un studiu clinic de clasa a IV-a sau date din rapoarte ale comitetului de experți, opinii ale clinicienilor cu experiență.

† Date mai recente sunt disponibile după aprobarea FDA și revizuirea ILAE, aceste date au fost încorporate pe cât posibil în tabelul anterior. Împreună, aceste două tabele își propun să ofere o imagine cât mai completă a indicațiilor aprobate pentru terapia epilepsiilor pediatrice.

AAN – Academia Americană de Neurologie; ACTH – hormon adrenocorticotrop; BCECT – epilepsie benignă a copilăriei cu vârfuri centrotemporale; CBZ – Carbamazepină; CLB – Clobazam; CZP – Clonazepam; ESM – Etosuximidă; FDA – Food and Drug Administration; FLB – Felbamat; GBP – Gabapentin; ILAE – Liga Internațională împotriva Epilepsiei; LEV – Levetiracetam; LTG – Lamotrigină; NICE – Institutul Național de Excelență Clinică; OXC – Oxcarbazepina; PB – Fenobarbital; PER – Perampanel; PHT – Fenitoină; STM – Sultiam; TPM – Topiramat; VGB – Vigabatrin; VPA – Acid valproic; ZNS – Zonisamidă.

[Perucca E, Tomson T. *ILAE Subcommission on AED Guidelines: updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes.* Epilepsia; 2013, 54(3):551-563.]

**Pacientul se consideră sănătos dacă:**

- a suferit de sindrom epileptic dependent de vârstă și a depășit vârsta respectivă;
- dacă nu a avut crize cel puțin 10 ani fără medicamente antiepileptice, cu condiția că nu există factori asociați cu probabilitatea mare de crize pe viitor (ex. – epilepsia mioclonică juvenilă, displazia corticală).

**Prognosticul epilepsiilor:**

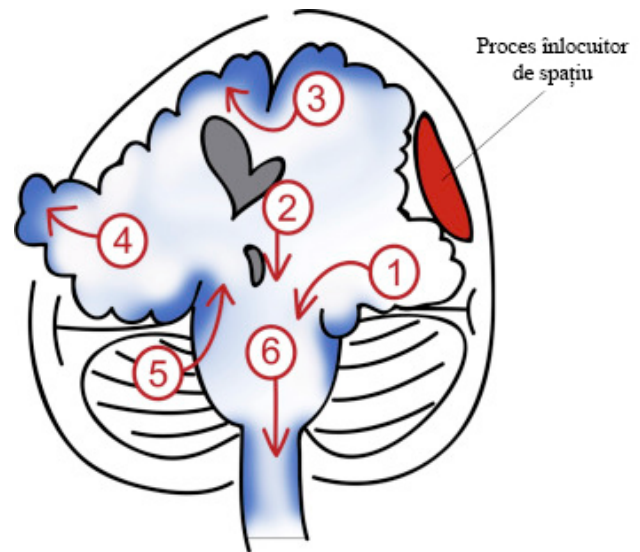
- Depinde de vârstă, etiologie, evoluție și alți factori care pot fi importanți de la caz la caz.
- Mortalitatea este relativ ridicată la bolnavii epileptici, în particular în epilepsiile cu debut în primul an (EP structurale, metabolice și sindromul West). Cauzele de deces sunt: direct legate de criză sau de status epilepticus (10%); accidente în timpul crizelor (5%); suicid (7-22%); moarte subită (> 10%).
- Elementele de prognostic nefavorabil: prezența leziunilor cerebrale demonstrabile, crize frecvente, EEG intercritică cu modificări severe, tratamentul tardiv sau rău administrat.
- Elementele de prognostic favorabil: istoric familial de epilepsie, crize rare de un singur tip, EEG normală, debut tardiv al crizelor (după 3-4 ani), absența unor tipuri de crize (tonice și/sau atonice, status epilepticus), absența anomaliilor neurologice, intelect normal.
- Dintre sindroamele epileptice pediatrice 70% pot fi vindecate cu o terapie corectă.

**URGENȚELE NEUROLOGICE LA COPII****1. Principiile îngrijirii neurocritice**

Creierul are cereri metabolice mari, care sporesc pe parcursul creșterii și dezvoltării copiilor. Păstrarea aportului adecvat de nutrienți necesari pentru funcționarea cerebrală adecvată este scopul principal al îngrijirii copiilor cu injurii cerebrale. Dinamica intracraniană se bazează pe interacțiunea următoarelor componente: parenchimul cerebral, sângele și lichidul cefalo-rahidian (LCR) cu cutia craniană. În mod normal, parenchimul cerebral constituie circa 85% din conținutul cutiei craniene, iar conținutul rămas este divizat între sânge și LCR. Creierul copilului este situat într-o cutie relativ rigidă, complianța acesteia descrește cu vârsta, deoarece centrele de osificare înlocuiesc cartilajele. Presiunea intracraniană (PI) derivă din raportul dintre volumul acestor componente și complianța osoasă. Presiunea de perfuzie cerebrală este egală cu diferența dintre presiunea sângelui ce pătrunde în cutia craniană și PI.

Creșterea volumului cerebral se poate datora edemului cerebral, proceselor de volum intraparenchimotoase sau creșterii volumului LCR și a sângelui. Dacă aceste volume cresc, se declanșează mecanisme de decompensare a PI: 1)

descreșterea volumului LCR (lichidul este reorientat în canalul spinal sau reabsorbit de vilozitățile arahnoidiene); 2) descreșterea volumului sangvin cerebral (reîntoarcerea sângelui venos în torace este crescută); 3) creșterea volumului cranian (dehiscenta suturilor sau remodelarea osoasă). Când are loc epuizarea mecanismelor compensatorii, vorbim de hipertensiune intracraniană (HIC). Dacă această presiune continuă să crească, are loc ischemia țesutului cerebral, prin micșorarea presiunii de perfuzie cerebrală. Ulterior survine hernierea conținutului cerebral în foramen magnum, care devine ireversibil rapid și poate duce la dizabilități severe sau deces.



**Fig. 3.** Diverse forme de herniere cerebrală: 1. Un cală; 2. Transtentorială centrală; 3. Cingulată; 4. Transcalvarială; 5. Transtentorială cerebelară superioară; 6. Tonsilară cerebelară.

Oxigenul și glucoza sunt componentele necesare pentru funcționarea neuronilor cerebrali și creierul trebuie să le primească în circuitul cerebral. În mod normal, circuitul cerebral este constant, indiferent de presiunea arterială (autoreglare cerebrală), fenomen datorat arteriolelor cerebrale. Arteriolele cerebrale sunt maximal dilatate atunci când presiunea arterială este joasă și maximal contractate atunci când presiunea arterială este crescută, de aceea circuitul de perfuzie cerebrală în mod normal nu suferă în caz de variații ale tensiunii sistemice. Întrucât limitele autoreglării nu sunt infinite, se poate dezvolta encefalopatia hipertensivă. Balanța acido-bazică a LCR este dependentă de schimbările presiunii parțiale a  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), de raportul dintre temperatura corpului și creier, de utilizarea glucozei, vâscozitatea sângelui și alți mediatori vasoactivi (adenozina, oxidul nitric).

Cunoașterea acestor concepte este crucială pentru prevenirea injuriei cerebrale secundare. Creșterea pH LCR care



se datorează hiperventilației inadecvate (pentru descreșterea PaCO<sub>2</sub>) poate produce ischemie cerebrală. Asocierea hipertermiei duce la majorarea cerințelor metabolice ale creierului, care pot afecta secundar unele regiuni vulnerabile cerebrale. Hipoglicemia poate produce moarte neuronală, datorată micșorării perfuziei cerebrale. Accesele convulsive prelungite asociate pot duce la leziuni asociate, atunci când este asociată și hipoxemia.

Atenția la detalii și o evaluare permanentă a copilului sunt cruciale în evaluarea urgențelor neurologice. Un instrument important de monitorizare a funcțiilor cerebrale

este **scara Glasgow** (GCS) (tabelul 10). Ea e fost elaborată pentru evaluarea pacienților comatoși adulți, dar este valabilă și pentru populația pediatrică. Evaluarea repetată a acesteia este destul de importantă pentru prevenirea deficitului neurologic permanent care poate fi asociat. O altă scară adaptată pentru populația pediatrică este **scorul FOUR** (*Full Outline of Unresponsiveness*). În aceasta evaluarea răspunsului motor este înlocuită cu 2 evaluări funcționale ale trunchiului cerebral: 1) reflexele corneal, conjunctival și de tuse; 2) patternnele respiratorii (tabelul 11).

**Tabelul 10. Scale de măsurare a comei frecvent utilizate.**

Puncte	Descriere
<b>Scala Glasgow</b>	
<b>Răspuns ocular:</b>	
1	Nu deschide ochii.
2	Deschide ochii ca răspuns la durere.
3	Deschide ochii ca răspuns la voce.
4	Deschide ochii în mod spontan.
<b>Răspuns verbal:</b>	
1	Nu scoate sunete.
2	Scoate sunete.
3	Cuvinte.
4	Confuz, dezorientat.
5	Orientat, conversează normal.
<b>Răspuns motor:</b>	
1	Nu face mișcări.
2	Extensie la stimuli dureroși.
3	Flexibilitate anormală la stimuli dureroși.
4	Flexiune /Retragere la stimuli dureroși.
5	Localizează stimuli dureroși.
6	Execută comenzi.
<b>SCORUL FOUR</b>	
<b>Răspuns ocular:</b>	
4	Deschide ochii spontan sau la comandă.
3	Deschide ochii spontan, dar nu la comandă.
2	Ochii sunt închiși, dar îi deschide la comandă verbală sonoră.
1	Deschide ochii la durere.
0	Nu deschide ochii la durere.

<b>Răspuns motor:</b>	
4	Execută comenzile.
3	Localizează durerea.
2	Flexie la durere.
1	Extensie la durere.
0	Lipsa răspunsului sau mioclonii generalizate.
<b>Răspuns pupilar și cornean:</b>	
4	Reflexe pupilare și corneene prezente.
3	O pupilă cu midriază fixă, altă pupilă normală.
2	Reflexe pupilare sau corneene absente.
1	Reflexe pupilare și corneene absente.
0	Absența reflexelor pupilare, corneene și de tuse.
<b>Răspunsul respirației:</b>	
4	Neintubat, respiră spontan.
3	Neintubat, respirații Cheyne-Stokes.
2	Respirații neregulate, dar pacient neintubat.
1	Intubat, dar respiră peste respirațiile stabilite de ventilator.
0	Intubat.

## 2. Edemul cerebral

Edemul cerebral este o stare determinată de creșterea volumului cerebral cauzată de creșterea apei și a sodiului în parenchimul cerebral. Creșterea presiunii intracraniene este datorată edemului localizat sau generalizat. Edemul cerebral, după mecanismele patofiziologice, poate fi clasificat în: vasogenic, citotoxic sau interstițial.

Permeabilitatea sporită a capilarelor cauzează edem vasogenic, stare întâlnită în caz de tumori cerebrale, abcese și infecții. Lichidul este localizat preponderent în materia albă și acest tip de edem este sensibil la tratamentul cu corticosteroizi. Agenții osmotici nu au vreun efect asupra edemului vasogenic, dar pot reduce presiunea intracraniană prin micșorarea volumului cerebral.

Edemul citotoxic este caracterizat prin “umflarea” neuronilor, gliei și celulelor endoteliale. Cauzele acestuia sunt hipoxia și ischemia. Corticosteroizii nu și-au demonstrat eficacitatea în acest tip de edem, iar agenții osmotici pot duce la descreșterea presiunii intracraniane prin reducerea volumului cerebral.

Deplasarea transependimală a lichidului cauzează edemul interstițial, din sistemul ventricular în parenchimul cerebral; acesta se întâlnește în caz de blocarea absorbției LCR, fiind asociat cu lărgirea ventriculelor. În acest caz

sunt utilizate preparate precum acetazolamide și furosemid. Corticosteroizii și agenții osmotici nu sunt eficienți.

### HIC la copii

Tabloul clinic al HIC depinde de vârsta copilului și rata de creștere a presiunii. Copiii nou-născuți și sugarii prezintă un tablou clinic specific datorat expansiunii volumului cerebral, datorat particularităților de vârstă: prezența fontanelor și a suturilor cerebrale. De aceea măsurarea circumferinței craniene și palparea fontanelei anterioare sunt cele mai simple metode de determinare a HIC. În mod normal, perimetrul cranian crește cu 2 cm în primele 3 luni de viață, 1 cm pe lună în următoarele 3 luni și câte 0,5 cm pe lună până la 1 an. În tabloul clinic mai pot fi asociate și tulburări de conștiință cum ar fi agitația sau letargia, voma de etiologie centrală, uneori cu unele semne de afectare a nervilor cranieni. Edemul nervului optic nu este specific.

La copii mai mari poate fi asociată cefaleea, care se datorează tracției și dislocării arterelor intracraniene. Cefaleea poate varia după intensitate și poate fi accentuată la tuse, strănut sau efort. Voma nu este asociată de graț, fiind nocturnă sau matinală. Dintre nervii cranieni cei mai afectați sunt n. abducens și n. oculomotor. La examenul fundului de ochi este prezent edemul papilei n. optic care confirmă diagnosticul.

**Tabelul 11. Tabloul clinic al HIC.**

<b>Copii mari</b>	<b>Sugari</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopie;</li> <li>• Cefalee;</li> <li>• Tulburări de conștiință;</li> <li>• Edemul papilei n. optic;</li> <li>• Voma centrală.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bombarea fontanelii;</li> <li>• Creșterea perimetrului cranian;</li> <li>• Dehiscenta suturilor;</li> <li>• Tulburări de conștiință (agitație sau somnolență);</li> <li>• Ochii “în apus de soare”.</li> </ul>

Monitorizarea PI are loc prin dispozitive speciale. În ventriculele cerebrale sau chiar în parenchimul cerebral este plasat un cateter transductor. Alte dispozitive utilizate sunt cateterele care măsoară oxigenarea țesutului cerebral, monitorizarea activității cerebrale permanente și potențialele evocate somatosensorii, vizuale și auditive și monitoarele de perfuzie cerebrală (Doppler transcranian, TC xenon, RMN cu perfuzie).

Presiunea intracraniană normală este în jur de 10 mmHg. O presiune mai mare de 20 mmHg este anormală.

#### **Tratamentul HIC**

Tratamentul nemedicamentos este bazat pe poziționarea patului la 30-40 grade față de planul orizontal, care ameliorează refluxul venos și descrește presiunea. Menținerea homeostaziei este bazată pe menținerea nivelului normal de glucoză, deoarece hipoglicemia poate duce la ictus cerebral, iar hiperglicemia la stres oxidativ. Menținerea oxigenării adecvate la 95% și a pCO<sub>2</sub> la 35-45 mmHg sunt extrem de importante, evitarea hipotensiei arteriale și menținerea presiunii sistolice mai mare de percentila 5 este importantă pentru menținerea perfuziei cerebrale. Nivelul osmolarității trebuie să fie între 300-320 mOsm/L. Menținerea temperaturii normale a corpului este extrem de importantă, deoarece la fiecare 1°C are loc creșterea metabolismului cerebral cu 5%. Este necesară prevenirea acceselor convulsive și sedarea copilului, deoarece durerea și agitația pot duce la creșterea presiunii intracraniene.

Copiii care au un scor mai mic de 8 puncte după GCS necesită intubare. Manitolul este diureticul osmotic care se utilizează în doza de 1 g/kg pentru tratamentul HIC. Soluțiile hipertonică saline au același efect ca și manitolul în doze de 5-10 mL/kg la minut. Corticosteroizii ca dexametazonul sunt eficienți în tratamentul edemului vasogenic, fiind administrați în doze 0,1-0,2 mg/kg la fiecare 6 ore. Hipotermia descrește circulația cerebrală și previne staza venoasă. Menținerea temperaturii ideale corporale este de la 21 la 31 grade C. Barbituricele reduc circulația cerebrală, astfel descreșcând formarea edemului și metabolismului cerebral.

### **3. Traumatismul cranian acut**

#### **Etiologia și epidemiologia**

Mecanismul de leziune cerebrală acută are loc în accidente de autovehicule, căderea de la înălțimi sau traumatismul abuziv al capului. Majoritatea leziunilor cerebrale la copii sunt cauzate de leziunile intracraniene. Traumatismul cranian acut la copii este o importantă problemă de sănătate, cu aproximativ 37.000 de cazuri, soldate cu moartea anuală a circa >7000 de copii în SUA.

#### **Patogenia**

Pot rezulta hemoragii intracraniene epidurale, subdurale și parenchimatose. Leziunile la nivelul substanței albe și cenușii sunt, de asemenea, frecvent întâlnite și includ contuzii cerebrale focale, edem cerebral difuz, leziunea axonală și leziunea cerebelului sau trunchiului cerebral. Pacienții cu traumatisme craniene severe prezintă manifestări multiple, iar asocierea edemului cerebral difuz poate fi întârziată, dar frecventă.

Traumatismul cranian acut rezultă din leziunea primară și secundară. Leziunea primară în urma impactului produce perturbarea ireversibilă a țesutului. În schimb,

doă tipuri de leziuni secundare sunt ținte ale îngrijirilor neurointensive. În primul rând, o parte din leziunile finale observate în creierul rănit evoluează peste câteva ore sau zile, iar mecanismele de bază implicate (de exemplu, edem, apoptoză, axotemie secundară) sunt ținte terapeutice. În al 2-lea rând, creierul rănit este vulnerabil la afecțiunile secundare, deoarece leziunile perturbă mecanismele normale de apărare autoreglatoare; perturbarea autoreglării poate duce la ischemie sau hipotensiune, care altfel ar fi suportată de un creier neafectat.

#### **Manifestări clinice**

Semn distinctiv al traumatismului cranian sever este coma (scorul GCS 3-8). Adesea, coma se vede imediat după accidentare. În unele cazuri, cum ar fi un hematoma epidural, un copil poate fi alert la prezentare pentru o perioadă de ore. Clinicienii nu ar trebui să ignore posibilitatea de deteriorare a stării copilului cu un traumatism cranian acut moderat (scor GCS 9-12), dar care prezintă o contuzie semnificativă, deoarece asocierea edemului cerebral poate duce la complicații

devastatoare. La copilul comatos cu traumatism cranian acut sever cea de a doua manifestare clinică este dezvoltarea hipertensiunii intracraniene. Dezvoltarea HIC cu herniere ulterioară a conținutului cerebral poate fi manifestată prin cefalee sau înrăutățirea nivelului de conștiență, modificarea semnelor vitale (hipertensiune arterială, bradicardie, respirații neregulate) și semne de afectare a nervului VI sau a nervului III (anizocorie, midriază, ptoză, poziționarea în jos și în afară a globului ocular ca urmare a paraliziei mușchiului rect al ochiului) apărute în urma compresiei intracraniene.

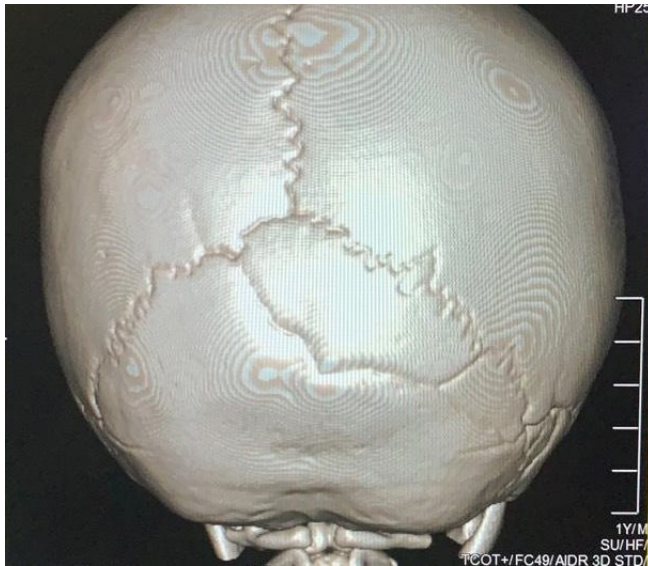


Fig. 4. Fractura de os occipital.

### Investigațiile de laborator

CT craniană trebuie efectuată imediat după resuscitare și stabilizarea cardio-pulmonară. În unele cazuri, se apelează și la RMN cerebrală.

În general, rezultatele de laborator sunt fără modificări în traumatismele craniene izolate, deși, ocazional, se constată o coagulopatie sau dezvoltarea sindromului de secreție anormală de hormon antidiuretic (SIADH) sau, mai rar, pierderea de sare din organism. În traumatismul cranian acut cu politraumatism pot apărea alte devieri ale rezultatelor de laborator sau ale celor radiografice, iar o analiză completă este necesară la toți pacienții cu traumatism cranian sever.

### Diagnosticul diferențial

În cazurile severe nu există probleme de diagnostic, acesta bazându-se pe istoricul bolii și examinarea clinică. Rareori acesta poate fi omis din cauza intoxicației alcoolice sau abuzului de droguri. Diagnosticul poate fi problematic în cazul traumatismului abuziv și ca urmare a unor evenimente anoxice cum ar fi inhalarea de fum sau înecul.

Dezvoltarea edemului este progresivă. PI crescută ( $>20$  mm/Hg) se poate dezvolta rapid după traumatismul cranian acut sever, iar nivelul maxim este, în general, observat la 48-72 de ore. Necesitatea de terapie pentru HIC poate dura mai mult de o săptămână.

Unii copii pot prezenta comă fără HIC, rezultând din leziuni axonale ale trunchiului cerebral. În plus, este esențial să se identifice și o posibilă vătămare a coloanei vertebrale cervicale.

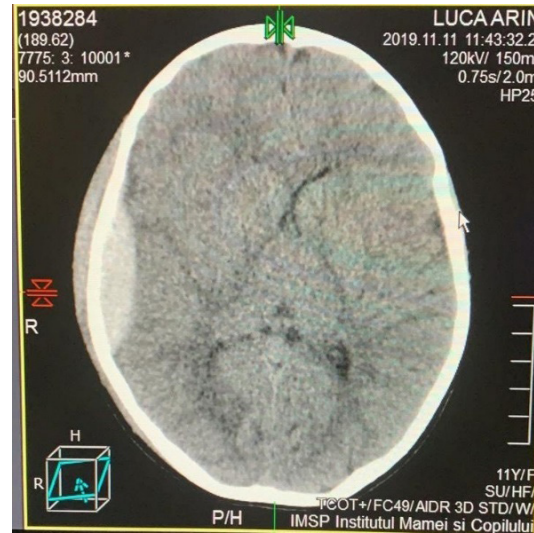


Fig. 5. Hematom epidural pe dreapta, cu comprimarea ventriculului lateral drept.

**Tratamentul** este bazat pe gradul traumatismului. De regulă, în traumatismele severe ori moderate (GCS 3-8 sau 9-12) este necesară internarea în secțiile de terapie intensivă pentru monitorizarea PIC. Este necesară organizarea unei echipe multidisciplinare compuse din neurochirurghi neurologi reanimatori, reabilitologi care vor preveni injuriile secundare și vor monitoriza PIC.

### Etapa 1:

- Intubare și ventilare mecanică controlată
- Ridicarea capului la 30 de grade
- Sedare și analgezie
- Blocadă neuromusculară
- Drenajul LCR
- Agenți osmotici (sol. hipertonică și Manitol)
- EEG continuu

### Etapa 2:

- Infuzie de barbiturice
- Craniotomie decompresivă
- Hipotermie

Hiperventilație

Drenaj LCR

### Prognosticul

Rata mortalității în rândul copiilor cu TCC sever variază între 10 și 30%. Abilitatea de control al PIC este în raport

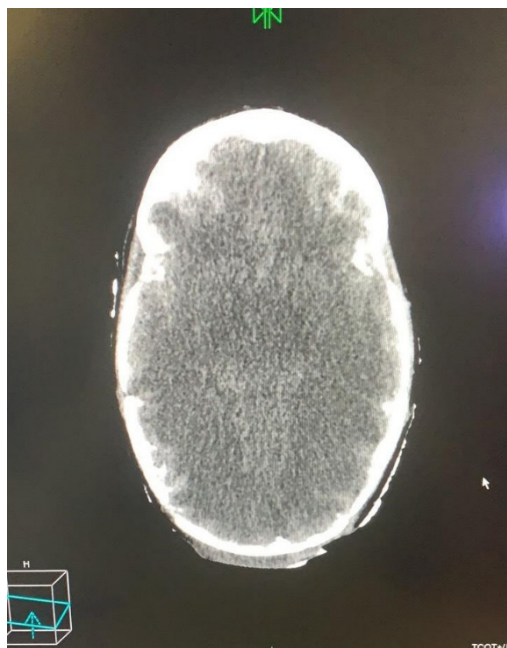


Fig. 6. Edem cerebral avansat.

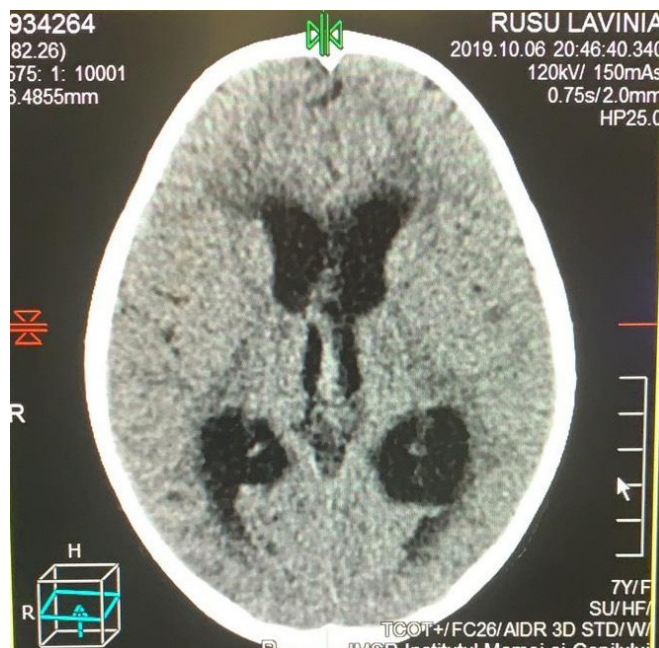


Fig. 7. Ruptura anevrismului art. cerebrale posterioare cu hemoragie în ventriculul IV și cisternele bazale cu dezvoltarea hidrocefaliei obstructive.

#### 4. Moartea cerebrală

Moartea cerebrală (MC) este încetarea ireversibilă a tuturor funcțiilor cerebrale, inclusiv ale trunchiului cerebral. Acest termen este cunoscut și ca moarte definită de criteriile neurologice.

La copii MC poate surveni după traumatisme cranio-cerebrale sau asfixiere. Patogeneza este multifactorială, având ca rezultat pierderea funcțiilor cerebrale.

Tabloul clinic și diagnosticul se bazează pe evaluarea anumitor funcții și reflexe, care sunt expuse în tabelul de mai jos.

Tabelul 12. Chestionar pentru documentarea morții cerebrale.

Examinarea morții cerebrale la sugari și copii*		
Vârsta pacientului	Timpul primei examinări	Intervalul dintre examinări
<input type="checkbox"/> Nou-născut la termenul de 37 săptămâni gestaționale până la vârsta de 30 de zile.	<input type="checkbox"/> Prima examinare trebuie efectuată în 24 h după naștere sau după resuscitarea cardiopulmonară, sau alte injurii severe ale creierului.	<input type="checkbox"/> Cel puțin 24 h <input type="checkbox"/> Interval scurtat din cauza examinărilor auxiliare (secțiunea 4) este concludent pentru moartea cerebrală.
<input type="checkbox"/> 31 zile -18ani	<input type="checkbox"/> Prima examinare trebuie efectuată în 24 h după resuscitare cardiopulmonară sau alte injurii severe ale creierului.	<input type="checkbox"/> Cel puțin 24 h <input type="checkbox"/> Interval scurtat din cauza studiului auxiliar (secțiunea 4) este concludent pentru moartea cerebrală.

**Secțiunea 1. Cerințe preliminare pentru examinarea morții cerebrale și Testul de Apnee.****Cauze identificabile și ireversibile ale comei (verifică)**

- Injurie traumatică a creierului     
  Injurie hipoxică a creierului     
  Tulburare metabolică cunoscută     
  Altele (specificați).....

**B. Factorii de corecție sau contributori care pot interfera cu examenul neurologic**

	Examinarea 1		Examinarea 2	
Temperatura de bază a corpului > 95°F / 35°C	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
Tensiunea arterială sistolică sau PAM este în limitele acceptabile (TAS nu este mai mică decât cu 2 deviații standarde la limitele normei conform vârstei)	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
Efectul sedativelor/antialgicelor este exclus ca fiind un factor contributor	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
d. Intoxicația metabolică este exclusă ca fiind factor contributor	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	da	<input type="checkbox"/> nu
e. Blocajul neuromuscular este exclus ca fiind factor contributor	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu

Dacă toate punctele au fost marcate cu DA- treceți la Secțiunea 2, sau  (nr) ... .. răspunsuri concludente au fost prezente, de aceea studiul auxiliar a fost efectuat pentru a documenta moartea cerebrală (Secțiunea 4)

**Secțiunea 2. Examenul fizic (verificați); Notă: Reflexele măduvei spinării sunt acceptabile**

	Examinarea 1 Data/ora ... ..		Examinarea 2 Data/ora ... ..	
a. Tonus flasc, pacientul nu răspunde la stimulii dureroși profunzi	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
b. Pupile de dimensiune medie (4-6mm) sau total dilatate cu reflexul la lumină absent	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
c. Reflexele cornean, de tuse, <u>farinagian</u> - absente	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
d. Reflexele de sugere și căutare absente (la nou-născuți și sugari)	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
e. Reflexele oculovestibulare absente	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu
f. Efortul respirator spontan în timpul aflării la ventilație mecanică este absent	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> nu

... .. (specificați) elemente ale examinării care nu au putut fi efectuate, deoarece: ... ..  
Examinări auxiliare (EEG, Circulația sangvină cerebrală cu radionuclizi) au fost efectuate pentru a determina moartea cerebrală. (Secțiunea 4)

### Secțiunea 3. Testul la apnee

	<i>Examinarea 1</i>	<i>Examinarea 2</i>
	Data/ora ... ..	Data/ora ... ..
<input type="checkbox"/> Eforturi respiratorii spontane nu s-au observat, în pofida creșterii PaCO <sub>2</sub> ≥ 60 mmHg și a celei de bază ≥ 20mmHg ( <i>Examinarea 1</i> ).	PaCO <sub>2</sub> înainte de test: _____	PaCO <sub>2</sub> înainte de test: _____
<input type="checkbox"/> Eforturi respiratorii spontane nu s-au observat, în pofida creșterii PaCO <sub>2</sub> ≥ 60 mmHg și a celei de bază ≥ 20mmHg ( <i>Examinarea 2</i> )	Durata apneei: _____ min PaCO <sub>2</sub> după test: _____	Durata apneei: _____ min PaCO <sub>2</sub> după test: _____
<input type="checkbox"/> Testul la apnee este contraindicat sau nu poate fi efectuat, deoarece:		
<input type="checkbox"/> Examinări auxiliare (EEG, Circulația sangvină cerebrală cu radionuclizi) au fost efectuate pentru a determina moartea cerebrală. (Secțiunea 4)		

### Secțiunea 4. Examinări auxiliare

Examinările auxiliare sunt necesare când:

- 1) Orice element al examinării sau testul la apnee nu poate fi efectuat
- 2) Dacă există vreo incertitudine în examenul neurologic
- 3) Dacă vreun efect al unui medicament poate fi prezent

Examinările auxiliare pot fi efectuate pentru a reduce perioada dintre examinări, însă a doua examinare trebuie totuși efectuată.

Elementele/componentele examenului neurologic care pot fi efectuate în siguranță se recomandă a fi efectuate cât mai aproape în timp de examene auxiliare

Data/ora \_\_\_\_\_

EEG documentează silențiu electrocerebral sau  da  nu

Studiul fluxului sangvin cerebral documentează lipsa perfuziei  da  nu

### Secțiunea 5. Semnăturile

#### Examinatorul 1

Confirm că examenul efectuat de mine este concludent pentru încetarea funcției cerebrale și a trunchiului cerebral. A se vedea examinările confirmatorii.

Nume/Prenume (cu litere de tipar): \_\_\_\_\_

Semnătura: \_\_\_\_\_

Specialitatea: \_\_\_\_\_

Numărul de licență: \_\_\_\_\_

Data/luna/ziua/anul: \_\_\_\_\_

Ora: \_\_\_\_\_

**Examinatorul 2**

Confirm că examenul efectuat de mine și/sau raportul examinărilor auxiliare este concludent pentru încetarea funcției cerebrale și a trunchiului cerebral. Pacientul se declară decedat în acest moment.

Data și ora decesului: \_\_\_\_\_

Nume/Prenume (cu litere de tipar): \_\_\_\_\_

Semnătura: \_\_\_\_\_

Specialitatea: \_\_\_\_\_

Numărul de licență: \_\_\_\_\_

Data/luna/ziaua/anul: \_\_\_\_\_

Ora: \_\_\_\_\_

\*Examinările trebuie efectuate de către doi medici, independent și la un interval de timp specificat.

Sunt 3 componente de bază care determină moartea cerebrală: **coma ireversibilă de o cauză cunoscută, absența reflexelor tronculare și apneea**. Cauzele potențial reversibile ale comei sunt maladii metabolice, toxine, medicamente sedative, agenți paralitici, hipotermia, hipoxia, hipotensiunea, resuscitarea cardiopulmonară recentă, hipo- sau hiperglicemia, hipo- sau hipernatriemia, hipercalcemia, hipermagneziemia, statusul epileptic nonconvulsiv, hipotirodismul, insuficiență renală sau hepatică, sepsis, meningoencefalită, leziuni cerebrale chirurgicale remediabile. Corecția acestora este necesară până la instalarea morții cerebrale.

Statutul de **comă** poate fi stabilit atunci când bolnavul nu răspunde la stimulii externi, inclusiv la cei dureroși. Orice răspuns motor voluntar, cum ar fi localizarea stimulului dureros, nu reprezintă comă. De asemenea, orice postură (decerebrare sau decorticare) nu este asociată cu moartea cerebrală. Prezența reflexelor spinale, chiar și a reflexelor complexe, nu anulează diagnosticul de moarte cerebrală.

**Reflexele de trunchi cerebral** trebuie să fie absente. Tabelul 4 enumeră reflexele de trunchi care trebuie testate, localizarea fiecărui reflex în trunchi și rezultatul fiecărui test concludent cu moartea cerebrală.

**Tabelul 13. Testarea reflexelor trunchiului cerebral pentru determinarea morții cerebrale**

Reflexele trunchiului cerebral	Aria testată	Cum efectuăm examenul	Explicarea rezultatelor
Reflexul pupilar la lumină	Nervii cranieni (NC) II, III, mezencefalul	Cu o sursă luminați ochiul, urmărind îndeaproape mărimea pupilei	Poziția centrată (4-6 mm) sau pupile total dilatate, care nu reacționează la lumină sunt compatibile cu moartea creierului. Pupilele punctiforme, chiar dacă nu reacționează, sugerează funcția intactă a nucleilor Edinger-Westphal ai mezencefalului, ceea ce <b>NU</b> concludă moartea cerebrală.
Reflexul oculocefalic (reflexul ochilor de păpușă)	NC III, VI, VIII, mezencefalul, puntea	Cu ajutorul mâinilor întoarceți capul pacientului într-o parte și în alta și urmăriți îndeaproape poziția ochilor. A nu se efectua la pacienții cu injurii ale coloanei cervicale.	La un pacient intact ochii rămân fixați spre un punct în depărtare, ca și cum ar menține contactul vizual cu acel punct. În cadrul unui examen concludent pentru moartea cerebrală mișcarea ochilor pacientului este în concordanță cu mișcările capului pacientului.
Reflexul cornean	NC III, V, VII și puntea	Atingeți corneea pacientului cu un tamponaș de vată.	La pacientul intact atingerea va rezulta în închiderea pleoapei și posibil rotația ochiului supero- posterior. La un pacient cu moarte cerebrală nu vom avea răspuns.



Reflexul oculo-vestibular	NC III, IV, VI, VIII, puntea și mezencefalul	Iritați membrane timpanică cu apă rece ca gheața sau soluție salină și urmăriți, pentru a observa mișcări ale ochilor.	Absența mișcării ochilor este concludentă pentru moartea cerebrală.
Reflexul faringian (al tusei)	NC IX, X și bulbul	Atingeți partea posterioară a faringelui cu spatula sau cu un tampon de vată, pentru a stimula reflexul faringian. Introduceți un cateter de aspirație prin tubul endotraheal pentru a stimuli tusea.	Absența ambelor reacții este concludentă pentru moartea cerebrală.

**Apneea** este absența efortului respirator ca răspuns al unor stimuli adecvați. O valoare a presiunii parțiale arteriale a bioxidului de carbon ( $\text{PaCO}_2$ ) de  $> 60$  mmHg și  $>20$  mmHg peste normă este un stimul suficient. Apneea este clinic confirmată prin testul de apnee. Din cauza riscului de destabilizare a pacientului cu acest test, testul se face doar dacă primele două criterii ale morții cerebrale (comă ireversibilă și absența reflexelor tronculare) sunt deja confirmate.

Testul cu apnee evaluează funcția măduvei în stimularea ventilației. Se efectuează după stabilirea unei hemodinamici și temperaturi ( $>35^\circ\text{C}$ ) adecvate și absența medicamentelor cu efect de inducere a apneii sau dereglări metabolice semnificative. Pacientul este preoxigenat cu oxigen 100% pentru aproximativ 10 min. și ventilarea este ajustată la o  $\text{PaCO}_2$  de aproximativ 40 mmHg. Un rezultat al gazelor din sângele arterial (ABG) documentează valorile de start. În timpul testului oxigenarea poate fi menținută cu oxigen 100% prin pieșa-T atașată de tubul endotraheal sau de un sac de resuscitare ca aparatul Mapelson. Pe parcursul testului se monitorizează hemodinamica și pulsoximetria ( $\text{SpO}_2$ ) în timp ce doctorul observă eforturile respiratorii. Un test al ABG se obține aproximativ la 10 min. de la începutul testului și după fiecare 5 minute până  $\text{PaCO}_2$  țintă este depășită; ulterior se rezumă suport ventilator. Dacă la orice etapă a testului pacientul devine hipoxic ( $\text{SpO}_2 < 85\%$ ) sau hipotensiv, testul se anulează și suportul ventilator este reinstuit. Absența eforturilor respiratorii cu un  $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg și  $>20$  mmHg peste nivelul bazal se consideră moarte cerebrală.

Determinarea morții cerebrale este constatată de către examinările a 2 doctori diferiți în perioade diferite (testul cu apnee poate fi efectuat de același doctor). Prima examinare determină criteriile pentru moarte cerebrală pe care le întru-nește copilul, iar a doua examinare confirmă moartea cerebrală bazată pe condițiile ireversibile și neschimbate. Perioadele de observare recomandate sunt de 24 h pentru nou-născuții cu vârsta între 37 spt. de gestație și 30 de zile pentru copii născuți la termen și 12 h pentru nou-născuți și copii cu vârsta

mai mare de 30 de zile. Se recomandă o perioadă de 24-48 h până la inițierea aprecierii morții cerebrale după resuscitare cardio-pulmonară sau injurie acută cerebrală severă.

Studiile adiționale nu se efectuează pentru diagnosticarea morții cerebrale, excepție fiind imposibilitatea efectuării testului de apnee. Exemplele includ: traume de maduvă a spinării, prezența nivelelor terapeutice sau supraterapeutice ale medicației sedative sau instabilitatea hemodinamică și riscul de desaturare  $\text{SpO}_2$  în timpul testului cu apnee. Ele pot fi utilizate în caz că este necesară scurtarea perioadei de observație (mai mică de 24 de ore). Aceste studii nu substituie examinarea neurologică. Dintre cele mai utilizate sunt EEG și studiul cu radionuclizi al circulației cerebrale. EEG trebuie efectuată la un pacient stabil hemodinamic, în condiții de normotermie și în absența medicamentelor ce ar putea suprima activitatea EEG. Un silențiu electroencefalografic pe parcursul a cel puțin 30 min. susține diagnosticul de moarte cerebrală. Studiul circulației sangvine cerebrale marcate cu radionuclizi constă din administrarea i/v a unui agent radiofarmaceutic, urmat de un examen neuroimagic, pentru a vedea pătrunderea agentului în circulația cerebrală. Absența depistării acestuia ar însemna moarte cerebrală.

Diagnosticul morții cerebrale este extrem de stresant pentru familie și rude, tratamentul suportiv putând continua până la decizia familiei de a dona organele. Însă diagnosticul de moarte cerebrală nu este recunoscut în toate țările, acest lucru fiind datorat convingerilor religioase, culturii și concepțului filosofic al morții atunci când organele funcționează, dar creierul e mort.

### 5. Statusul epileptic

Managementul acceselor convulsive, inclusiv al statusului epileptic este una din sarcinile medicilor din departamentul de îngrijiri intensive. O convulsie este definită drept o apariție tranzitorie a unor semne sau/ori simptome datorate unei activități neuronale sincrone, excesive în creier.

Definiția clasică a statusului epileptic este cea de afecțiune caracterizată prin accese convulsive, care sunt suficient

de prolongate ori repetitive la intervale scurte. Lucrarea lui Meldrum (1973), care s-a bazat pe experiențele pe primate, a dovedit că sunt necesare în medie 82 min. de convulsii pentru a genera schimbări ireversibile în creier, datorate excitotoxicității.

Ultima definiție a statusului epileptic din 2018, dată de Liga de Combatere a Epilepsiei, caracterizează statusul epileptic drept o condiție în care sunt ineficiente mecanismele de stopare a acceselor sau de inițiere a mecanismelor responsabile de accese convulsive prelungite, după timpul  $t_1$ . Este o condiție care poate avea consecințe pe termen lung, după varianta de timp  $t_2$ , incluzând moartea neuronală, afectarea neuronală, afectarea rețelilor neuronale, în dependență de tipul crizei. Aceasta este o nouă definiție conceptuală cu două variabile  $t_1$  și  $t_2$ .  $T_1$  indică timpul la care trebuie inițiat tratamentul, iar  $t_2$  arată timpul la care pot apărea consecințe pe termen lung.

Scopul clasificării timpului în  $t_1$  și  $t_2$  a fost facilitarea comunicării între specialiști (în aceeași limbă). Clasificarea a avut ca scop îmbunătățirea administrării tratamentului în dependență de patofiziologie, prognostic, etiologie și vârstă. De asemenea, s-a asigurat facilitarea studiilor epidemiologice pentru aprecierea prognosticului.

SE nu este o maladie, ci un simptom cu o varietate etiologică mare. Incidența acestuia este de 18-20 la 100000 populație. În fiecare an se înregistrează 50000-60000 cazuri de status epilepticus. În 50% din cazuri statusul apare la copiii de vârstă fragedă. Dintre bolnavii cu epilepsie, statusul epileptic este mai frecvent întâlnit la copii în 10-25% (la maturi - 5%).

Cauzele apariției statusului pot fi neuroinfecțiile, dereglările acute ale circulației cerebrale, trauma cranio-cerebrală, maladiile progresive ale SNC, intoxicațiile și, desigur, agravarea convulsiilor în epilepsie.

Schimbările patofiziologice în status includ:

**Faza I:**

- Mărirea metabolismului creierului
- Creșterea circulației cerebrale
- Creșterea utilizării glucozei în creier
- Creșterea concentrației lactatului în creier și dezvoltarea acidozei lactice

- Creșterea tensiunii arteriale, frecvenței cardiace
- Simptome vegetative: hipersalivația, hipersecreția bronșică, mărirea transpirației, creșterea temperaturii corpului

- Hiperglicemia

**Faza II:**

- Dereglarea proceselor de autoreglare a circulației cerebrale
- Micșorarea circulației cerebrale și a metabolismului cerebral
- Hipotensiunea arterială.

Statusul epileptic clonic cel mai frecvent este întâlnit la copiii de vârstă fragedă. Se înregistrează în 50-80% din cazuri de status generalizat. Crizele clonice pot fi asimetrice, aritmice, de amplitudine joasă. Accesele tonice cel mai frecvent apar la copii, mai ales în cadrul sindromului Lennox-Gastaut. Statusul convulsiv mioclonic se întâlnește rar, mai frecvent la copii și adolescenți. În caz de epilepsii primar generalizate statusul se caracterizează prin: conștiință păstrată, convulsii clonice în serii masive simetrice, bilaterale. Statusul de absențe tipice se întâlnește la 2,6-9,4 % bolnavi cu absențe. El începe și se încheie brusc, durează câteva ore-câteva zile, starea de cunoștință alterată până la stupor, stare ca în transă, încetinirea sau lipsa reacțiilor la stimulii externi, mers împiedicat. Statusul de absențe atipice se întâlnește mai mult la bolnavii cu epilepsii simptomatice (Lennox-Gastaut). Se caracterizează prin prezența perioadei prodromale (schimbări ale dispoziției, psihice, motorii), debut și încheiere treptată, durează de la câteva zile până la câteva săptămâni, afectarea cunoștinței este diversă, asociind accese tonice și mioclonice.

**Măsurile generale de tratament includ:**

0-10min. - stadiul I (determinarea funcțiilor inimii și plămânilor, asigurarea permeabilității căilor aeriene cu scopul prevenirii aspirației, indicarea oxigenului);

0-60 min. - stadiul II (asigurarea funcțiilor vitale importante: puls, tensiunea arterială, ECG, frecvența respirației, asigurarea cu tratament de urgență anticonvulsivant, nivelul glucozei, ureei, electroliților, activitatea fermenților pancreatici, analiza urinei, administrarea glucozei sau a tiaminei 250 mg, corecția acidozei);

0-60-90 min. - stadiul III (proceduri de diagnostic CT cerebrală, RMN);

30-90 min. - stadiul IV (transferul în secția de reanimare, terapie intensivă și monitorizare EEG, terapie de susținere anticonvulsivantă).

Remediile anticonvulsivante utilizate sunt:

0-5 min. - Diazepam 0,25-0,4 mg/kg i/v, max. 5 mg doză până la 5 ani, 10 mg doză adolescenți, 30 mg doză adulți, cu repetarea peste 15 min.

Glucoză 25% 1-2 ml/kg i/v direct diluată.

Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg i/v cu posibilitatea repetării dozei peste 10 min.

De intenția II (în secțiile de terapie intensivă):

5-20 min. - Fenitoin 18-20 mg/kg i/v cu viteza de 2 mg/kg/min., doza max. 1000 mg

Sau Fenobarbital 20 mg/kg (300 mg max.) cu viteza de 1 mg/kg/min.

20-30 min. - doza suplimentară de Fenitoină sau Fenobarbital 5-10 mg/kg.

30-45 min. - narcoză barbiturică.

# Patologia sistemului endocrin

## DIABETUL ZAHARAT

### Definiție:

*Diabetul zaharat – grup de boli endocrino-metabolice caracterizate prin hiperglicemie cronică ce apare în urma unui deficit de secreție a insulinei, defect de acțiune a insulinei sau uneori secundar ambelor mecanisme.*

Diabetul zaharat [DZ] tip 1 este considerat cea mai frecventă afecțiune endocrino-metabolică a copilului și adolescentului, cu o incidență în creștere la nivel mondial, dar și în țara noastră, reprezentând astfel un domeniu prioritar de cercetare, ale cărui obiective vizează ameliorarea calității vieții și a prognosticului pe termen lung al acestor pacienți.

Particularitățile fiziologice și psihologice la copiii în creștere, imunitatea scăzută, schimbările în perioada pubertății determină gravitatea evoluției DZ și dificultăți în procesul de compensare a bolii. DZ la copii și adolescenți se caracterizează printr-o evoluție mult mai gravă și o dezvoltare mult mai rapidă a complicațiilor cronice. De modul cum vor fi rezolvate problemele de diagnosticare, tratament și profilaxie depinde calitatea vieții pacientului care dezvoltă DZ în copilărie.

### Epidemiologie

La nivel mondial, din 1990 până în 2008, incidența DZ de tip 1 a crescut de la 2,8% până la 4,0% pe an. Incidența DZ de tip 1 în copilărie variază în funcție de arealul geografic, vârstă, sex, istoric familial și etnie. Vârsta de prezentare la debutul DZ în copilărie are o distribuție bimodală, cu un vârf de incidență la vârsta de 4-6 ani și un al doilea val în perioada de pubertate timpurie (10 - 14 ani). În general, aproximativ 45% dintre cazurile de DZ la copii debutează înainte de vârsta de 10 ani. Deși majoritatea bolilor autoimune sunt mai frecvente

la femei, se pare că nu există nicio diferență de gen în incidența generală a DZ în copilărie. Cu toate acestea, în populații selectate, DZ apare mai frecvent la băieți. Ca exemplu, băieții  $\geq 13$  ani de origine europeană au mai multe șanse să dezvolte DZ decât fetele cu vârstă similară și locație geografică, cu un raport aproximativ băieți:fete=3:2.

Diabetul de tip 2 este diagnosticat din ce în ce mai frecvent la tineri și, actualmente, în unele areale geografice reprezintă 20-50% dintre pacienții cu debut primar al diabetului zaharat, care afectează în mod disproporționat rasa/grupurile etnice. Deși au fost efectuate puține studii longitudinale, s-a sugerat că creșterea diabetului de tip 2 la copii și adolescenți este rezultatul creșterii frecvenței obezității în populația pediatrică.

### Etiopatogenie

Peste 95% dintre cazurile cu DZ tip 1 sunt rezultatul interacțiunii factorilor de mediu cu factorii de susceptibilitate genetică. Această interacțiune duce la dezvoltarea bolii autoimune asupra celulelor insulelor pancreatice Langerhans producătoare de insulină. Aceste celule sunt distruse progresiv, cu deficit de insulină care devine manifest clinic după distrugerea a peste 90% dintre celulele insulare.

În prezent există multiple argumente în sprijinul teoriei că diabetul zaharat este rezultatul acțiunii combinate a unor factori principali:

- Factori genetici – factori de predispoziție, de susceptibilitate.
- Factori imunologici – factori de autodistrucție a celulelor beta insulare.
- Factori de mediu – factori declanșatori.

### Factorii genetici

Există dovezi clare pentru componenta genetică a DZ tip 1:

- gemenii monoziagoți au 60% concordanță în timpul vieții pentru dezvoltarea DID, pe când gemenii dizigoți au numai 8% risc de concordanță, ca la feții normali;
- copiii cu mamă diabetică au frecvența de DID 2-3%, iar cei cu tată diabetic de 5-6%.

Dacă ambii părinți sunt diabetici, riscul la copil este de 30%. Sunt cel puțin 5-6 gene de susceptibilitate localizate în zona DR: DR3, DR4, DQ. Iar HLA clasa II DR3 și DR4 sunt asociate puternic cu DZ tip 1. Riscul pentru DZ tip 1 este de 4-7 ori mai mare la subiecții cu HLA-DR4, de 5-8 ori la DR3, de 40-47 de ori mai mare la subiecții HLA-DR3+DR4 și de 72 de ori la asocierea DR3+DR4+DQ.

#### Factori imunologici

În DZ tip 1 apare un proces autoimun dirijat împotriva celulelor beta ale insulelor Langerhans, declanșat prin acțiunea combinată a factorilor genetici și a factorilor de mediu sub controlul unor gene din zona HLA. Distrucția a peste 80% dintre celulele beta va determina apariția primelor semne clinice ale DZ.

Argumente pentru intervenția autoimunității sunt asocierea DZ tip 1 cu alte boli autoimune (boala Addison, tiroidita Hashimoto, anemia Biermer, boala Basedow, celiachia etc.); la nivel histologic – prezența insulitei. Autoimunitatea mediată celular și umoral este constatată prin apariția anticorpilor anticelule insulare (ICA – *insular cell antibody*) la 90% dintre bolnavii cu DZ tip 1, a anticorpilor antiinsulină (IAA – *insulin-against antibody*).

#### Factori de mediu

Factorii de mediu sunt importanți, deoarece chiar gemenii identici au concordanță de numai 30-60% pentru DZ tip 1, iar rata incidenței variază la populații similare genetic, în condiții de viață diferite. Infecția și dieta sunt considerate ca factori de mediu principali.

#### *Factori virali*

Infecțiile virale pot fi cel mai important factor de mediu în dezvoltarea DZ tip 1, probabil inițiind și modificând un proces autoimun. Cele mai frecvente virusuri implicate sunt: virusul urlian, virusul rubeolic, virusul Coxsackie B1, B2, B4, B5, virusul varicelo-zosterian, reovirusul tip 3, virusul citomegalic, virusul encefalomiocarditei. Mecanismele de inițiere a procesului autoimun sunt diverse:

a) decarboxilarea acidului glutamic la nivelul celulelor betapancreatice are o omologie cu proteinele structurale ale virusului Coxsackie B și cu un antigen din capsida virusului rubeolic;

b) efectul citopatogenic direct al virusurilor asupra celulelor beta pancreatice: myxovirusuri, virusul mononucleozei infecțioase, virusul encefalomiocarditei.

#### *Factori alimentari*

Sugarii alimentați la sân au un risc scăzut de diabet insulinodependent; laptele matern are rol protector împotriva infecțiilor prin anticorpi specifici IgAs, limfocite B, Tc și factori de apărare nespecifică. Alimentația artificială predispune la apariția DZ tip 1. Există o relație directă între consumul de lapte de vacă pe cap de locuitor și incidența diabetului. Unele proteine ale laptelui de vacă (serumalbumina bovină) au similitudini antigenice cu un antigen al celulelor insulare. Fragmente din proteinele laptelui de vacă determină apariția de anticorpi antialbumină serică bovină, care reacționează încrucișat cu componenta proteică a celulelor beta pancreatice, cu care au o omologie structurală. Beta-lactoglobulina din laptele de vacă determină un proces imun prin agresivitatea celulelor insulino-secretante, ca și beta-caseina recent descoperită a fi implicată. Ingestia de alimente care conțin nitrozamine, substanțe chimice găsite în alimente afumate și în unele rețele de aprovizionare cu apă are toxicitate directă asupra celulelor beta-pancreatice, îndeosebi pe modelele animale. Nu a fost găsită nicio legătură sigură cu DZ tip 1 la om.

#### **Fiziopatologia**

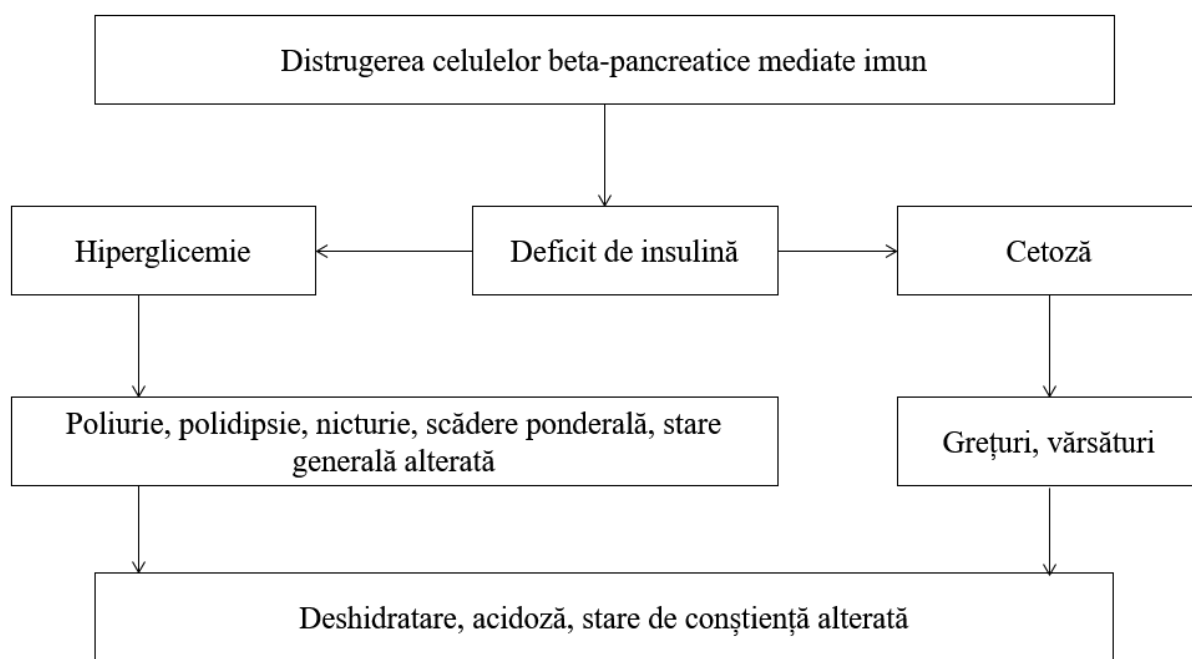
Principala verigă fiziopatologică este activitatea insulinică inadecvată, care determină tulburări metabolice complexe caracterizate prin imposibilitatea utilizării periferice normale a glucozei. Insulina îndeplinește un rol esențial în stocarea și preluarea rezervei energetice celulare. Secreția sa ca răspuns la aportul de alimente este modulată în mod deosebit prin interacțiunea unor mecanisme neuronale, hormonale și legate de substrat pentru a permite eliminarea controlată a alimentelor ingerate ca energie pentru utilizare imediată sau viitoare. Nivelurile de insulină trebuie să fie scăzute pentru a mobiliza energia stocată în timpul postului alimentar. Astfel, în metabolismul normal există modificări persistente între starea anabolică postprandială cu valori de insulină înaltă și starea catabolică cu valori de insulină joasă, care afectează ficatul, mușchii și țesutul adipos. Diabetul zaharat tip 1 este o stare catabolică cu valori joase de insulină, cu evoluție progresivă, în care hrănirea nu inversează, ci mai degrabă intensifică aceste procese catabolice. Odată cu insulinopenia moderată, utilizarea glucozei de către mușchi și grăsimi scade și apare hiperglicemia postprandială. La niveluri de insulină chiar mai scăzute, ficatul produce glucoză excesivă prin glicogenoliză și gluconeogeneză și începe hiperglicemia în perioade de post alimentar.

Hiperglicemia produce o diureză osmotică (glicozurie) la depășirea pragului renal (180 g/dL; 10 mmol/L).

Pierderea rezultată de calorii și electroliți, precum și deshidratarea agravată produce un stres fiziologic cu hipersecreția hormonilor de stres (epinefrină, cortizol, hormon de creștere și glucagon). Acești hormoni, la rândul lor, contribuie la decompensarea metabolică prin afectarea suplimentară a secreției de insulină (acțiunea epinefrinei), prin antagonizarea acțiunii sale (epinefrina, cortizolul, hormonul de creștere) și prin promovarea glicogenolizei, gluconeogenezei, lipolizei și ketogenezei (glucagonul, epinefrina, hormonul de creștere și cortizolul) în timp ce scade utilizarea glucozei și clearance-ul

glucozei (epinefrina, hormonul de creștere, cortizolul). Combinația deficienței de insulină și valorile plasmatiche crescute ale hormonilor contraregulatori sunt, de asemenea, responsabile pentru lipoliza accelerată și sinteza lipidică deteriorată, cu concentrații plasmatiche crescute de lipide totale, colesterol, trigliceride și acizi grași liberi.

Toate acestea stau la baza manifestărilor clinice definitorii pentru diabetul zaharat tip 1: hiperglicemia, glicozuria, cetoza, cetonemia, cetonuria, acidoza metabolică, deshidratarea.



**Figura 1.** – Implicațiile fiziopatologice în diabetul zaharat.

*Hiperglicemia* (glicemie > 200 mg/dl sau 11 mmol/l) apare în urma deficitului insulinic care antrenează o scădere a pătrunderii glucozei în țesuturi, scade sinteza glicogenului hepatic, crește gluconeogeneza din aminoacizi.

*Glicozuria* apare în momentul depășirii pragului renal pentru glucoză (glicemie > 180 mg/dl). Rinichii nu pot reabsorbi încărcătura de glucoză în exces și determină glicozurie, diureză osmotică, sete și deshidratare.

*Cetonemia* rezultă din degradarea crescută a grăsimilor și acizilor grași.

În organism scade producerea de energie tisulară, ceea ce intensifică folosirea acizilor grași în metabolismul energetic tisular, din care derivă acetylCoA, care sunt convertiți în cetone, depășind posibilitățile țesuturilor de a utiliza cetonele ca sursă de energie. Dezechilibrul producere-metabolizare în

metabolismul corpurilor cetonici explică creșterea acestora în sânge (cetonemie) și eliminarea crescută în urină (cetonurie).

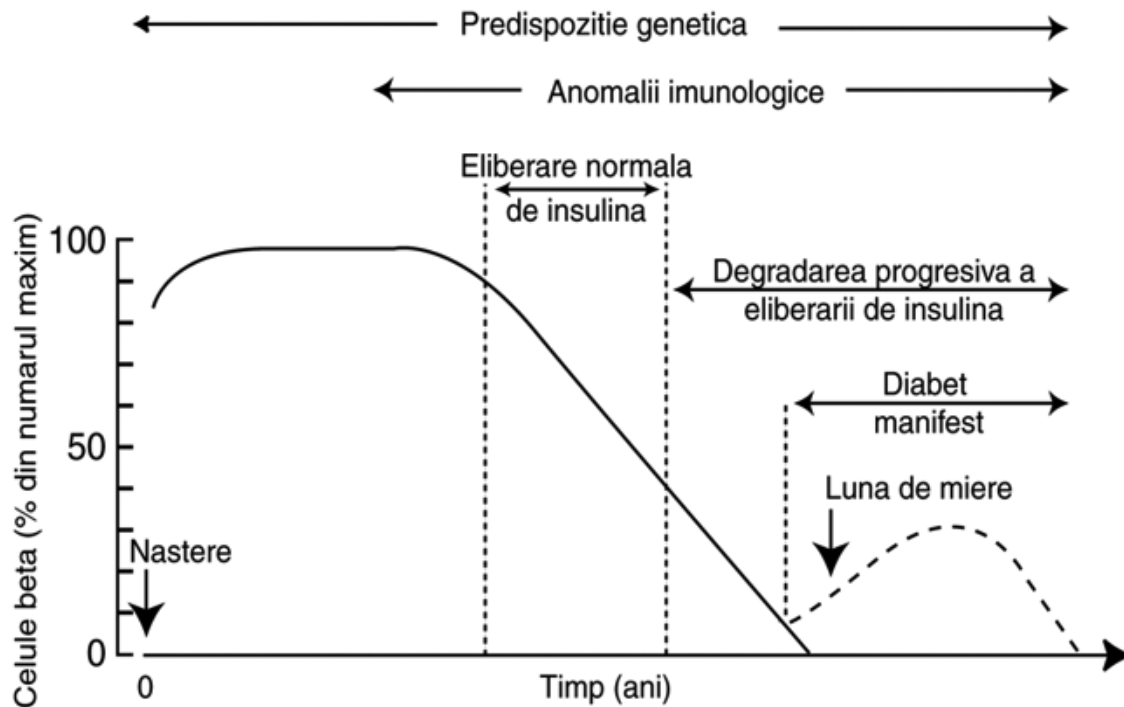
*Acidoza metabolică* apare prin exces de cetoacizi și scăderea tamponului bicarbonat (cetonemia determină scăderea tamponului bicarbonat din sânge). Acidoza metabolică inițial este compensată prin scăderea PaCO<sub>2</sub> – polipnee acidotică, iar când posibilitățile de compensare sunt depășite se instalează acidoza metabolică decompensată.

*Deshidratarea* apare prin pierderi crescute de apă și electroliți (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>). Se instalează un tip particular de deshidratare, și anume deshidratare hipertona cu hiponatremie, cu hiperosmolaritate indusă de hiperglicemie.

*Modificări metabolice concomitente* – degradarea crescută a grăsimilor și a proteinelor duce la producția de cetone și pierdere în greutate; are loc scăderea formării trigliceridelor

și creșterea mobilizării acizilor grași liberi la nivelul țesutului adipos periferic; scade sinteza de proteine, crește utilizarea aminoacizilor pentru gluconeogeneză la nivelul ficatului.

Tulburările metabolismului proteic explică perturbarea creșterii somatice și cașexia întâlnite în forma decompensată a DZ la copii.



**Figura 3.** Istoria naturală a diabetului zaharat tip 1.

Burus, în 1980, cunoscând istoria naturală a diabetului, a propus, din considerente clinice, următoarea stadializare:

- Stadiul de prediabet ce cuprinde fazele I, II, III și IV.
- Stadiul de diabet asimptomatic, care s-ar suprapune fazei a IV-a în care, datorită reducerii secreției de insulină, în situații particulare, pot apărea hiperglicemii, dar fără corespondență clinică.

#### **Stadiul de prediabet**

În acest stadiu nu există niciun semn de boală. Poate evolua pe o perioadă variabilă de timp, de la caz la caz. Studiile recente au demonstrat declanșarea procesului autoimun (prin prezența unor markeri imunologici în sângele de cordon ombilical) încă din perioada prenatală, în cazul în care diabetul zaharat debutează la vârsta de sugar sau copil mic.

În stadiul de prediabet, au fost descrise 4 faze:

**Faza I** – de predispoziție genetică, în care pot fi demonstrați:

- markeri genetici de risc: - HLA DR1 DR4, DR3/DR4, cu o rată de 95% la pacienții ce vor dezvolta DZ tip 1;
- markeri genetici de „protecție” HLA DR2, HLA DQB1 \* 0602, ce par să aibă dominantă asupra genelor de risc;

**Faza II** corespunde intervenției unor factori de mediu declanșatori ai procesului autoimun (faza III);

**Faza III** este cea a declanșării și evoluției procesului autoimun, ce duce la distrucția progresivă a celulelor  $\beta$  insulare, dar cu o glicemie și insulinemie normale;

**Faza IV** se caracterizează prin reducerea funcției celulelor pancreatice, demonstrată prin alterarea secreției ciclice a insulinei (dispare faza secretorie precoce).

#### **Stadiul de diabet clinic manifest**

În acest stadiu, distrucția celulelor  $\beta$  pancreatice este mai mare de 80%. Apare ca urmare a acestei distrucții un deficit insulenic ce antrenează simptomatologia clinico-biologică a DZ.

Stadiul de diabet clinic manifest evoluează și el în mai multe etape (perioade):

- ✓ Perioada de debut
- ✓ Perioada de remisiune
- Faza stabilă
- Faza labilă
- ✓ Perioada de stare sau postremisiune.

**Clasificarea și criteriile actuale de diagnostic**

Diabetul zaharat nu este o entitate unică, ci mai degrabă un grup eterogen de afecțiuni în care există modele genetice distincte, precum și alte mecanisme etiologice și fiziopatologice care duc la afectarea toleranței la glucoză printr-o producție

sau acțiune deficitară de insulină. Asociația Americană pentru Diabet a propus un sistem de clasificare a diabetului care include 4 categorii: diabet tip 1, diabet tip 2, alte tipuri specifice și diabet gestațional. O listă extinsă de etiologii pentru diabet este prezentată în tabelul 1.

<b>Tabelul 1.</b> Clasificarea etiologică a tulburărilor glicemice	
Tipul 1 (distrucția celulelor beta, care de obicei determină deficiența absolută de insulină)	Autoimun
	Idiomatic
Tipul 2 (poate varia între preponderent rezistență la insulină cu deficit relativ de insulină și predominant defect secretoriu cu sau fără rezistență la insulină)	
Alte tipuri specifice	defect monogenic al funcției celulelor Beta MODY (tip 1-4) sindromul Wolfram Diabet neonatal alt tip MODY
	diabet mitocondrial
	defect genetic al acțiunii insulinei rezistența la insulină tip A leprehaunism sindromul Rabson-Mendenhall diabetul lipoatrophic alte forme
	afectarea exocrină a pancreasului pancreatopatia fibrocalculoasă pancreatita trauma/pancreatectomia neoplazie fibroza chistică hemocromatoza altă formă
	endocrinopatii acromegalie sindrom Cushing glucagonom feocromocitom hipertiroidism somatostatinom alt tip

Alte tipuri specifice	chimic sau medicamentos indus (glucocorticosteroizi, acid nicotinic, hormoni tiroidieni, diazoxid, altele)
	infecții (rubeola congenitală, citomegalovirus, altele)
	forme rare de diabet imun-mediat sindromul insulenic autoimun anticorpi pentru receptorii anti-insulină altele
	alte sindroame genetice asociate cu diabet Sindromul Down Sindromul Klinefelter Sindromul Turner Ataxia Friedreich Coreea Huntington Sindromul Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotonică Porfirie Sindromul Prader Willi altele
Diabet gestațional	

### Aspecte clinice

Momentul revelator al bolii poate fi coma acidocetozică inițială – precipitată de o boală infecțioasă sau de un traumatism grav. Depistarea unei glicozurii sau hiperglicemii în cursul unor examene de rutină este rară.

Tipic, DZ tip 1 debutează brusc prin poliurie și polidipsie. După una, două săptămâni se remarcă o scădere ponderală marcată, urmată de inapetență, iritabilitate, crampe în membrele inferioare, care apar din cauza pierderilor hidroelectrolitice mari, catabolismului proteic, lipolizei și cetonemiei. Jumătate dintre copiii diabetici sunt descoperiți în această perioadă, iar intervalul scurs între primele simptome și diagnostic este în medie de 20 de zile.

Dacă diagnosticul întârzie, simptomatologia devine din ce în ce mai polimorfă și, paradoxal, mai puțin sugestivă pentru debutul diabetului; apar grețuri, vărsături, dureri abdominale (care mimează abdomenul acut), astenie severă, respirație acidotică cu miros de acetonă, semne de deshidratare, obnubilare și, în final, comă. Simptomele cele mai ușor de remarcat sunt cele secundare hiperglicemiei, glicozuriei și cetoacidozei.

*Semne clinice caracteristice:*

- sete și poliurie, care inițial sunt puțin manifeste, accentuate progresiv;
- scădere ponderală progresivă;
- scăderea capacității de efort;
- foame exagerată sau inapetență;
- manifestări secundare cutanate (prurit, dermite secundare, piodermită).

*Hiperglicemia* izolată nu determină simptome evidente, deși unii copii acuză indispoziție/neliniște generală, cefalee, slăbiciune. Principalele simptome ale hiperglicemiei sunt secundare diurezei osmotice și glicozuriei.

*Glicozuria* se traduce prin micțiuni frecvente, poliurie cu nicturie și uneori enurezis la un copil anterior continent.

*Polidipsia* – copilul are sete intensă care poate fi insașiabilă, secundară diurezei osmotice, cu deshidratare secundară.

*Scăderea în greutate* poate fi dramatică, în ciuda apetitului păstrat. Falimentul creșterii și slăbirea pot fi primele simptome notate la un sugar sau copil mic și preced hiperglicemia francă.

*Indispoziția nespecifică* poate apărea înaintea simptomelor de hiperglicemie sau ca simptom separat de hiperglicemie.



*Simptome de cetoacidoză* – deshidratare severă, halenă acetonemică, respirație acidotică (Küssmaul), care simulează detresa respiratorie, dureri abdominale, vărsături, obnubilare și comă.

Alte simptome nespecifice: hiperglicemia alterează imunitatea și face copilul mai susceptibil la infecții recurente care afectează tractul urinar, pielea, căile respiratorii. Mai pot apărea candidoze în ariile de flexie și inghinal.

Se cunosc 3 tipuri de debut:

1. Brusc, acut, rapid.
2. Intermediar.
3. Lent, prelungit.

Debutul este cu atât mai *brusc* și mai zgomotos, cu cât vârsta copilului este mai mică, astfel încât în 1-2 zile tabloul comei diabetice inaugurală este complet. Apare la copilul mic în 4% dintre cazuri. Simptomele se instalează rapid, în 2-3 zile. Semne caracteristice sunt: coma/precoma, setea, durerile abdominale (50% dintre cazuri) – exicoză rapid instalată în lipsa vărsăturilor și diareii.

*Debutul intermediar* (aproximativ 14 zile) este mai frecvent la copii de vârstă școlară (80-90% dintre cazuri). Instalarea simptomelor se face în 2-4 până la 6-8 săptămâni, cu următoarele semne sugestive: poliurie, polidipsie, polifagie, scădere în greutate, astenie, pierderea capacității de concentrare, vărsături, dureri abdominale.

*Debut lent (prelungit)* – întâlnit rar (6% dintre cazuri), la copii mari și adolescenți. Evoluția semnelor se derulează în luni sau chiar în 1-2 ani. Semne caracteristice: sete, poliurie progresivă, slăbire accentuată progresiv (5-10 kg), scăderea capacității de efort, foame sau inapetență, prurit, dermite secundare sau piodermită.

Intervalul scurs între declanșarea bolii și diagnosticarea ei este greu de precizat, de aceea, la copil, orice viroză, boală infecțioasă trenantă, însoțită de astenie fizică și psihică marcată de sete și poliurie, impune investigații ce pot diagnostica DZ în perioada de debut precoce.

#### Perioada de debut

Apar manifestările clinice discutate anterior. Tratamentul insulinic trebuie început imediat. Necesarul insulinic este relativ mare, cu atât mai mare cu cât diagnosticul s-a pus mai târziu:

- 0,5 - 1 ui/kg/zi – în cazul diagnosticului precoce;
- 1 - 1,5 ui/kg/zi – în caz de deshidratare fără cetoză;
- 1,5 - 2 ui/kg/zi – în caz de deshidratare cu cetoză.

#### Perioada de remisiune

Perioada de remisiune sau „luna de miere”, în care necesarul insulinic scade progresiv la 90% din pacienți, ca urmare a unei secreții reziduale pancreatice de insulină, dovedită prin prezența peptidului C, dar și a creșterii sensibilității

țesuturilor la insulină. În această perioadă, pot fi diferențiate două faze: faza stabilă și faza labilă.

*Faza stabilă* are următoarele caracteristici:

- semnele clinice sunt absente;
- necesarul insulinic < 0,5 ui/kg/zi;
- glicozurii negative (foarte rar pozitive);
- HbA1C < 7,4 %;
- durata mai lungă de 4 săptămâni.

*Faza labilă* a remisiunii se caracterizează prin creșterea progresivă a necesarului insulinic (0,5 - 0,8 ui/kg/zi), ca urmare a reducerii secreției insulinei endogene. Durata acestei faze are mari variații individuale.

#### Perioada de stare sau postremisiune

Necesarul insulinic continuă să crească până la 1 ui/kg/zi și chiar mai mult în perioada de pubertate. Cauzele creșterii progresive a necesarului insulinic sunt legate de procesul de creștere și dezvoltare a pacientului. Pe lângă acest aspect, un rol important îl au hormonii antagoniști ai insulinei (glucagon, cortizol, hormonul de creștere, hormonii sexuali, tiroxina), precum și numărul și sensibilitatea receptorilor insuliniци de la nivelul membranelor celulare.

Ca urmare a interacțiunii factorilor enunțați anterior, în momentele de creștere accelerată în înălțime și de maturare sexuală, crește nu numai necesarul insulinic, dar și dificultatea obținerii unui echilibru glicemic bun.

După severitatea tabloului clinic-biologic, la diagnostic copilul se încadrează într-una dintre următoarele categorii:

A. *hiperglicemie și glicozurie* – stadiul cel mai ușor, în care pe primul plan este poliuria (cu treziri nocturne repetate), polidipsia, polifagia, scăderea ponderală, astenia marcată.

B. *hiperglicemie cu glicozurie și cetoză* – în acest stadiu predomină manifestările de cetoză: dureri abdominale, anorexie, vărsături, cetonurie.

C. *hiperglicemie, glicozurie cu cetoză și acidoză* – predomină semnele de cetoză și acidoză metabolică: hiperpnee, fatigabilitate.

D. *hiperglicemie, glicozurie, cetoză cu acidoză și comă/precomă* – stadiul cel mai sever, dominat de modificări ale stării de conștiență. Diagnosticul se poate evoca pornind și de la elucidarea unei respirații de tip Küssmaul, unei stări comatoase cu deshidratare și halenă acetonemică și de la manifestări neurologice tip edem cerebral acut.

#### **Diagnostic**

*Investigații obligatorii:*

- glicemia bazală – peste 126 mg% (7 mmoli/l) – se poate face profilul glicemic;
- glicozuria;
- cetonuria;

– în caz de suspiciune – testul de toleranță la glucoză orală.

*Investigații pentru diagnosticul complicațiilor și monitorizarea tratamentului:*

- insulinemia (metoda radioimună):
- bazală este de 10 mU/ml (sugar  $4,5 \pm 2$  mU/ml);
- postprandială este 80-100 mU/ml (sugar  $11,5 \pm 5$  mU/ml).
- peptidul C (normal 0,6 mmol/l); evaluează secreția endogenă reziduală de insulină;
- markeri imuni – anticorpi anticelulă beta pancreatică, anticorpi antiinsulari. La diagnostic sunt prezenți: anticorpi

anticitoplasmatici (ICA) în 60-80% dintre cazuri, anticorpi antiinsulari (IAA) în 40-50% dintre cazuri, anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic (anti GAD) în 80% dintre cazuri;

- tipul HLA;
- leucocitoza – în infecții, stres metabolic;
- lipide: trigliceride crescute, acizi grași liberi, colesterol crescut, LDL crescut;
- ionograma, pH – indicate în caz de cetonurie pozitivă, comă/precomă;
- funcția tiroidiană –  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH, anticorpi antitiroidieni.

**Tabelul 2.** Criterii de diagnostic al DZ.

<p>Simptome de DZ + evaluare ocazională a glicemiei <math>\geq 11,1</math> mmol/l (200 mg/dl)*</p> <p>*Ocazional este definit ca glicemia din orice moment al zilei, indiferent de priza alimentară.</p> <p>SAU</p> <p>Glicemia a jeun <math>&gt; 7</math> mmol/l (<math>&gt; 126</math> mg/dl) Notă! <math>\geq 6,3</math> mmol/l pentru sânge venos și capilar</p> <p>SAU</p> <p>TTOG la 2 h <math>\geq 11,1</math> mmol/l (<math>\geq 200</math> mg/dl)*</p> <p>*TTOG conform recomandărilor OMS, cu 1,75 g/kg glucoză, max.75 g</p> <p>Hemoglobina glicozilată <math>\geq 6,5</math> și simptome de hiperglicemie.</p>
--

#### Metode de monitorizare a glicemiei

- *Preprandial și înainte de culcare.* Se verifică glicemia la ora 2 dimineața timp de 1 săptămână după schimbarea dozei bazale de insulină pentru a identifica o eventuală hipoglicemie.
- *Glicemia la 2 ore postprandial* pentru a ajusta raportul insulină cu acțiune rapidă: carbohidrați.
- Pentru a administra doza optimă de insulină bazală se va determina glicemia atât pe timpul nopții, cât și ziua.
- Zile de rău (boli): Monitorizarea frecventă a glicemiei și a corpilor cetonici, pentru a identifica hipo- sau hiperglicemia. În general este necesară creșterea insulinei, dar poate scădea pe durata acestei stări. Aport per os insuficient = risc crescut de hipoglicemie.
- *Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei* constau dintr-un senzor subcutanat de glucoză care măsoară continuu nivelurile interstițiale de glucoză în fluid și un receptor pentru a colecta și afișa datele glucozei. Aceste sisteme reduc, dar nu elimină necesitatea verificării glicemiei, deoarece calibrările cu citire de glucoză capilară sunt necesare cel puțin la fiecare 12 ore.

#### Hemoglobina glicozilată (HbA1c)

HbA1c – analiză efectuată cu scopul de a evalua severitatea și durata dezechilibrului metabolic. Există o strânsă corelație între media glicemiei pe o perioadă de 8-10 săptămâni și proporția de hemoglobină glicozilată. Măsurarea HbA1c este

metoda cea mai bună pentru controlul diabetului pe termen mediu și lung și trebuie făcută la fiecare trei luni.

#### Testul de toleranță orală la glucoză (TTOG)

TTOG constă din administrarea pe cale orală, în decurs de 5 minute, a 1,75 g glucoză pulvis/kg corp până la maxim 75 g glucoză pulvis, dizolvată în 250 ml apă. TTOG nu va fi utilizat ca criteriu diagnostic de rutină al DZ, ci doar în cazurile în care glicemia à jeun și cea determinată ocazional nu tranșează diagnosticul.

#### **Diagnostic diferențial**

Diagnosticul diferențial al diabetului zaharat tip 1 se efectuează în principal cu:

- diabet insipid;
- hipertiroidism;
- feocromocitom;
- glicozuria renală;
- intoxicații cu salicilați.
- Alte boli:
  - diabet zaharat tip 2
  - polidipsia psihogenică;
  - diabetul insipid nefrogenic sau hipofizar;
  - insuficiența renală faza poliurică;
  - hiperglicemii tranzitorii – asociate altor boli sau stresului;
  - terapia steroidiană;

- sindrom Münchausen.

**Tablelul 3.** Manifestările-cheie ale diferitor forme de diabet zaharat la pacienții pediatrici.

	<i>Diabet zaharat tip 1</i>	<i>Diabet zaharat tip 2</i>	<i>Diabetul monogenic (MODY)</i>	<i>Diabetul neonatal</i>
<i>Vârsta la debut</i>	6 luni – 18 ani	Pubertar; rareori până la vârsta de 10 ani	Mai tânăr de 25 ani	Vârsta mai mică de 6 luni
<i>Cauze și factori genetici</i>	Autoimun; predispoziție genetică (HLA și alte gene)	Obezitate; predispoziție genetică și etnică	Autozomal dominant; HNF1A, HNF4A, GCK, HNF1B (rar)	KCNJ11, ABCC8, INS, și alte gene
<i>Manifestări clinice</i>	Subnutrit sau pierdere ponderală la debut; afectare autoimună tiroidiană; maladia celiacă	Obezitate; acantozis nigricans; sindromul ovarelor polichistice; hipertensiune; hiperlipidemie; afectarea grasă a ficatului; istoric familial	Subnutrit sau pierdere ponderală la debut; mutațiile GCK sunt asimptomatice	Stagnarea creșterii
<i>Cetoacidoza diabetică în debut</i>	Da; aproximativ 25%	Da; 5-20%	Nu	Da
<i>Tratament</i>	Insulina	Modificarea stilului de viață (alimentar, activitatea fizică), metformina, insulina.	Sulfonilureice; tratament pentru mutațiile GCK nu există.	Sulfonilureice pentru mutațiile KCJN11 și ABCC8; insulinoterapie pentru celelalte mutații.

### Principii de tratament

Obiectivele tratamentului sunt:

✓ *Imediate* – copilul să aibă o viață cât mai normală și să evite complicațiile acute precum hipoglicemia sau hiperglicemia;

✓ *La distanță* – să se asigure creșterea și dezvoltarea normală, o integrare psihosocială și profesională și profilaxia complicațiilor cronice.

Mijloacele tratamentului sunt:

a) Trepiedul terapeutic:

1. insulinoterapia;
2. alimentația (dieta);
3. exercițiul fizic.

b) La acestea se adaugă:

1. educația medicală;
2. autocontrolul glicemiei și urinar.

#### Insulinoterapia

Insulina este întotdeauna necesară pentru a trata DZ tip

1. Absența tratamentului cu insulină este fatală. Dozele de

insulină se vor ajusta după nevoile individuale ale copilului. Necesarul insulinic este de aproximativ 1 UI/kg/zi, din care necesar bazal 0,35 UI/kg/zi și necesar prandial 0,65 UI/kg/zi.

Dozele variază după stadiul de evoluție al diabetului:

- perioada de debut – necesar 0,5-1,5 UI/kg/zi;
- perioada de remisiune („luna de miere“) – necesarul scade până la 0,5 UI/kg/zi;
- perioada de stare – la copilul mic și școlar (prepubertate) necesarul de insulină este de 1 UI/kg/zi, la pubertate necesarul crește de la 1 UI/kg/zi și ajunge la 1,5 UI/kg/zi, rar la 2 UI/kg/zi; după pubertate necesarul scade și este de 0,8-1UI/kg/zi.

Doze mai mari de insulină cu acțiune rapidă sunt necesare în timpul situațiilor de stres, cum ar fi afecțiunile acute, accidente, operațiile. Insulina este administrată în 2-4 injecții zilnic. Metoda tradițională era de 2 injecții pe zi, cu o combinație de insulină rapidă și insulină intermediară. Recent regimul bolus bazal terapie cu insulină rapidă înaintea meselor

principale și o insulină intermediară înainte de culcare a devenit o schemă foarte folosită.

#### Pompele de insulină

Pompa de insulină (perfuzie continuă de insulină subcutanată) este utilizată din ce în ce mai mult în tratamentul DZ la copii. Asociația Americană pentru Diabet (ADA), Societatea Europeană pentru Endocrinologie Pediatrică și alții recomandă de comun acord ca terapia cu pompă de insulină să fie luată în considerare pentru pacienții cu una sau mai multe dintre următoarele caracteristici:

- Hipoglicemie severă recurentă;
- Fluctuații largi ale nivelului glicemiei (indiferent de HbA1c);
- Controlul suboptimal al diabetului (HbA1c depășește intervalul-țintă pentru vârstă);
- Complicații microvasculare și/sau factori de risc pentru complicații macrovasculare;
- Control metabolic bun, dar regim de insulină care compromite stilul de viață.

#### Regimul alimentar (dieta)

Dieta este o componentă esențială a îngrijirii pacientului diabetic și trebuie să asigure un aport adecvat de calorii și principii nutritive, pentru o creștere și dezvoltare optimă. Aportul caloric zilnic trebuie asigurat după recomandările universale, astfel: glucide 50-55% (predominant complexe), lipide sub 30% (un raport egal cu 1 între grăsimile mono- și polinesaturate de origine vegetală și grăsimile saturate de origine animală), proteine 15-20%. Se recomandă excluderea pe cât posibil a glucidelor simple (glucoza și sucroza) și folosirea acestora doar în caz de boală, excluderea exercițiului fizic excesiv și în tratamentul hipoglicemiilor. Se recomandă glucidele complexe și amidonul bogat în fibre.

Necesarul caloric (energetic) la copil este de 1.000 calorii plus 100 de calorii pentru fiecare an de vârstă: **NE (cal/zi) = 1000 + (V x 100)**, cu adaptări individuale.

Numărul de mese recomandat: trei mese principale (mic dejun, prânz, cină) și trei gustări (ora 10, 16 și 22, înainte de culcare), iar repartitia procentuală generală a aportului caloric și glucidic pe mese (similar pentru lipide și proteine): mic dejun 20%, prânz 30%, cina 20%, iar cele trei gustări câte 10% pentru fiecare (ora 10, 16, 22). Planul meselor trebuie adaptat la obiceiurile familiale, la programul școlar, iar terapia cu insulină trebuie ajustată.

Scopul dietei la copii este de a echilibra ingestia alimentelor cu doza de insulină și activitatea fizică (efortul fizic) și de a obține o glicemie pe cât posibil în limitele de referință, eliminând extremele ca hipoglicemia și hiperglicemia.

Alimentația trebuie revizuită periodic, cel puțin o dată pe an, pentru a armoniza creșterea pacientului și modificările

stilului de viață. Verificări mai frecvente pot fi necesare la copiii mai mici sau la cei la care diabetul este dificil de echilibrat.

#### Activitatea fizică

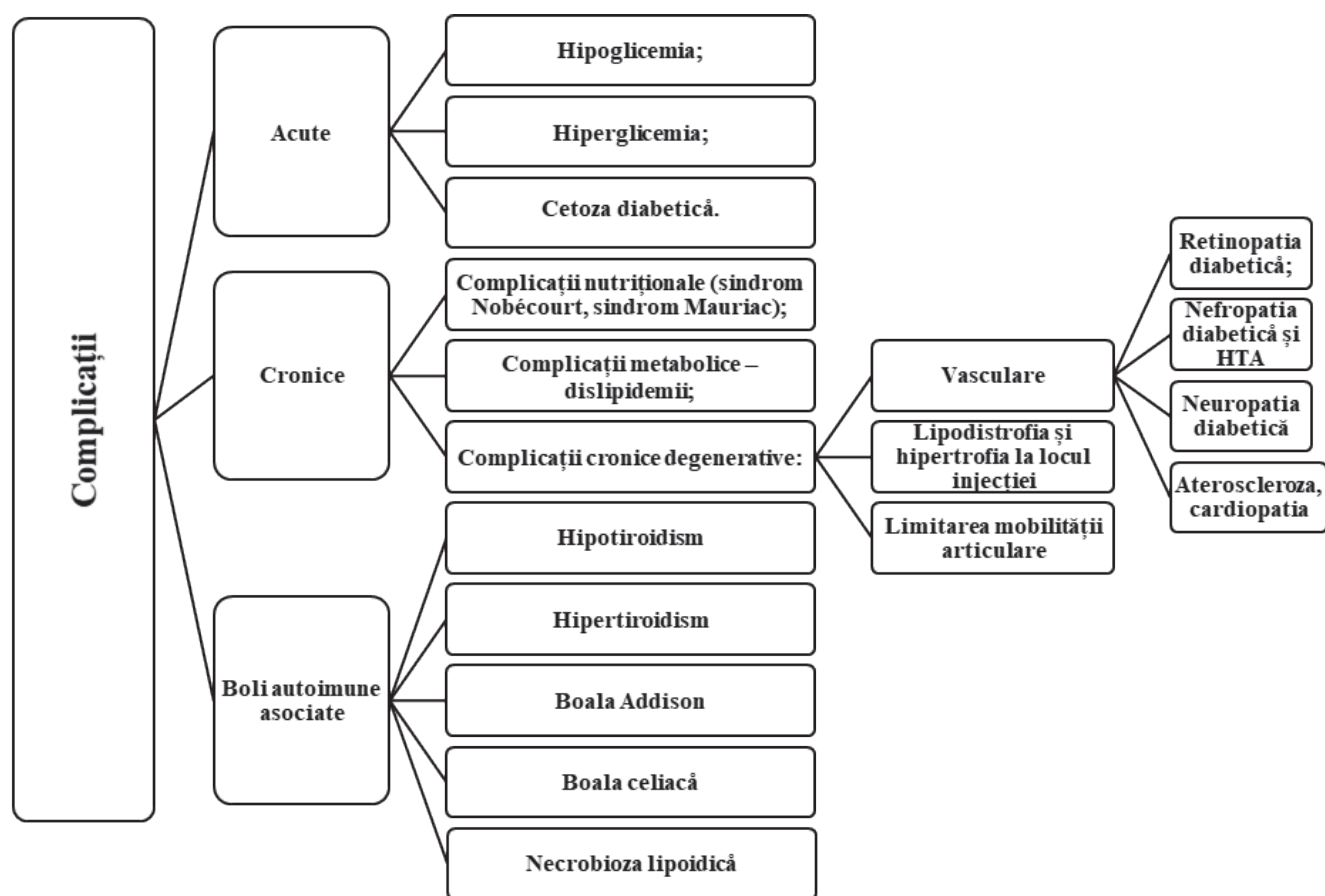
Exercițiul fizic are efecte benefice pentru copilul cu DZ tip 1. Nu este necesară nicio restricție de activitate fizică în diabet. Activitatea fizică este o indicație majoră pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacientul diabetic, cu anumite precauții. Copilul cu diabet nu trebuie scutit de orele de educație fizică la școală. Dacă este dezechilibrat, copilul va fi scutit de sport până la obținerea echilibrului glicemic.

#### *Recomandările practice* prevăd:

- autocontrolul glicemic înainte, în timpul și după exercițiul fizic; este necesar un bun control metabolic, să nu fie cu hiperglicemie (mai mare de 300 mg/dl), nici cetoză;
- să aibă întotdeauna zahăr asupra sa;
- creșterea progresivă a intensității și duratei efortului fizic;
- în primele trei ore care preced efortul, mănâncă glucide cu absorbție lentă, pentru saturarea rezervelor musculare și hepatice de glicogen;
- ingestia de glucide înainte, în cursul și după exercițiul fizic, în caz de efort neprevăzut;
- în caz de efort prelungit va bea băuturi dulci (apă cu glucoză 6-8%) sau va mânca dulciuri (prăjituri, ciocolată) înainte de efort, în timpul efortului la fiecare 30-45 de minute și după efort; o recomandare generală este de a consuma 15 g de glucide la fiecare 40 de minute de sport;
- controlul glicemiei înaintea culcării care urmează după un exercițiu fizic este important pentru a evita hipoglicemia nocturnă;
- reducerea dozei de insulină care acționează în cursul efortului sau imediat după acesta;
- evitarea injectării insulinei într-o zonă supusă efortului fizic.

#### **Complicațiile**

Complicațiile pe termen lung ale diabetului zaharat includ complicații microvasculare, cum ar fi retinopatia și nefropatia; complicații macrovasculare, incluzând boala coronariană, boala cerebrovasculară și boala vasculară periferică; neuropatii periferice și autonome; și osteopatie diabetică, care se manifestă ca risc crescut de osteoporoză și fractură. Sindromul mobilității articulare limitate este frecvent asociat cu dezvoltarea timpurie a complicațiilor microvasculare diabetice, cum ar fi retinopatia și nefropatia, care pot apărea înainte de vârsta de 18 ani. În ultimele 1-2 decenii, prevalența mobilității articulare limitate a scăzut semnificativ, ceea ce este atribuit controlului metabolic îmbunătățit, la nivel global, al copiilor și adolescenților cu diabet zaharat tip 1.



**Figura 3.** Complicațiile diabetului zaharat la copii și adolescenți.

O complicație rară a diabetului zaharat este sindromul Mauriac. Acesta reprezintă o stare legată de subinsulinație cronică, care se caracterizează prin insuficiență de creștere și hepatomegalie din cauza acumulării excesive de glicogen în ficat. A devenit mult mai puțin frecventă de când sunt

disponibile insulinele cu acțiune prelungită. Caracteristicile clinice ale sindromului Mauriac includ facies de lună plină, abdomenul protuberant, hipotrofie musculară proximală și hepatomegalie cauzată de infiltrația de grăsimi și glicogen.

**Tabelul 4.** Recomandările de screening ale complicațiilor și comorbidităților în diabetul zaharat tip 1.

	<i>Testarea inițială</i>	<i>Frecvența</i>	<i>Test de diagnostic recomandat</i>
<i>Afectarea tiroidei</i>	La momentul stabilirii diagnosticului	Fiecare 1-2 ani sau mai frecvent în caz de prezență a simptomelor	TSH, anticorpi tiroidieni
<i>Boala celiacă</i>	La momentul stabilirii diagnosticului	În primii 2 ani de la debut și apoi repetat, la 5 ani sau mai rapid în caz de prezență a manifestărilor clinice	IgA și anticorpii transglutaminazici.
<i>Hipertensiune</i>	La momentul stabilirii diagnosticului	Fiecare vizită	Valorile tensiunii arteriale $\geq$ percentila 90 pentru vârstă, sex, înălțime la 3 măsurători ocazionale separate

<i>Dislipidemie</i>	La debutul DZ la copii cu vârsta $\geq 10$ ani	Dacă este abnormal – anual; fiecare 5 ani dacă valorile inițiale sunt normale	Valorile-țintă ale colesterolului LDL $< 100$ mg/dL
<i>Nefropatie</i>	La pubertate sau la cei cu vârsta $\geq 10$ ani, dacă durata DZ $\geq 5$ ani	Anual	Albuminuria; raportul dintre albumina urinară și creatinină
<i>Retinopatie</i>	Durata DZ tip 1 $\geq 3-5$ ani, la cei cu vârsta $\geq 10$ ani sau în perioada de pubertate	Anual	Examenul fundului de ochi
<i>Neuropatie</i>	La pubertate sau la cei cu vârsta $\geq 10$ ani, dacă durata DZ $\geq 5$ ani	Anual	Examinarea plantei

**Tablelul 5.** Recomandările de screening ale complicațiilor și comorbidităților în diabetul zaharat tip 2.

<i>Complicația</i>	<i>Testul screening</i>
Hipertensiune	Monitorizarea tensiunii arteriale
Afectarea grasă a ficatului	Aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza; la necesitate – ultrasonografia ficatului
Sindromul ovarelor polichistice	Istoricul menstruației, evaluarea excesului de androgeni prin măsurarea testosteronului liber/total, dehidroepiandrosteron sulfat
Microalbuminuria	Concentrația albuminei urinare, raportul dintre albumina urinară și creatinină
Dislipidemia	Lipidograma pe nemâncate (total, colesterol LDL și HDL, trigliceride)
Apneea de somn	Polisomnografia

*Fenomenul zori și fenomenul Somogyi*

Valorile de hiperglicemie din primele ore ale dimineții sunt explicate prin câteva mecanisme. Unul dintre ele este declinul ușor al valorilor de insulină. Se crede că *fenomenul zori* este cauzat în principal de secreția de hormoni de creștere peste noapte și creșterea clearance-ului insulinei. Este un proces fiziologic normal observat la majoritatea adolescenților fără diabet, care compensează cu mai multă insulină. Un copil cu diabet zaharat tip 1 nu poate compensa. *Fenomenul zori* este de obicei recurent și determină valori ușor crescute ale glucozei dimineața.

Rar, stările de hiperglicemie de dimineață sunt cauzate de *fenomenul Somogyi*, o revenire teoretică a hipoglicemiei de dimineață sau de dimineață devreme, ce se consideră a fi determinată de un răspuns contraregulator exagerat. Este puțin

probabil să fie o cauză comună, întrucât majoritatea copiilor rămân hipoglicemici (nu revin), odată ce noaptea scade nivelul glucozei. Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei pot fi utile pentru clarificarea nivelului ambiguu de hiperglicemii matinale.

**Evoluția**

Diabetul zaharat este o boală gravă, cronică. S-a estimat că durata medie de viață a persoanelor cu diabet zaharat este cu aproximativ 10 ani mai mică decât cea a populației nondiabetice, dar cu o îngrijire îmbunătățită, această cifră scade constant. Cu toate că, în cele din urmă, copiii diabetici ating o înălțime în limita normală a adulților, pubertatea poate fi întârziată, iar înălțimea finală la vârsta de adult poate fi mai mică decât potențialul genetic. Acest prognostic îmbunătățit este direct legat de menținerea controlului metabolic.

### Supravegherea

Succesul în managementul zilnic al copilului cu diabet poate fi măsurat prin competența dobândită de familie și ulterior de către copil în asumarea responsabilității pentru autoîngrijirea zilnică. Instrucțiunea lor inițială și continuă împreună cu experiența lor supravegheată poate duce la un sentiment de încredere în ajustarea dozei de insulină pentru abaterile dietetice, pentru activitatea fizică neobișnuită și pentru unele boli intercurrente.

Automonitorizarea glicemiei este o componentă esențială a gestionării diabetului. Monitorizarea eficientă include adesea și alți factori care influențează glicemia, cum ar fi doza de insulină, activitatea fizică, modificările dietetice, hipoglicemia și boala. O înregistrare a acestor articole poate fi valoroasă în interpretarea autocontrolului glicemiei, prescrierea ajustărilor corespunzătoare a dozelor de insulină și predarea familiei. Dacă există discrepanțe în automonitorizarea glicemiei și a altor măsuri de control glicemic (cum ar fi HbA1c), clinicianul ar trebui să încerce să clarifice situația într-o manieră care să nu submineze încrederea reciprocă.

## HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL

### Definiție:

*Hipotiroidismul congenital este una din cele mai frecvente patologii congenitale ale glandei tiroide la copii, la baza cărora se află insuficiența totală sau parțială de hormoni tiroidieni, ce determină întârzierea de dezvoltare a tuturor organelor și sistemelor.*

Hipotiroidismul rezultă aproape întotdeauna dintr-o producție deficitară de hormon tiroidian cauzată fie de un defect al glandei tiroide în sine (hipotiroidism primar), fie de o stimulare redusă a tirotropinei (TSH) (hipotiroidism central sau secundar).

Hipotiroidismul poate fi prezent de la naștere (congenital) sau poate fi dobândit, deși unele cazuri dobândite se datorează unor defecte congenitale în care debutul hipotiroidismului este întârziat.

Majoritatea cazurilor de hipotiroidism congenital sunt cauzate de formarea anormală a glandei tiroide (disgeneză tiroidiană), iar o minoritate se datorează erorilor innăscute de sinteză a hormonilor tiroidieni (dishormonogeneză) sau altor cauze mai rare. Majoritatea sugarilor cu hipotiroidism congenital sunt detectați prin programe de screening de nou-născuți în primele câteva săptămâni după naștere, înainte de apariția oricăror semne sau simptome evidente. În zonele geografice în care nu sunt implementate programe de screening, sugarii afectați grav, de obicei, manifestă caracteristici în primul semestru al vieții, dar la sugarii cu hipotiroidism mai ușor, manifestările clinice pot să nu fie evidente luni întregi.

### Epidemiologie

Incidența hipotiroidismului congenital variază de la 1:3000-1:4000 nou-născuți în Europa și America de Nord până la 1:6000-1:7000 nou-născuți în Japonia. La copiii de rasă negroidă, patologia se înregistrează mult mai rar (aproximativ 1:30000), iar la latino-americieni, dimpotrivă, mult mai frecvent (1:2000). La fete, afecțiunea este de 2-2,5 ori mai frecventă decât la băieți.

**Tabelul 6.** Clasificarea etiologică a hipotiroidismului congenital.

Hipotiroidism primar	Defect de dezvoltare a tiroidei (disgenezia: agenezia, hipoplazia, ectopia)
	Dishormonogeneza
	Rezistența la TSH
Hipotiroidism central (secundar)	Deficit izolat de TSH
	Deficit de sinteză a TRH
	Rezistență la TRH
	Deficiențe hipofizare hormonale multiple
Hipotiroidism periferic	Rezistență periferică la hormonii tiroidieni
	Dereglaarea de transport a hormonilor tiroidieni

Forme sindromale de hipotiroidism	Sindromul Pendred
	Sindromul Bamforth-Lazarus
	Sindromul Kocher-Debre-Semelaigne
	Displazia ectodermală, hipohidroza, hipotiroidism, dischinezie ciliară
	Coreea benignă, hipotiroidie
	Choreoatetoză
	Obezitate, colită
Hipotiroidie tranzitorie	

**Manifestările clinice**

S-a observat mult timp că manifestările clinice și cursul hipotiroidismului diferă semnificativ la pacienții de diferite vârste.

În copilărie, clinica hipotiroidismului depinde și de vârsta copilului, și de momentul inițierii terapiei de substituție.

Tabloul clinic tipic al hipotiroidismului congenital la nou-născuți și copiii din prima lună de viață este observat doar în 10-15% din cazuri, deși un diagnostic cert este extrem de important să fie confirmat precoce.

**Tablelul 7.** Scorul Apgar de diagnostic al hipotiroidismului congenital la nou-născuți.

<i>Semn clinic</i>	<i>Punctaj</i>
Hernie ombilicală	2
Edem al feței	2
Constipație	2
Sex feminin	1
Paliditate, hipotermia pielii	1
Macroglosie	1
Hipotonie musculară	1
Icter prelungit (mai mult de 3 săptămâni)	1
Descuamare și xeroza tegumentară	1
Fontanela posterioară deschisă	1
Termen de gestație mai mare de 40 săptămâni	1
Masa copilului la naștere > 3500 g	1
<i>Interpretare: La acumularea scorului de 5 puncte și mai mult, a se suspecta hipotiroidismul congenital.</i>	



**Forma asimptomatică la nou-născuți.** Marea majoritate dintre nou-născuții cu hipotiroidism congenital (mai mult de 95% din cazuri) prezintă puține manifestări clinice ale hipotiroidismului la naștere. Acest lucru se datorează faptului că o parte din tiroxina (T4) de origine maternă traversează placentă, astfel încât, chiar și la sugarii cu funcție diminuată sau abolită de sinteză a hormonilor tiroidieni, concentrațiile T4 ale cordonului ombilical sunt de aproximativ 25% - 50% din cele ale sugarii sănătoși. În ciuda acestor influențe atenuante, hipotiroidismul congenital poate avea manifestări clinice subtile *in utero*. Lungimea și greutatea copilului la naștere se situează de obicei în intervalul normal. Dar, în caz de prezență a mixedemului, percentila pentru masa la naștere este mai mare decât percentila pentru talie. Perimetrul cranian, de asemenea, poate fi crescut.

**Forma simptomatică la sugari** – copiii născuți în țări fără program de creening neonatal pentru hipotiroidie manifestă, de obicei, semne clinice din primele luni postnatale. Manifestările clinice pot include: letargie, plâns răgușit,

dificultăți de alimentație, necesitatea frecventă de a fi trezit, constipații, facies păstos și/sau mixedematos, macroglosie, hernie ombilicală, fontanelele largi, hipotonie, piele uscată, hipotermie și icter prelungit, preponderent din contul bilirubinei neconjugate. Sugarii cu dishormonogeneză tiroidiană pot avea gușă, în unele cazuri vizualizarea acesteia poate fi constatată prin examen ultrasonor prenatal, iar în alte cazuri apare mai târziu, pe parcursul primului an de viață. Nodulii subcutanați palpabili (osificări) pot fi prezenți la copiii cu hipotiroidism congenital, condiționați de starea de pseudohipoparatiroidism. La sugarii cu hipotiroidism de tip central, manifestările clinice sunt adesea asociate cu deficiențele altor hormoni hipofizari. Acestea includ hipoglicemia (cauzată de lipsa hormonului de creștere și adrenocorticotrop); micropenis (hormonul de creștere și/sau gonadotropinele); testicule necoborâte în scrot (gonadotropinele) și mai puțin frecvente pot fi manifestări clinice de diabet insipid (condiționat de lipsa vasopresinei).

**Tabelul 8.**  Semnele și simptomele hipotiroidismului.

<i>Ectodermale</i>	<i>Neuromusculare</i>	<i>Metabolice</i>
Creștere stagnată	Slăbiciune musculară	Mixedem
Facies specific: buze groase, macroglosie, rădăcina nasului aplatizată, edem periorbital	Hipotonie: constipație, circumferința abdominală mărită	Efuziuni serioase (pleural, pericardial, ascită)
Piele uscată, păr fragil	Pseudohipertrofie musculară	Plâns răgușit
Hipohidroză	Mialgie	Adaos ponderal
Carotenemie	Letargie fizică și mentală	Menstruație neregulată; pubertate precoce în cazuri severe
Vitiligo	Retard de dezvoltare	Artralгии
Circulatorii: bradicardie sinusală, extremități reci, intoleranță la frig, paliditate	Ataxie cerebelară	Valori sporite ale creatinfosfokinazei
	Scheletale: întârzierea vârstei osoase, dischinezia epifizeală	Anemie macrocitară Hipercolesterolemie Hiperprolactinemie

**Malformații congenitale asociate.** Hipotiroidismul congenital este asociat cu un risc crescut de malformații congenitale suplimentare cu implicarea sistemului cardiovascular, reno-urinar, gastrointestinal și scheletal.

### Diagnostic

**Screening neonatal.** Proba de sânge pentru testare este colectată pe hârtie de filtru la 1-2 zile după naștere în cazul copiilor născuți la termen. Unele programe de screening prevăd

repetarea testului peste 1-3 săptămâni după naștere. Sunt disponibile trei metode de examinare:

1. testarea inițială a tiroxinei în ser;
2. testarea inițială a TSH;
3. testarea simultană a T4 și TSH.

În majoritatea cazurilor, diagnosticul de hipotiroidism poate fi confirmat sau infirmat prin rezultatele testelor serice ale funcției tiroidiene. Rezultatele obținute stau la baza inițierii tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni.

Dacă diagnosticul de hipotiroidie este confirmat, cu scopul de a preciza cauza, pot fi efectuate și alte studii de laborator și imagistice. Acestea includ evaluarea tireoglobulinei serice și autoanticorpilor tiroidieni, excreția urinară de iod, ultrasonografia și scintigrafia glandei tiroidiene.

#### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al hipotiroidismului congenital se efectuează cu alte endocrinopatii: statură joasă și nanism, encefalopatii, sindromul Down, condrodistrofie, rahitism, maladia Hirschprung.

**Tabelul 9.** Diagnosticul diferențial al hipotiroidismului congenital la copii sugari.

	Hipotiroidism congenital	Maladia Down	Rahitism	Icter	Anemie	Condrodistrofie
<i>Manifestări clinice</i>						
Hernie ombilicală	±	±	±	-	-	-
Retard psiho-motor	+	±	±	-	-	-
Voce slabă	+	±	-	-	-	-
Edem al tegumentelor, mucoaselor	+	-	-	-	-	-
Erupție dentară tardivă	+	±	±	-	±	-
Zgomote cardiace atenuate	±	±	±	-	±	-
Macroglosie	+	+	-	-	-	-
Hipotonie musculară	+	-	-	-	-	-
<i>Rezultate de laborator și instrumentale</i>						
Nivelul TSH crescut sau în limite normale, nivelul formei libere a T4 scăzut	+	-	-	-	-	-
Hipercolesterinemie	+	-	-	-	-	-
Vârsta întârziată de apariție a nucleelor de osificare	+	-	-	-	-	-
ECG: bradicardie	+	-	-	-	-	-
Cariotipare	Norma	Trisomia cromosomului 21	Norma	Norma	Norma	Norma
Anemie	+	-	-	-	-	-

### Tratament

Obiectivele generale ale tratamentului sunt asigurarea creșterii normale și o dezvoltare optimă psihomotorie. Acest lucru este obținut prin restabilirea concentrațiilor serice fT4 (sau T4) și TSH la nivelul normal cât mai rapid posibil, urmată de ajustarea dozei pentru a asigura eutiroidismul clinic și biochimic permanent.

Atunci când tratamentul (cu levotiroxină) este inițiat în termen de o lună sau mai puțin de la naștere, prognosticul pentru dezvoltarea normală intelectuală este excelent; programele de screening oferă de obicei terapie în termen de la 1 până la 2 săptămâni de la naștere. Dacă terapia este instituită după 6 luni, când semnele de hipotiroidism sever sunt prezente, probabilitatea unei funcții intelectuale normale este semnificativ scăzută. Velocimetria creșterii se îmbunătățește după inițierea tratamentului de substituție chiar și în cazurile diagnosticate târziu. Doza de levotiroxină depinde atât de vârsta copilului, cât și de greutate. Prin urmare, se recomandă 10 - 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$  de levotiroxină la copiii nou-născuți, iar la copiii mai mari de 3 ani doza este de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ . Absorbția levotiroxinei este oarecum redusă prin administrare cu alimente și formula de lapte. Cu toate acestea, necesitatea administrării medicamentelor separat de mese poate fi dificilă pentru familie și reduce ulterior compleanța. Produsele ce necesită a fi evitate în timpul tratamentului cu levotiroxină sunt: formula de lapte pe bază de soia, preparate ce conțin fier și/sau calciu, antacide sau preparate antiflatulente (ex. simeticona).

### Evoluția

În general, creșterea și dezvoltarea neuropsihică pe termen lung sunt bune pentru sugarii cu hipotiroidism congenital care inițiază tratament timpuriu (în intervalul de 2-6 săptămâni de viață) și optime în primii trei ani de viață. IQ-urile lor globale sunt similare cu cele ale sugurilor sănătoși.

## OBEZITATEA

### Definiție:

*Obezitatea este o tulburare cronică a stării de nutriție, ereditară sau dobândită, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos.*

Excesul de greutate și obezitatea copilului sunt puternic asociate cu factori de risc pentru boli cardiovasculare, diabet zaharat, probleme ortopedice, tulburări mintale, subaprecierea în școală și scăderea stimei de sine. Ratele obezității sunt în creștere în toate țările (*International Obesity Task Force, 2005*). Anterior, obezitatea era considerată o problemă numai în țările înalt dezvoltate, excesul de greutate și obezitatea sunt acum în creștere dramatică și în țările cu venituri mici și medii, în special în mediul urban. Pe măsură ce prevalența

obezității a sporit, este în creștere și prevalența comorbidităților asociate obezității. Din acest motiv, este indiscutabilă importanța studierii particularităților obezității la copii pentru identificarea copiilor supraponderali și obezi, astfel încât să poată fi oferite consilierea și tratamentul în termene oportune.

### Epidemiologie

Prevalența obezității s-a triplat în multe țări din regiunea europeană a OMS începând cu anii 1980, iar numărul celor afectați continuă să crească într-un ritm alarmant. Conform datelor OMS, peste 1 miliard de oameni la nivel mondial sunt cu exces ponderal, iar 300 de milioane sunt înregistrați cu obezitate. În populația pediatrică se estimează că aproximativ 30 de milioane de copii și adolescenți sunt cu exces ponderal, iar 15 milioane manifestă obezitate. Conform datelor Observatorului Global al Sănătății (GBO), 18% dintre copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 5 și 19 ani au fost supraponderali sau obezi în 2016. În rândul adolescenților cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani, prevalența obezității severe este de aproximativ 7% la fete și 9,7% la băieți. Pe termen lung, peste 60% dintre copiii supraponderali înainte de pubertate vor fi supraponderali la vârsta de adult tânăr.

La nivelul Republicii Moldova, conform datelor studiului HBSC 2013-2014, la fiecare al 8-lea adolescent s-a constatat exces de masă corporală. Ratele supraponderabilității și obezității în rândul băieților sunt comparabile cu cele ale fetelor în toate categoriile de vârstă. Cea mai mare rată este la băieți de 11 ani (19,3%), care scade până la 12,2% la 17 ani. În rândul fetelor, rata supraponderalității atinge maximum la 13 ani (13,5%). Procentul acestora se micșorează mai mult de două ori către vârsta de 17 ani (5,6%).

### Etiopatogenie

Obezitatea are o etiologie plurifactorială, surplusul ponderal fiind rezultatul acțiunii unor factori genetici și de mediu, considerați factori determinanți, aceștia acționând individual sau în asociere cu anumiți factori de risc. Astfel, obezitatea rezultă dintr-un dezechilibru al aportului caloric și al cheltuielilor de energie. Chiar și un exces caloric incremental, dar susținut, duce la un exces de adipozitate. Adipozitatea individuală este rezultatul unei interacțiuni complexe între habitusul corporal determinat genetic, pofta de mâncare, aportul nutrițional, activitatea fizică și cheltuielile de energie. Factorii de mediu determină nivelurile de alimente disponibile, preferințele pentru tipurile de alimente, nivelurile de activitate fizică și preferințele pentru tipurile de activități fizice.

### Factorii de risc ai obezității în copilărie

- Factori materni (greutatea mamei înainte de concepție)
- Obezitatea parentală (factorii genetici)
- Factori psihosociali

- Diferențe de rasă/etnie
- Statut socioeconomic
- Mediul înconjurător
- Particularitățile de alimentație
- Activitatea fizică
- Durata somnului
- „Screen-mirror”/ sedentaris

**Factorii genetici.** Există dovezi concludente că factorii genetici joacă un rol permisiv și interacționează cu factorii de mediu pentru a determina obezitatea. Astfel, există probabil

contribuții genetice la obezitate, dar majoritatea mecanismelor moleculare pentru acești factori nu au fost încă stabilite. Mai mult decât atât, factorii genetici și de mediu interacționează, astfel încât un mediu sănătos de acasă poate atenua efectul factorilor genetici.

Au fost identificate o varietate de sindroame genetice specifice, în care obezitatea este o manifestare primară (tabelul 10). Acestea sunt cauze rare ale obezității, reprezentând mai puțin de 1% din obezitatea copilăriei, a căror evidență, de obicei, este în centrele de îngrijire terțiară.

**Tabelul 10.** Maladiile genetice cu obezitate în calitate de semn clinic izolat sau predominant.

<i>Afecțiune (gena)</i>	<i>Gena</i>	<i>Manifestarea clinică</i>
Deficiența leptinei (varii mutații ce interferează cu sinteza sau secreția leptinei)	LEP	Obezitate severă cu debut precoce, rată hipometabolică, hiperfagie, pubertate tardivă, toleranță la glucoză alterată, hipogonadism hipotalamic, infecții frecvente. Nivelurile leptinei sunt foarte joase sau nedetectabile. Obezitatea și hiperfagia răspund la tratamentul de substituție cu leptină recombinantă exogenă.
Deficiența receptorilor leptinei	LEPR	Obezitate severă cu debut precoce, rată hipometabolică, hiperfagie, pubertate tardivă, hipogonadism hipotalamic. Nivelurile leptinei sunt înalte, dar proporționale cu gradul obezității, astfel nu reprezintă un marker util clinic pentru acest defect, nici un răspuns la tratamentul de substituție cu leptină exogenă.
Disfuncția leptinei (leptină biologic inactivă)	LEP (LEP p.D100Y)	Obezitate severă cu debut precoce, hiperfagie. Valorile leptinei sunt înalte (proporționale cu gradul obezității), însă aceasta este biologic inactivă (cine este inactivă: leptina? Atunci ar trebui spus: însă aceasta este biologic inactivă). Obezitatea și hiperfagia răspund la tratamentul de substituție cu leptină recombinantă exogenă.
Deficiența pro priomelanocortinei	POMC	Insuficiență suprarenaliană (tipic se manifestă în perioada neonatală), obezitate severă cu debut precoce, hiperfagie și părul de culoare roșie la rasa caucaziană.
Deficiența proproteînconvertazei 1/3	PCSK1, cunoscută ca și prohormonul convertaza 1	Obezitate cu debut precoce, diaree, abnormalități ale metabolismului glucidic, hipogonadism hipogonadotrop, hipocortizolism, valori plasmatiche crescute ale proinsulinei și POMC.
Haploinsuficiența receptorului 4 al melanocortinei	MC4R	Obezitate cu debut precoce moderată sau severă. Hiperfagie cu debut precoce, densitate osoasă crescută, creștere lineară accelerată, hiperinsulinemie severă, hipotiroidism de tip central ușor.
Proteina 2 accesorie a receptorului melanocortinei 2	MRAP2	Obezitate cu debut precoce non-sindromală (probabil foarte rară).

La copiii cu sindroame genetice asociate cu obezitatea, debutul excesului ponderal se manifestă, de obicei, precoce, iar la examinarea fizică a acestora se constată caracteristici

specifice. Acestea includ caracteristici dismorfice, statură mică, întârziere în dezvoltare, dizabilitate intelectuală (retard mental), modificări la nivelul retinei sau surditate.

**Tabelul 11.** Principalele sindroame genetice asociate cu obezitatea.

Sindromul	Locusul	Gena	Debutul obezității (tipul)	Caracteristici clinice
Osteodistrofia ereditară Albright (pseudohipo-paratiroidism de tip 1)	20q13.2	GNAS1	Precoce (generalizat)	Statură joasă, oasele metacarpiene și metatarsiene scurte, facies rotund, dentiție întârziată, ±hipocalcemie și/sau depuneri subcutanate de calciu sau depozitări osoase ( <i>osteoma cutis</i> ), pubertate precoce, deficit cognitiv ușor.
Alstrom	2p13	ALMS1	Vârsta 2-5 ani (central)	Cecitate, surditate, acanthosis nigricans, nefropatie cronică, diabet tip 2, ciroză, la băieți – hipogonadism primar.
Sindromul Bardet-Biedl	multiple	multiple	Vârsta 1-2 ani (central)	Retard mental, hipotonie, retinită pigmentară, polidactilie, hipogonadism ± intoleranță la glucoză, surditate, afectare renală.
Beckwith-Wiedemann	11p15.5	multiple	-	Hiperinsulinism, hipoglicemie, hemihipertrofie, intoleranță în inaniție.
Carpenter	6p11	RAB23	(central)	Retard mental, statură joasă, brahicefalie, polidactilie, sindactilia la membre inferioare, criptorhidism, hernie ombilicală, palat înalt, la băieți – hipogonadism.
Cohen	8q22	COH1 (VPS13B)	Copilăria timpurie (central)	Retard mental, microcefalie, mâini și picioare mici, criptorhidism, hipotonie și malnutriție în perioada de sugar, incisivi centrali proeminenți; degete lungi și subțiri.
Prader-Willi	15q	NDN SN-RPN	Vârsta 1-3 ani (generalizată)	Microcefalie, statură joasă, hipotonie, ochi în formă de migdale, palat înalt, mâini și picioare înguste, pubertate întârziată, deficit ponderal în perioada de sugar, apoi cu hiperfagie și adaos ponderal excesiv spre 2-3 ani, deficit cognitiv ușor-moderat.

Deși există predispoziții genetice, se estimează că 99% dintre factorii din spatele creșterii semnificative a ratelor de obezitate la adulți și copii sunt cei de mediu.

**Factorii de mediu.** Aproape fiecare tip de obezitate la copii este puternic influențat de factorii de mediu, cauzăți fie de un stil de viață sedentar, fie de un aport caloric mai mare decât nevoile. Factorii de mediu explică doar o parte a riscului de obezitate, dar sunt ținte importante pentru tratament, deoarece acestea pot fi modificate. Cauzele principale

ale obezității sunt creșterea disponibilității și consumului de alimente fast-food și scăderea activității fizice. Copiii care sar peste micul dejun au mai multe șanse să consume gustări în timpul zilei și tind să aibă o dietă nebalansată. Consumul sporit de fast-food-uri, cel scăzut de fructe și legume și aportul excesiv de dulciuri și băuturi carbogazoase reprezintă factorii de risc determinanți ai obezității la copii și adolescenți.

**Somnul** joacă un rol important în calitate de risc pentru obezitate. În ultimele 4 decenii, copiii și adulții au redus

timpul pentru somn. Motivele pentru aceste schimbări pot fi legate de timpul aflării la locul de muncă, de timpul petrecut în fața televizorului și a calculatorului, de ritmul de viață alert. Pierderea cronică parțială a somnului poate crește riscul de creștere în greutate și al obezității, cu un impact posibil mai mare la copii decât la adulți. În studiile la bărbați tineri, sănătoși, slabi, durata somnului scurt a fost asociată cu scăderea nivelului de leptină și creșterea nivelului de grelină, odată cu sporirea senzației de foame și cu pofta mai mare de mâncare. Necesitatea de somn duce, de asemenea, la scăderea toleranței la glucoză și a sensibilității la insulină legate de modificări ale glucocorticoizilor și ale activității simpatice. Unele efecte ale necesității de somn s-ar putea referi la orexinele, peptidele sintetizate în hipotalamusul lateral care pot crește hrănirea, excitația, activitatea simpatică și activitatea neuropeptidelor Y.

**Sedentarismul.** Un studiu oferă dovezi că efectele televiziunii asupra obezității sunt mediate în principal de modificările aportului de energie. Într-un studiu randomizat,

reducerea vizionării emisiunilor televizate și a utilizării calculatorului la copiii supraponderali în vârstă de patru până la șapte ani a fost eficientă în reducerea IMC-lui și a consumului de energie în timpul intervenției de doi ani, fără modificări aparente ale activității fizice.

Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica asocierea dintre obezitate și timpul petrecut sedentar 'screen-mirror':

- Diminuarea activității fizice.
- Scăderea ratei metabolice.
- Efectele adverse asupra calității dietei (se presupune următorul mecanism: consumul alimentar nu poate fi determinat de apetit, ci de reclamele alimentare).
- Efectele negative asupra somnului.

**Medicamentele.** Unele medicamente pot determina creșterea în greutate, inclusiv substanțele medicamentoare psihoactive (în special olanzapina și risperidona), medicamentele antiepileptice și glucocorticosteroizii (tabelul 12).

**Tabelul 12.** Medicamentele care pot determina adaosul ponderal.

<i>Grupa de medicamente</i>	<i>Exemple de substanțe medicamentoase</i>
Antidepresive	Inhibitorii monoaminooxidazei, antidepresivele triciclice (nortriptilina, amitriptilina) ș.a.
Antipsihotice	Thioridazina, olanzapine, risperidone, clonazepina
Hipoglicemizante	Insulina, sulfonilureicele, tiazolidindionele
Glucocorticosteroizi	Prednisolonul
Preparate hormonale	Progestinele (medroxiprogesteronul)
Anticonvulsivante	
Antihistaminice	Ciproheptadina
Alfa-blocante	Terazosin
Beta-blocante	Propranolol

**Alți factori de mediu** care au fost propuși ca potențiali factori determinanți ai obezității includ influențele microbiotei intestinale, toxinelor de mediu și virusurilor. Rolul fiecăruia dintre acești factori rămâne speculativ, dar este susținut de dovezi preliminare și devine obiectul cercetărilor de viitor.

**Microbiomul.** Se menționează din ce în ce mai mult că microbiota intestinului uman joacă un rol în reglarea metabolismului. Unii cercetători sugerează că există o relație între bacteriile persistente din tractul intestinal și potențialul de creștere în greutate. Studiile efectuate pe animale de laborator

sugerează că administrarea de antibiotice în timpul vieții timpurii predispune la obezitate ulterior. Mai multe studii observaționale și meta-analize au susținut, de asemenea, această posibilitate. Acest nou domeniu de cercetare ridică întrebări cu privire la rolul antibioticelor în declanșarea obezității și posibilitatea ca probioticele să poată fi terapeutice pentru abordarea individualizată a obezității.

**Toxinele.** Studiile epidemiologice admit posibilitatea ca obezitatea să poată fi declanșată sau exacerbată prin expunerea la substanțe chimice care afectează metabolismul

hormonal, cum ar fi pesticidul diclorodifeniltriclorețan sau bisfenolul A.

**Virusi.** Câteva studii privind etiopatogenia obezității sugerează că aceasta ar putea fi declanșată sau exacerbată prin expunerea la un virus. Serotipul 36 al adenovirusilor crește grăsimea corporală în mai multe modele animale, însă studiile umane au găsit rezultate contradictorii cu privire la o asociere între prezența acestui serotip și obezitate.

#### Criteriile de diagnostic

Obezitatea sau creșterea adipozității este definită folosind indicele de masă corporală (IMC), un instrument de diagnosticare pentru măsurarea mai directă a grăsimii corporale:

$$\text{IMC} = \text{greutate în kg} / (\text{înălțime în metri})^2.$$

Interpretarea valorii IMC:

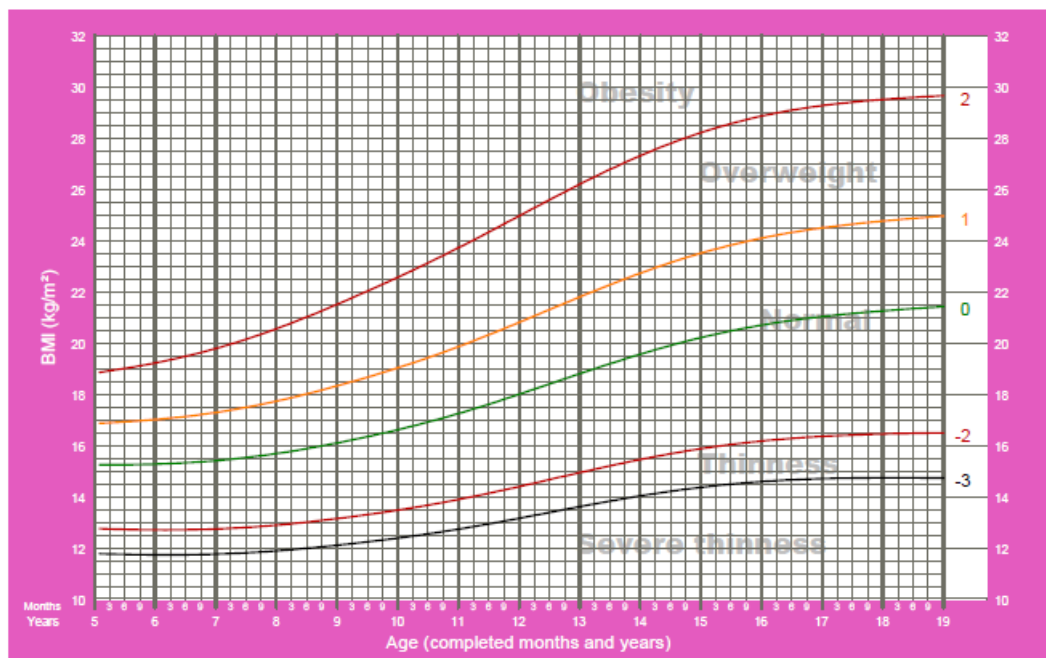
- Adulții cu un IMC  $\geq 30$  îndeplinesc criteriul obezității, iar cei cu un IMC=25-30 se încadrează în supraponderali.
- În copilărie, nivelurile de grăsime corporală se schimbă începând cu adipozitatea ridicată în perioada sugarului. Nivelurile de grăsime corporală scad aproximativ către 5,5 ani până la perioada numită recul de adipozitate, când grăsimea corporală este de obicei la cel mai scăzut nivel. Adipozitatea crește apoi până la vârsta adultă timpurie.
- În consecință, obezitatea și excesul de greutate sunt definite utilizând percentile sau scorul Z pentru IMC pentru copiii  $\geq 2$  ani și percentile sau scorul Z pentru greutate raportată la lungime pentru sugari și copii cu vârsta mai mică de 2 ani.
- Criteriul pentru supraponderabilitate și obezitate în dependență de IMC este demonstrat în tabelul 13.

**Tabelul 13.** Interpretarea indicelui de masă corporală conform percentilelor și scorului Z.

	<i>Sistemul de percentile</i>	<i>Scorul Z</i>
Normoponderal	Percentila 10-85	-2 SD ... + 1 SD
Supraponderal	Percentila 85-95	+1 SD ... +2 SD
Obezitate	$\geq$ Percentila 95	$\geq +2SD$

### BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (z-scores)

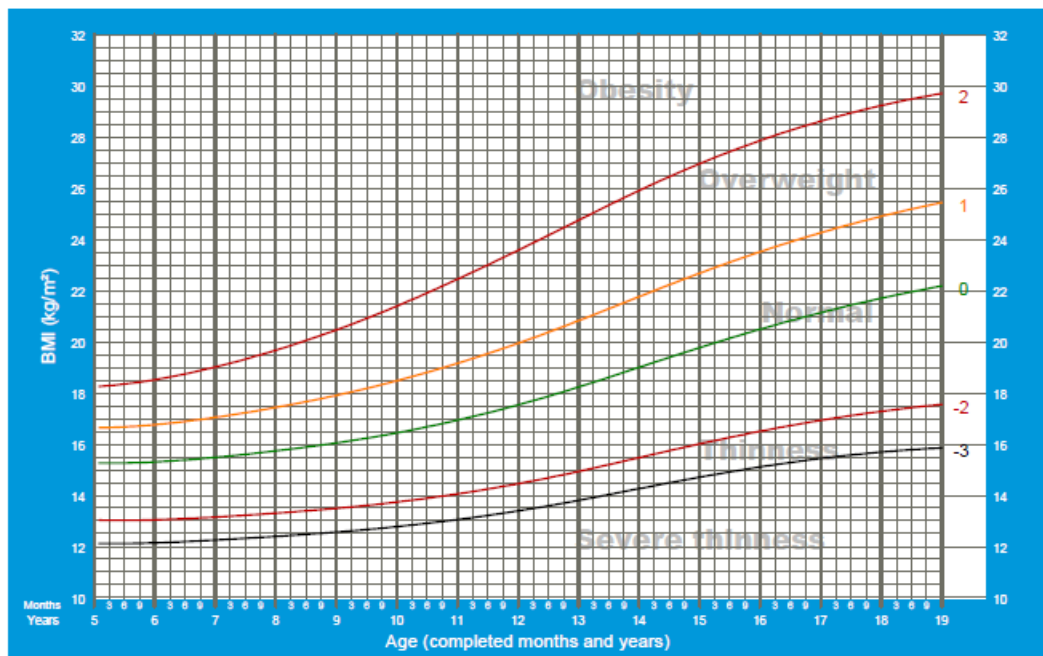


2007 WHO Reference

Figura 4. Indicele de masă corporală, fete 5-19 ani, OMS.

### BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

Figura 5. Indicele de masă corporală, băieți 5-19 ani, OMS.



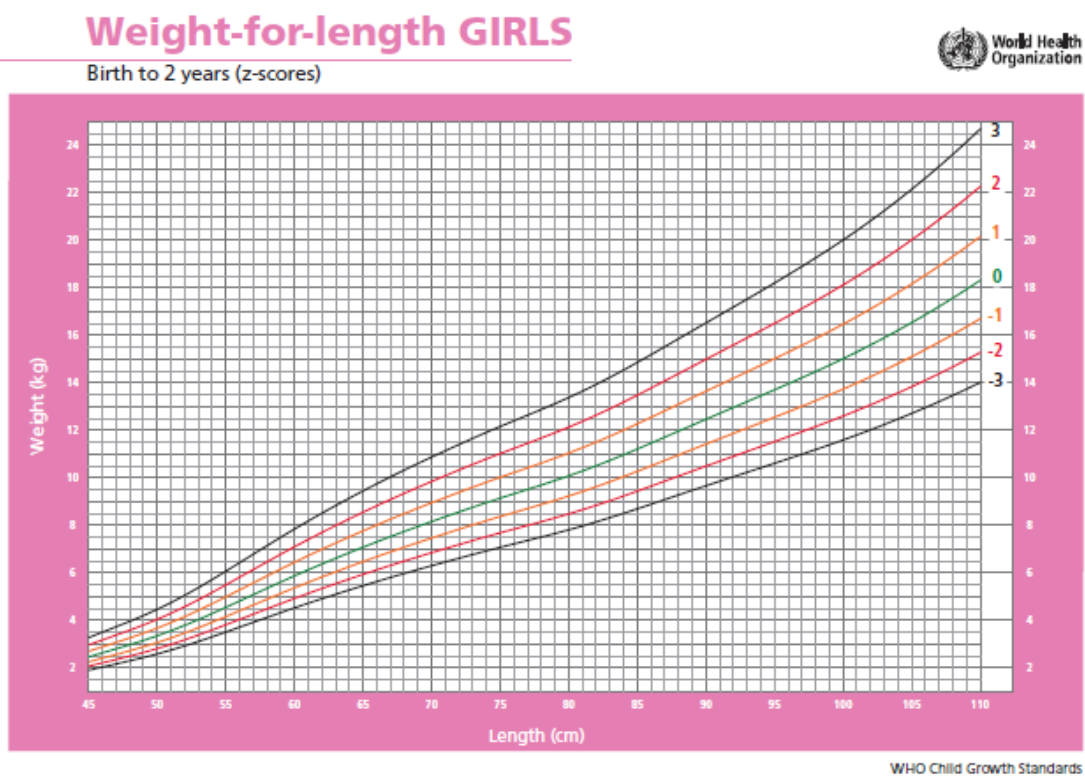


Figura 6. Greutate pentru talie, fete 0-2 ani, scorul Z, OMS.

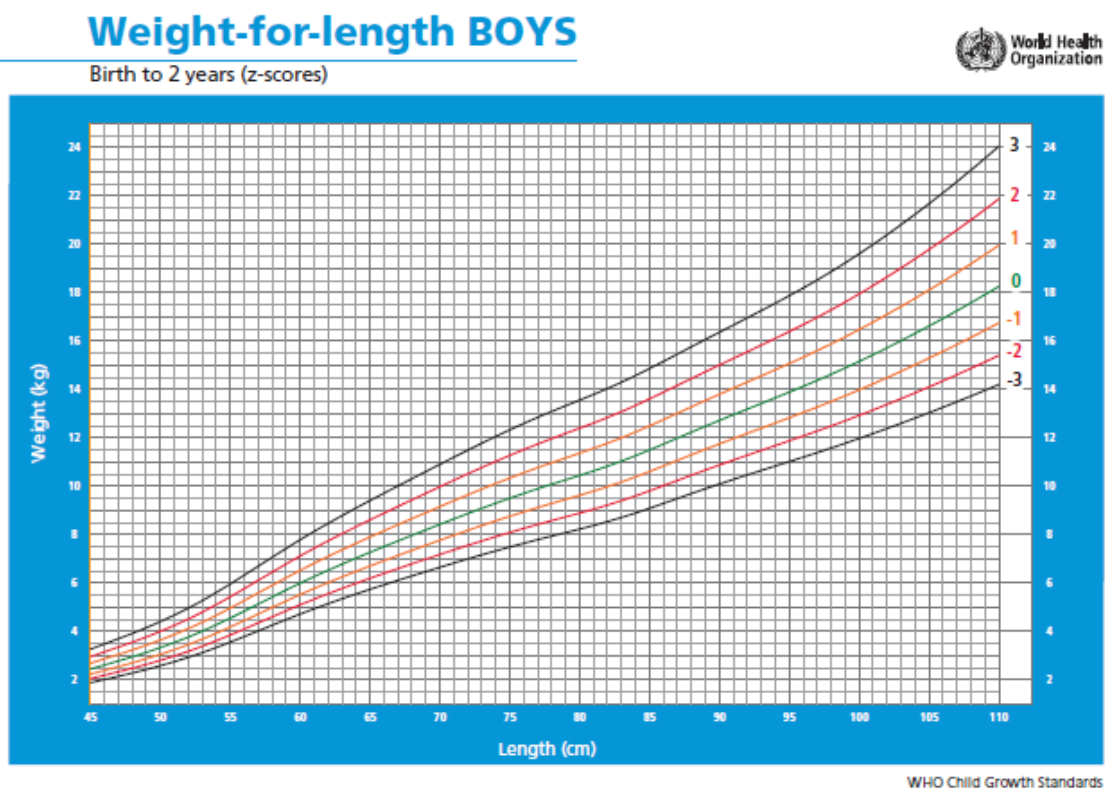


Figura 7. Greutate pentru talie, băieți 0-2 ani, scorul Z, OMS.





**Implicații fiziopatologice (endocrine și neurale)**

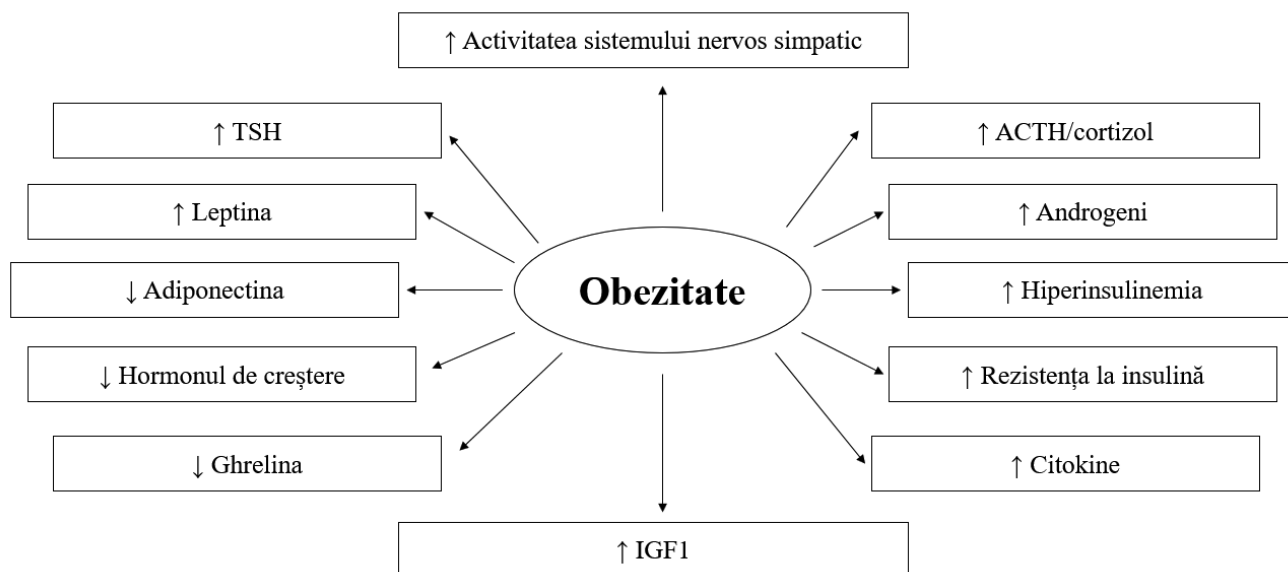
Monitorizarea depunerilor de adipocite și controlul pe termen scurt al aportului de alimente (pofta de mâncare și sațietate) are loc prin feedback neuroendocrin, care leagă țesutul adipos, tractul gastrointestinal și sistemul nervos central. Hormonii de la nivelul tractului gastrointestinal, incluzând colecistokina, peptida glucagon-like 1, peptida YY și feedbackul neuronal vagal promovează sațietatea. Grelina stimulează pofta de mâncare. Țesutul adipos prin mecanism de feedback controlează, la nivel cerebral, eliberarea hormonală de adiponectină și leptină. Acești hormoni acționează asupra nucleului arcat din hipotalamus și asupra nucleului tractului solitar din trunchiul creierului și, la rândul lor, activează rețelele neuronale distincte. Adipocitele secretă adiponectina în sânge, cu niveluri reduse ca răspuns la obezitate și niveluri crescute ca răspuns la post. Nivelurile reduse de adiponectină sunt asociate cu sensibilitate mai mică la insulină și cu efecte adverse la nivel cardiovascular. Leptina este implicată direct în sațietate – nivelurile scăzute de leptină stimulează aportul

de alimente, iar nivelul ridicat de leptină inhibă foamea la modelele animale și la voluntarii umani sănătoși. Cu toate acestea, feedbackul negativ dintre leptină spre apetit poate fi mai adaptat pentru a preveni înfometarea decât consumul în exces.

Numeroase neuropeptide din creier, incluzând peptida YY (PYY), peptide agoutirelată și orexina, par să afecteze stimularea apetitului, în timp ce melanocortinele și hormonul stimulator al  $\alpha$ -melanocortinei sunt implicate în sațietate. Controlul neuroendocrin al apetitului și al greutății implică un feedback negativ, echilibrat între controlul apetitului pe termen scurt și controlul dipozității pe termen lung (inclusive leptina). Peptida YY reduce aportul de alimente pe calea vagală-creier-hipotalamus. Modificările de dezvoltare ale peptidei YY sunt evidente, deoarece sugarii au niveluri mai mari decât copiii preșcolari și școlari. Copiii obezi au un nivel de peptidă YY mai mic decât al adulților. Pierderea în greutate poate reface nivelul peptidei YY la copii, chiar dacă acest lucru nu se întâmplă la adulți.

 **Tabelul 14.** Modificările tipice ale axei hipotalamo-hipofizare-periferice la copiii și adolescenții supraponderali și obezi.

Axa GH/IGF1	Afectarea secreției hormonului somatotrop în testele de stimulare
	Valori crescute ale proteinei de transport a hormonului somatotrop
	Valori circulatorii crescute ale IGF1, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 în perioadele prepubertare și pubertare
	Valori circulatorii scăzute ale IGF1, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 în perioada postpubertară
	Secreția grelinei scăzută
Axa hipotalamo-hipofizară-suprarenaliană	Secreția sporită a ACTH-lui indusă de stres
	Secreția sporită a cortizolului
	Scăderea nivelurilor globulinelor ce leagă cortizolul
	Clearance-ul cortizolului intensificat
	Profilul cortizolului aplatizat
	Secreția maximă scăzută a cortizolului de dimineață
	Testul de supresie cu dexametazonă a suprarenalelor dereglat
	Sporirea producerii de androgeni suprarenalieni



**Figura 10.** Alterările endocrine în obezitate.

### Clasificarea

Clasificarea obezității în dependență de factorul etiologic:

- Simplă (constituțional-exogenă, idiopatică)
- Hipotalamică
- Endocrină
- Iatrogenă
- Monogenică
- Sindromală

Clasificare după criteriul histologic:

- *obezitate hiperplazică* – numărul adipocitelor crește progresiv și se stabilizează la un nivel superior;
- *obezitate hipertrofică* – numărul adipocitelor este normal, volumul lor fiind însă mult mai mare decât la normoponderali.

Clasificare în funcție de distribuția topografică a adipozității:

- formă generalizată;
- formă ginoidă (gluteo-femurală);
- formă androidă (centrală, abdominală, viscerală);
- formă facio-tronculară.

Clasificare după criteriul evolutiv:

- obezitate statică;
- obezitate dinamică.

### Aspecte clinice

Se recomandă ca anamneza să aducă în discuție următoarele aspecte:

- vârsta apariției surplusului ponderal;
- circumstanțele de apariție a excesului ponderal (ex.: stres personal sau familial);

- preocuparea copilului și a familiei față de excesul ponderal;

- motivația copilului și a familiei față de scăderea ponderală;

- cauza surplusului ponderal pe care o identifică subiectul sau familia acestuia;

- existența unor antecedente familiale de obezitate și comorbidități asociate acesteia;

- modul de alimentație a copilului (aspecte cantitative și calitative);

- activitatea fizică, ore de sport, joc în aer liber, vizionarea programelor TV, activitatea la computer;

- tratamentul prin intervenții igienico-dietetice anterioare (regim alimentar, tratament medicamentos, tratament alternativ).

Manifestările clinice ale obezității sunt reprezentate în principal de aspectul somatic particular determinat de poziția excesului de țesut adipos, la care se asociază semne și simptome generate de eventualele complicații ale obezității.

Evaluarea unui copil obez este un proces complex, în care sunt coroborate date anamnestice cu cele ale examenului fizic, ale măsurătorilor antropometrice și ale investigațiilor de laborator.

### Diagnostic de laborator

Testele de laborator pentru glicemia pe nemâncate, trigliceride, lipoproteine cu densitate mică, colesterol și teste ale funcției hepatice sunt recomandate ca parte a evaluării inițiale pentru copilul cu obezitate primară depistată. Copiii supraponderali care au antecedente familiale de diabet zaharat sau semne de rezistență la insulină ar trebui, de asemenea, să fie

evaluați cu un test de toleranță orală la glucoză. Glicemia pe nemâncate și hemoglobina glicozilată (HbA1C) pot fi utilizate pentru screeningul diabetului zaharat tip 2, dar TTOG-ul este mult mai informativ, întrucât poate releva intoleranța la glucoză, fază precursorie de a dezvolta diabetului zaharat

cert, ce nu poate fi detectat prin alte metode de diagnostic. Alte teste de laborator ar trebui să fie ghidate de constatările istorice sau de examinarea fizică. În tabelul 15 se regăsesc recomandările privind investigațiile de laborator în dependență de manifestările clinice.

**Tabelul 15.** Recomandările privind investigațiile de laborator la copiii cu exces ponderal.

<i>Testul</i>	<i>Indicațiile</i>
Glucoza	Toți pacienții cu exces ponderal
AST/ALT	Toți pacienții cu exces ponderal
CO <sub>2</sub>	Toți pacienții cu exces ponderal
Forma liberă a T <sub>4</sub> /TSH	Diminuarea velocimetriei creșterii Pielea excesiv de uscată Constipații Intoleranța la frig Oligoamenoreea
TTOG	Poliuria/polidipsia Nicturia Acanthosis nigricans Valori crescute ale insulinei pe nemâncate Glicemia în orice moment al zilei >140 mg/dl Glicemia pe nemâncate >100 mg/dl
Colesterol total	Toți pacienții cu exces ponderal
Lipidograma (pe nemâncate)	Colesterolul total >200 mg/dl Istoric familial pentru patologii cardiace precoce
Insulina (pe nemâncate)	Hirsutism Acnee Amenoree secundară Oligoamenoree
Testosteronul liber	
Cortizolul liber în urină 24 h	Diminuarea velocimetriei creșterii Hipertensiune Strii Distribuția țesutului adipos de tip central
Cariotipul	Caracteristici dismorfice Statură joasă
Metoda FISH	Afectare cognitivă severă
Alte studii genetice	
Polisomnografia	Valori crescute ale CO <sub>2</sub> Sforăit sever Somnolență pe parcursul zilei Apnee

Estimarea compoziției corporale (masa musculară versus masa de țesut adipos, precum și distribuția de țesut adipos) furnizează informații mai desfășurate decât valorile izolate ale înălțimii, masei și IMC-lui. Indicii precum percentila IMC-lui și percentila pentru masă-talie sunt indicatori indirecti ai adipozității. Indivizii cu masă musculară crescută pot avea IMC-ul mai mare de percentila 95 în pofida cantității normale

de țesut adipos. Metodele de evaluare directă a adipozității sunt disponibile, deși majoritatea dintre ele sunt utilizate cu scopuri științifice. Aceste metode variază de la tehnici mai puțin precise, utilizate în clinică (spre exemplu, măsurarea plicii cutanate sau impedanța bioelectrică), la tehnici de o precizie foarte înaltă (spre exemplu, scanarea DEXA, diluția izotopilor, spectroscopia prin rezonanță magnetică).

**Tabelul 16.** Diagnosticul diferențial al copilului cu exces ponderal.

<u>Obezitatea familială sau idiopatică</u>	
Sindroame genetice	Sindromul Down
Cauze endocrine	Deficiența hormonului de creștere Hipogonadism Hipotiroidism
Mutații genice	MC4R
<u>Afecțiuni mai puțin frecvente</u>	
Leziuni hipotalamice	Tumoare Leziune anoxică a creierului Meningită Traumă cerebrală
Sindroame genetice	Prader-Willi Bardet-Biedl Carpenter Cohen Alstrom Osteodistrofia ereditară Albright
Cauze endocrine	Excesul de glucocorticosteroizi
Mutații genice	Leptina Receptorul leptinei Proopiomelanocortina Prohormonul convertaza-1

### **Comorbidități și complicații ale obezitității la copii și adolescenți**

Complicațiile obezitității pediatrice apar în copilărie și adolescență și persistă până la vârsta adultă. Un motiv important pentru prevenirea și tratarea obezitității pediatric este riscul crescut de morbiditate și mortalitate ce pot surveni ulterior.

Comorbiditățile mai rapide ce pot surveni se referă la diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea, hiperlipidemia și boala grasă a ficatului nonalcoolică. Rezistența la insulină

crește odată cu creșterea adipozității și afectează în mod independent metabolismul lipidelor și funcționalitatea aparatului cardiovascular. Sindromul metabolic (obezitatea centrală, hipertensiunea arterială, intoleranța la glucoză și hiperlipidemia) crește riscul de morbiditate și mortalitate prin afecțiuni cardiovasculare.

Obezitatea poate fi asociată și cu inflamația cronică. Adiponectina, o peptidă cu proprietăți antiinflamatorii, apare la niveluri reduse la pacienții obezi în comparație cu persoanele slabe, sensibile la insulină. Nivelurile scăzute de

adiponectină se corelează cu nivelurile ridicate de acizi grași liberi și trigliceridele plasmatică, precumși un IMC ridicat, iar nivelul ridicat de adiponectină se corelează cu sensibilitatea la insulină periferică. Adipocitele secretă pe circulație peptide și citokine, iar peptidele proinflamatorii, cum ar fi interleukina 6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală (TNF) - $\alpha$  apar la niveluri mai ridicate la pacienții obezi. De altfel, IL-6 stimulează producerea de proteine C-reaktive la nivelul hepatocitului. Proteina C reactivă este un marker al inflamației și ar putea fi puntea de legătură dintre obezitate, boala coronariană și inflamația subclinică.

Unele complicații ale obezității sunt mecanice, inclusiv apneea obstructivă de somn și complicațiile ortopedice.

Complicațiile ortopedice includ boala Blount și deplasarea epifizei capului femural.

Problemele de sănătate mintală pot coexista cu obezitatea, cu posibilitatea unor efecte bidirecționale. Aceste asociații sunt modificate în funcție de sex, etnie și statut socioeconomic. Stima de sine poate fi mai scăzută la fetele adolescente obeze decât la adolescentele non-obeze. Unele studii au descoperit o asociere între obezitate și depresia adolescentului. Există un interes considerabil pentru apariția tulburărilor de alimentație și obezitate. Tinerii obezi sunt, de asemenea, expuși riscului de intimidare (fenomenul „bullying”) pe baza aspectului lor fizic.

**Tabelul 17.** Comorbidități asociate obezității.

Afecțiunea	Simptome posibile	Criterii de laborator
<b>Cardiovasculare</b>		
Dislipidemia	HDL<40, LDL>130, colesterol total >200 Mg/dL	Colesterol total, HDL, LDL și trigliceride pe nemâncate
Hipertensiunea	TA sistolică >95% după sex, vârstă și înălțime	Sumarul urinei, electroliții, ureea serică, creatinina serică
<b>Endocrine</b>		
Diabet zaharat tip 2	Acanthosis nigricans, poliuria, polidipsia	Glicemia pe nemâncate > 110, Hemoglobina A1C, insulina, peptida C, TTOG
Sindrom metabolic	Adipozitate de tip central, rezistența la insulină, dislipidemia, hipertensiunea, intoleranța la glucoză	Glicemia pe nemâncate, colesterol LDL și HDL
Sindromul ovarelor polichistice	Menstruații neregulate, hirsutism, acnee, rezistența la insulină, hiperandrogenemia	USG pelvian, testosteronul liber, LH, FSH
<b>Gastrointestinale</b>		
Colecistite	Dureri abdominale, vome, icter	Ultrasonografie abdominală
Maladia grasă a ficatului non-alcoolic	Hepatomegalie, durere abdominală, edeme, hipertransaminazemie, poate progresa către fibroză	AST, ALT, ultrasonografie, CT sau RMN
<b>Neurologice</b>		
Pseudotumoare cerebrală	Cefalee, modificări ale câmpului vizual, edem al papilei nervului optic	Analiza LCR, CT, RMN
Migrena	Hemicranie, cefalee	-



<b>Ortopedice</b>		
Maladia Blount (tibia vara)	Deformitate severă a tibiei, artralгии în articulația genunchiului, șoldului	Radiografia articulației genunchiului
Probleme musculoscheletale	Dureri lombare, artralгии, entorse frecvente, deformități la nivelul membrelor	Radiografie
Deplasarea epifizei capului femural	Dureri la nivel coxofemural, artralгии în articulația genunchilor, mobilitatea diminuată	Radiografia articulației coxofemorale
<b>Psihologice</b>		
Tulburări comportamentale	Anxietate, depresie, încredere în sine diminuată, tulburări alimentare, semne de depresie, înrăutățirea performanței școlare, izolare socială, dereglări de intimidare	Multiple teste screening de evaluare psihologică
<b>Pulmonare</b>		
Astm	Scurtarea respirației, wheezing, tuse, intoleranța la efort fizic	Teste funcționale respiratorii
Apnee obstructivă în somn	Sforăit, apnee, somnolență pe parcursul zilei, probleme de comportament	Polisomnografia, hipoxia, evaluarea electroliților (EAB).

### Principii de tratament

Protocolul terapeutic al copilului cu exces ponderal include: tratamentul dietetic, programul de activitate fizică, terapia comportamentală, tratamentul medicamentos, tratamentul chirurgical, tratamentul complicațiilor, dar și educația nutrițională a familiei. Totodată este de notat faptul că atât tratamentul medicamentos, cât și cel chirurgical este limitate în populația pediatrică.

Obiectivele în conduita terapeutică a obezitității la copii și adolescenți sunt:

1. reducerea ponderală sau stagnarea ponderală în condițiile unei creșteri staturale corespunzătoare vârstei;

2. prevenirea complicațiilor și tratamentul individualizat al acestora;

3. menținerea pe termen lung a rezultatelor terapeutice pozitive achiziționate.

Este important să începeți cu recomandări clare despre aportul caloric adecvat pentru copilul obez. Lucrul cu un dietetician este esențial. Mesele trebuie să se bazeze pe fructe, legume, cereal integrale, carne slabă, pește și păsări de curte. Alimentele preparate trebuie alese pentru valoarea lor nutritivă, cu atenție la calorii și grăsimi.

**Tablelul 18.** Aportul caloric recomandat la copii în dependență de vârstă și sex.

Grupa de vârstă		Tip de activitate relativ sedentar (kcal)	Activitate moderată (kcal)	Activitate înaltă (kcal)
Copilul mic	2-3 ani	1000	1000-1400	1000-1400
Fete	4-8 ani	1200	1400-1600	1400-1800
	9-13 ani	1600	1600-2000	1800-2200
	14-18 ani	1800	2000	2400

Băieți	4-8 ani	1400	1400-1600	1600-2000
	9-13 ani	1800	1800-2200	2000-2600
	14-18 ani	2200	2400-2800	2800-3200

Se recomandă un tratament personalizat (intervenția terapeutică se adaptează fiecărui copil în parte). Pentru o abordare mai individualizată se recomandă evaluarea universală a riscului de obezitate. Prin urmare, există trei evaluări care trebuie revizuite – risc medical, risc de comportament și atitudini de schimbare:

- *Riscul medical* vizează evaluarea obezității parentale sau a altor membri ai familiei/rude cu obezitate.

- *Riscul de comportament* poate include o anchetă despre activitatea fizică și comportamentul alimentar, de exemplu, mesele de familie și timpul sedentar, de exemplu, „screen time” (timpul de utilizare).

- *Atitudinile de schimbare* include evaluarea îngrijorării atât a părinților, cât și a copilului în ceea ce privește greutatea și vizarea acelor comportamente pe care părintele sau copilul ar putea fi interesați să le schimbe.

#### Prevenirea

Prevenirea obezității copilului și adolescentului este esențială pentru sănătatea publică la nivel mondial. Eforturile medicilor pediatri pot suplimenta programele naționale și comunitare de sănătate publică. La nivel internațional, se recomandă o varietate de inițiative pentru combaterea mediului obezogen actual, inclusiv promovarea alăptării, accesul zilnic la fructe și legume, limitarea timpului „screen-mirror” și 60 min./zi de activitate fizică pentru copii.

Măsurile propuse de prevenire a obezității la diferite perioade sunt:

- În sarcină:
  - Normalizarea IMC-lui înainte de sarcină.
  - Evitarea fumatului.
  - Menținerea activității fizice moderate conform toleranței individuale.

- La femeile cu diabet gestațional – controlul meticulos al glicemiei.

- Monitorizarea adaosului ponderal gestațional.

- În perioada postpartum și în perioada de sugar:

- Alimentația naturală exclusivă în primele 6 luni și continuarea ei până la vârsta de 24 de luni concomitent cu alimentația diversificată.

- Inițierea diversificării alimentației de la vârsta de 6 luni.

- A nu se oferi sucuri înainte de vârsta de 12 luni.

- În familii:

- A se servi masa în familie la aceeași oră și în același loc.

- A nu se omite principalele mese ale zilei, îndeosebi dejunul.

- A nu se permite vizionarea programelor TV în timpul meselor.

- A se folosi farfurii mici.

- A se evita alimentele dulci, grase sau băuturile dulci carbogazoase.

- A se înlătura televizorul și alte dispozitive conectate la internet din dormitoare copiilor; timp de vizionare restricționat.

- A nu se folosi mâncarea în calitate de „premiu”.

Totodată, măsurile de prevenire a obezității în rândurile copiilor și adolescenților se răsfrâng și asupra politicilor în grădinițe și școli, comunitate, servicii medicale, precum și la nivel guvernamental.

Din punct de vedere medical, cu scop profilactic, se recomandă ca IMC-ul să fie calculat și documentat în vizita medicală la toți copiii cu vârsta între 2 și 18 ani, cel puțin o dată pe an, recomandabil – la fiecare vizită profilactică.

# Bibliografie selectivă

1. American Academy of Pediatrics. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment 2011. *Pediatrics*. 2012, 128, p. 1030-1039.
2. Atkinson M., Hollis C. NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010, 95, p. 24-27.
3. Bejiqi R., Retkoceri R., Maloku A. et al. The diagnostic and clinical approach to pediatric myocarditis: a review of the current literature. *Maced J MedSci*. 2019, 7(1), p. 163-174.
4. Bonnet C., Roubertie A., Doummar D. et al. Developmental and benign movement disorders in childhood. *Mov Disord*. 2010, 25(10), p. 1317-1334.
5. Carter G., Milner A., McGill K. et al. Predicting suicidal behaviours using clinical instruments: systematic review and meta-analysis of positive predictive values for risk scales. *Br J Psychiatry*. 2017, 210(6), p. 387-395.
6. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96, p. 1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385.
7. Hotărârea Guvernului nr. 192 din 24.03.2017 „Cu privire la aprobarea Codului deontologic al lucrătorului medical și farmacistului”.
8. Jae Hyon et al. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmunity Reviews*. 2017, 16(4), p. 416-426.
9. Kleinman R.E., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Failure to thrive. *Pediatric Nutrition*, 7th edition. 2014, p. 663.
10. Kochanek P.M., Carney N., Adelson P.D. et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents, second edition. *Pediatr 14. CritCareMed*. 2012, 13(1), p. 1-82.
11. Lee T.M., Hsu D.T., Kantor P. et al. Pediatric cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017, 121, p. 855-873.
12. Masarone D. et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatrics and neonatology*. 2017, 58, p. 303-312.
13. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology*, 6th edition. Gilead Sciences Europe. 2015, 655 p.
14. Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H. A clinical textbook. Edition 2014. *Hepatology*. 2014, 612 p.
15. Munns C.F., Shaw N., Kiely M. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016, 101(2), p. 394-415.
16. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. Geneva: World Health Organization. 2019, 63 p. ISBN 978-92-4-151658-7. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329859>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Raportul european cu privire la prevenirea maltratării copiilor. Organizația mondială a sănătății, 2013, p. 3. [http://www.brainline.org/content/2008/07/breaking-silence-violence-cause-and-consequencetraumatic-brain-injury\\_pageall.html](http://www.brainline.org/content/2008/07/breaking-silence-violence-cause-and-consequencetraumatic-brain-injury_pageall.html)
18. Revenco N. et al. *Pediatrie. Ch.: "Nova-Imprim"*. 2014, 626 p. ISBN 978-9975-4224-5-1.

19. Revenco N., Rotaru N., Mazur-Nicorici L., Mătrăgună N., Cojocaru S., Bichir-Thoreac L., Romanciuc L., Cracea A., Eremciuc R., Foca S., Crivceanschi M., Bogonovschi L., Iacomi V. Reumatologie Pediatrică. Chișinău: Tipografia "Reclama". 2018, 276 p. ISBN 978-9975-58-147-9.

20. Robert M. Kliegman, Joseph St. Geme et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st edition. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, PA. 2019, 4264 p. ISBN 0323568882, 9780323568883.

21. Sokal E. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol. 2013, 59, p. 814-829.

22. Violența față de copii în UE: situația actuală, serviciul de cercetare al Parlamentului European, 2014, p.11.

23. Yancy et al. ACCF/AHA Heart failure guidelines: executive summary. JACC. 2013, 62(16), p. 1495-539.

24. Yangyang R. et al. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. Seminars in Pediatric Surgery. 2017, 26(6), p. 349-355.

# Anexe

## ANEXA 1

### CALENDARUL VACCINĂRILOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Vârsta efectuării vaccinării	Imunizarea împotriva										Note
	Hepatitei virale B <b>HepB</b>	Tuberculozei <b>BCG</b>	Polio-mielitei <b>VPO</b>	Infecției cu rotavirus <b>RV</b>	Infecției Hib <b>Hib</b>	Infecției cu pneumococi <b>PC</b>	Difteriei, tetanosului, tusei convulsive <b>DTP</b>	Difteriei, tetanosului <b>DT/Td</b>	Rujeolei, oreionului, rubeolei <b>ROR</b>	Papiloma virusului uman <b>HPV</b>	
24 ore	HepB-0										În maternitate
2-5 zile		BCG 1									În maternitate
2 luni	HepB-1		VPO-1	RV-1	Hib-1	PC-1	DTP-1				Concomitent în aceeași zi: injectabil intramuscular HepB+DT-P+Hib în componența vaccinului pentavalent și PC separat cu diferite seringi și în diferite locuri anatomice; VPO și RV picături în gură
4 luni	HepB-2		VPO-2	RV-2	Hib-2	PC-2	DTP-2				
6 luni	HepB-3		VPO-3 VPI		Hib-3		DTP-3				
12 luni						PC-3			ROR-1		
22-24 luni			VPO-4				DTP-4				Concomitent, peste 16-18 luni după vaccinare

Vârsta efectuării vaccinării	Imunizarea împotriva										Note
	Hepatitei virale B <b>HepB</b>	Tuberculozei <b>BCG</b>	Polio-mielitei <b>VPO</b>	Infecției cu rotavirus <b>RV</b>	Infecției Hib <b>Hib</b>	Infecției cu pneumococi <b>PC</b>	Difteriei, tetanosului, tusei convulsive <b>DTP</b>	Difteriei, tetanosului <b>DT/Td</b>	Rujeolei, oreionului, rubeolei <b>ROR</b>	Papiloma virusului uman <b>HPV</b>	
6-7 ani			VPO-5					DT	ROR-2		VPO-5 și DT – concomitent primăvara, până la admiterea copiilor la școală ROR-2 și BCG-2 – toamna (în clasa I). Copiii expuși unui risc sporit de infectare se testează Mantoux cu 2 UT PPD și în cazul unei reacții 0-9 mm (infiltrat, hiperemie) sunt vaccinați
10 ani (fetițe)										HPV-1 HPV-2	Cu interval de 6 luni
15 – 16 ani								Td	ROR-3**		ROR-3 toamna, VPO și Td primăvara, până la absolvirea școlii medii necomplete (clasa 9)
Adulții: la 20, 25, 30, 35, 40, 50 și 60 ani								Td			Imunizarea este efectuată la atingerea vârstei indicate

Notă:

1. Vaccinările **opționale** recomandate în mod individual, inclusiv contra plată: contra gripei – de la vârsta de 6 luni anual; hepatitei virale A - de la vârsta de 1 an 1 doză persoanele nevaccinate; infecției meningococice – vaccinuri mono- sau polivalente ne conjugate – de la vârsta de 2 ani, conjugate – de la vârsta de 2 luni; varicellei – de la vârsta de 9 luni pentru persoane care n-au suportat infecția; tusei convulsive cu component pertusis acelular – membrii familiilor și îngrijitorilor bebelușilor.

2. Vaccinarea împotriva altor boli infecțioase (holera, tularemia, febra tifoidă, bruceloză etc.) va fi efectuată grupelor de populație cu risc sporit de infectare, în funcție de situația epidemiologică.

3. Imunizarea împotriva febrei galbene, encefalitei acariene, pestei va fi aplicată persoanelor care pleacă în regiunile endemice în mod individual, inclusiv contra plată.

Sursa: Hotărârea Guvernului RM "privind aprobarea Programului Național de Imunizări pentru anii 2016-2020" Nr. 1409 din 29 noiembrie 2018

## ANEXA 2

## TABELELE CENTILICE DE CREȘTERE A COPIILOR

*Masa corpului (kg) în funcție de vârstă (băieți)*

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	2,4	2,7	3,0	3,7	4,0	4,4
1»	3,1	3,5	3,8	4,5	5,2	5,6
2»	3,9	4,3	4,6	5,5	6,2	6,6
3»	4,5	4,9	5,4	6,4	7,0	7,5
4»	5,2	5,6	6,2	7,2	7,9	8,4
5»	5,8	6,2	6,8	7,9	8,6	9,1
6»	6,4	6,8	7,4	8,6	9,2	9,7
7»	6,9	7,4	7,9	9,1	9,8	10,3
8»	7,4	7,8	8,4	9,6	10,3	10,8
9»	7,8	8,3	8,9	10,1	10,9	11,3
10»	8,0	8,6	9,2	10,6	11,3	11,8
11»	8,3	8,9	9,5	11,0	11,8	12,3
12»	8,6	9,1	9,8	11,5	12,2	12,7
15»	9,2	9,6	10,5	12,2	12,9	13,5
18»	9,6	10,2	11,0	12,8	13,6	14,2
21»	10,1	10,6	11,5	13,5	14,3	14,9
24»	10,6	11,1	12,0	14,1	14,9	15,4
27»	11,1	11,6	12,4	14,6	15,4	15,9
30»	11,5	12,0	12,8	15,1	16,0	16,5
33»	11,9	12,4	13,2	15,6	16,5	17,0
36»	12,1	12,8	13,6	16,0	16,9	17,5
3,5 ani	12,7	13,4	14,2	17,0	18,0	18,7
4»	13,3	14,2	15,1	18,0	19,1	20,0
4,5»	14,0	14,9	15,9	19,0	20,6	21,7
5»	14,8	15,7	16,8	20,1	22,0	23,2
5,5»	15,5	16,6	17,8	21,4	23,4	25,1
6»	16,3	17,6	18,9	22,6	24,9	27,0
6,5»	17,2	18,4	20,0	24,0	26,4	29,0
7»	18,2	19,6	21,3	25,5	28,0	31,1
8»	20,0	21,5	23,4	28,4	31,7	35,1
9»	22,0	23,4	25,6	31,4	35,4	39,2
10»	24,0	25,6	28,0	35,1	39,5	45,0
11»	26,0	28,0	31,0	39,2	44,5	50,5
12»	28,3	30,4	34,4	43,8	50,0	57,0
13»	31,0	33,4	39,8	49,0	56,2	63,6
14»	34,0	35,2	42,2	54,6	62,2	70,6
15»	37,8	40,8	46,9	60,2	65,1	76,5
16»	41,2	45,5	51,8	65,9	73,0	82,5
17»	46,4	50,5	56,8	70,6	78,0	86,2

*Masa corpului (kg) în funcție de vârstă (fete)*

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	2,3	2,6	3,0	3,5	3,8	4,0
1»	3,0	3,3	3,7	4,3	4,6	4,9
2»	3,7	4,0	4,4	5,0	5,3	5,6
3»	4,4	4,6	5,0	5,7	6,1	6,5
4»	5,0	5,3	5,6	6,5	6,9	7,4
5»	5,5	5,8	6,2	7,2	7,7	8,2
6»	6,1	6,3	6,8	7,9	8,5	9,0
7»	6,5	6,8	7,3	8,5	9,1	9,7
8»	7,0	7,3	7,7	9,1	9,7	10,5
9»	7,4	7,7	8,2	9,6	10,4	11,2
10»	7,7	8,1	8,7	10,1	11,0	11,3
11»	8,1	8,5	9,1	10,6	11,5	12,2
12»	8,3	8,8	9,4	11,0	11,9	12,6
15»	8,9	9,4	10,0	11,7	12,7	13,3
18»	9,4	9,9	10,6	12,5	13,4	13,9
21»	9,8	10,4	11,1	13,1	13,9	14,6
24»	10,3	10,9	11,6	13,5	14,5	15,2
27»	10,8	11,	12,0	14,0	15,0	15,7
30»	11,2	3	12,5	14,5	15,5	16,3
33»	11,5	11,7	12,9	14,9	16,0	16,8
36»	11,8	12,1	13,3	15,4	16,5	17,3
3,5 ani	12,4	12,5	14,0	16,3	17,8	18,6
4»	13,1	13,1	14,8	17,2	19,0	20,0
4,5»	13,8	13,9	15,8	18,4	20,4	21,6
5»	14,9	14,9	16,9	19,8	21,9	23,7
5,5»	15,6	15,8	17,8	21,2	23,6	25,8
6»	16,3	16,6	18,8	22,5	25,1	27,9
6,5»	17,1	17,4	19,9	24,0	26,7	29,8
7»	18,0	18,2	20,8	25,3	28,4	31,8
8»	20,0	19,3	23,0	28,5	32,2	36,4
9»	21,9	21,2	25,4	32,0	36,4	41,0
10»	23,9	23,3	28,0	36,0	41,1	47,0
11»	26,0	25,6	31,1	40,3	46,0	53,5
12»	28,4	28,0	35,2	45,4	51,3	58,8
13»	32,0	31,4	40,0	51,8	56,8	64,2
14»	36,1	35,3	44,0	55,0	60,9	70,0
15»	39,4	39,9	47,6	58,0	63,9	73,6
16»	42,4	43,7	51,0	61,0	66,2	76,1
17»	45,2	46,8	52,4	62,0	68,0	79,0



**Talia (cm) în funcție de vârstă (băieți)**

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	48,0	48,9	50,0	53,2	54,3	55,1
1»	50,5	51,2	52,8	56,3	57,5	58,7
2»	53,4	54,3	55,8	59,5	61,0	62,1
3»	56,1	57,0	58,6	62,4	64,0	65,5
4»	58,6	59,5	61,3	65,6	67,0	68,7
5»	61,0	61,9	63,4	67,9	69,6	70,9
6»	63,0	64,0	65,6	69,9	71,3	72,5
7»	65,0	65,9	67,5	71,4	73,0	74,1
8»	66,5	67,6	68,9	73,0	74,5	75,7
9»	67,8	68,8	70,1	74,5	75,9	77,1
10»	68,8	69,9	71,3	76,1	77,4	78,8
11»	69,9	71,0	72,6	77,3	78,9	80,4
12»	71,0	72,0	73,8	78,5	80,3	81,7
15»	72,9	74,3	76,0	81,3	86,5	84,9
18»	75,0	76,5	78,4	84,4	83,4	88,2
21»	77,2	78,6	80,8	86,8	88,2	91,0
24»	79,4	81,0	83,0	88,4	92,0	93,8
27»	81,4	83,2	85,5	92,2	94,6	96,3
30»	83,7	85,2	87,5	94,8	97,2	99,0
33»	86,0	87,4	90,0	97,4	99,7	101,4
36»	88,0	89,6	92,1	99,7	102,2	103,9
3,5 ani	90,3	92,1	95,0	102,5	105,0	106,8
4»	93,2	95,4	98,3	105,5	108,0	110,0
4,5»	96,3	98,3	101,2	108,5	111,2	113,5
5»	98,4	101,7	105,9	112,0	114,5	117,2
5,5»	102,4	104,7	108,0	115,2	118,0	120,1
6»	105,5	108,0	110,8	118,8	121,4	123,3
6,5»	108,6	110,9	113,9	122,0	124,4	126,4
7»	110,3	113,8	114,0	125,0	127,9	130,0
8»	116,4	118,8	122,0	131,0	134,3	136,4
9»	121,5	124,6	127,5	136,5	140,3	142,5
10»	126,4	129,2	133,0	142,0	146,2	149,1
11»	131,2	134,0	138,0	148,3	152,9	155,2
12»	135,8	138,8	142,7	154,9	159,5	162,4
13»	140,2	143,6	147,4	160,4	165,8	169,6
14»	144,9	148,3	152,4	166,4	172,2	176,0
15»	149,3	153,2	158,0	172,0	178,0	181,0
16»	154,0	158,0	162,2	177,4	182,0	181,0
17»	159,3	163,0	168,1	181,2	185,1	187,9

**Talia (cm) în funcție de vârstă (fete)**

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	47,0	48,0	49,2	52,1	53,3	54,5
1»	49,7	50,7	52,4	55,3	56,9	57,7
2»	52,2	53,3	55,0	58,6	59,9	60,8
3»	55,1	56,1	57,9	61,5	63,0	63,9
4»	57,4	58,6	60,5	64,1	65,6	66,4
5»	59,9	61,0	62,8	66,4	67,8	68,8
6»	62,1	63,0	64,3	68,2	69,8	70,8
7»	63,7	64,2	66,4	70,0	71,6	72,7
8»	65,2	66,1	67,7	71,6	73,1	75,2
9»	66,5	67,5	69,3	72,8	74,5	75,8
10»	67,7	68,8	70,5	74,2	75,9	77,1
11»	69,0	70,3	71,7	75,7	77,1	78,3
12»	70,3	71,4	72,8	76,3	78,3	79,3
15»	72,2	73,6	75,2	78,8	81,2	82,4
18»	74,0	75,8	77,5	82,1	84,4	86,0
21»	76,0	78,2	80,0	84,6	87,4	88,8
24»	78,4	80,4	82,6	87,5	90,2	92,2
27»	80,8	83,0	85,4	90,1	93,0	94,7
30»	83,4	85,6	87,8	92,8	95,6	97,3
33»	85,9	88,2	90,3	95,5	98,2	100,0
36»	88,6	90,8	92,9	98,1	100,8	102,9
3,5 ani	91,0	93,4	95,6	101,0	103,9	105,8
4»	94,0	96,2	98,4	104,2	106,9	109,1
4,5»	96,9	99,3	101,5	107,1	110,6	114,0
5»	99,9	102,4	104,9	110,7	114,0	116,5
5,5»	102,5	105,2	108,0	114,5	117,1	120,0
6»	105,3	108,0	111,0	118,0	120,8	124,0
6,5»	108,0	110,5	114,0	121,7	124,4	127,4
7»	111,0	113,6	117,0	125,0	128,1	131,3
8»	116,6	119,4	123,0	131,0	134,4	137,6
9»	122,0	124,4	128,5	136,7	140,6	143,8
10»	127,0	130,0	133,8	142,5	146,6	150,1
11»	131,0	134,2	138,6	148,6	153,9	156,8
12»	135,2	138,4	143,0	155,1	159,3	163,5
13»	139,5	143,1	148,0	160,3	164,3	168,0
14»	144,0	147,4	152,4	164,2	168,0	170,5
15»	148,1	151,6	156,3	167,0	170,3	172,6
16»	151,7	155,0	158,3	169,0	172,0	174,1
17»	154,2	157,3	161,2	170,0	173,1	175,5

## Perimetrul cranian (cm) la băieți în funcție de vârstă

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	32,5	33,2	34,0	35,5	36,5	37,7
1»	34,8	35,3	36,0	37,9	39,0	39,8
2»	36,9	37,3	38,0	40,3	40,9	41,8
3»	38,4	38,8	39,5	41,6	42,5	43,3
4»	39,6	40,2	40,8	42,9	43,8	44,5
5»	40,6	41,2	42,0	44,0	45,0	45,9
6»	41,5	42,2	42,7	45,3	46,0	46,7
7»	42,2	42,8	43,7	46,1	47,0	47,7
8»	42,8	43,6	44,2	46,8	47,7	48,4
9»	43,5	44,0	44,8	47,4	48,3	49,0
10»	44,0	44,6	45,4	48,0	48,8	49,6
11»	44,3	45,0	45,9	48,6	49,3	50,0
12»	44,6	45,3	46,2	49,1	49,8	50,7
15»	45,3	46,0	46,7	49,5	50,3	51,3
18»	46,0	46,6	47,3	49,9	50,7	51,6
21»	46,5	47,2	47,7	50,3	51,0	52,0
24»	47,0	47,6	48,1	50,5	51,3	52,3
27»	47,3	47,9	48,5	50,8	51,7	52,7
30»	47,5	48,2	48,8	51,1	52,0	53,0
33»	47,8	48,4	49,2	51,3	52,3	53,3
36»	48,0	48,6	49,5	51,5	52,6	53,5
3,5 ani	48,6	49,2	49,9	52,0	53,0	54,0
4»	49,0	49,6	50,2	52,4	53,4	54,3
4,5»	49,3	49,8	50,4	52,7	53,8	54,6
5»	49,6	50,1	50,7	53,1	54,2	55,0
5,5»	49,8	50,4	51,0	53,5	54,5	55,5
6»	50,5	50,6	51,2	54,0	54,8	55,7
6,5»	50,2	50,8	51,4	54,3	55,0	55,8
7»	50,4	51,0	51,6	54,5	55,3	56,0
8»	50,5	51,4	52,0	55,0	55,8	56,0
9»	50,8	51,7	52,5	55,5	56,3	57,2
10»	51,2	52,0	52,8	56,0	56,7	57,7
11»	51,5	52,3	53,2	56,3	57,2	58,2
12»	51,7	52,6	53,5	56,7	57,7	58,8
13»	51,9	52,8	53,7	57,3	58,1	59,2
14»	52,1	53,0	54,0	57,5	58,5	59,6
15»	52,3	53,2	54,3	57,8	58,8	60,0
16»	52,4	53,4	54,4	57,9	59,0	60,1
17»	52,5	53,5	54,6	58,0	59,1	60,2

## Perimetrul cranian (cm) la fete în funcție de vârstă

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	32,0	33,0	34,0	35,5	36,4	37,0
1»	33,8	34,8	36,0	38,0	38,8	39,5
2»	35,6	36,3	37,4	39,6	40,6	41,4
3»	36,9	37,7	38,5	41,3	42,2	43,0
4»	38,2	38,9	39,7	42,4	43,3	44,2
5»	39,2	39,9	40,7	43,5	44,4	45,4
6»	40,1	40,8	41,5	44,3	45,3	46,3
7»	41,0	41,7	42,5	45,3	46,2	47,3
8»	41,6	42,3	43,2	45,9	46,9	48,0
9»	42,4	42,9	43,7	46,6	47,6	48,5
10»	42,8	43,5	44,3	47,2	48,3	49,2
11»	43,2	43,9	44,8	47,8	48,7	49,6
12»	43,5	44,2	45,0	48,2	49,2	50,1
15»	44,2	45,1	45,9	48,7	49,6	50,2
18»	44,9	45,7	46,4	49,0	49,9	50,9
21»	45,4	46,1	46,9	49,4	50,2	51,2
24»	46,0	46,6	47,3	49,7	50,5	51,5
27»	46,5	47,0	47,8	50,0	50,7	51,8
30»	47,0	47,5	48,0	50,4	51,0	52,0
33»	47,3	47,9	48,4	50,6	51,4	52,4
36»	47,6	48,1	48,6	51,0	51,7	52,7
3,5 ani	47,8	48,3	49,0	51,5	52,3	53,2
4»	48,0	48,6	49,3	51,9	52,7	53,5
4,5»	48,3	48,9	49,7	52,3	52,9	53,8
5»	48,5	49,1	50,0	52,5	53,2	54,0
5,5»	48,8	49,4	50,2	52,7	53,5	54,2
6»	49,0	49,6	50,3	52,8	53,7	54,5
6,5»	49,2	49,8	50,6	53,0	53,9	54,6
7»	49,4	50,0	50,7	53,3	54,1	54,8
8»	49,7	50,3	51,0	53,6	54,4	55,2
9»	50,5	50,6	51,3	53,9	54,6	55,4
10»	50,3	50,8	51,5	54,1	54,8	55,6
11»	50,4	51,0	51,7	54,3	55,0	55,8
12»	50,5	51,2	51,9	54,6	55,2	56,1
13»	50,6	51,4	52,0	54,8	55,5	56,4
14»	50,7	51,5	52,1	55,0	55,7	56,4
15»	50,8	51,6	52,2	55,2	55,9	56,7
16»	50,9	51,7	52,3	55,3	56,0	56,9
17»	51,0	51,8	52,4	55,4	56,1	57,1

## Perimetrul toracelui (cm) la băieți în funcție de vârstă

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	31,7	32,3	33,5	36,0	36,8	37,3
1»	33,3	34,1	35,4	38,0	38,9	39,4
2»	35,0	35,7	37,0	40,0	40,8	41,6
3»	36,5	37,3	38,4	42,1	43,1	43,8
4»	38,1	38,8	39,8	43,5	44,5	45,7
5»	39,3	40,1	41,1	45,0	46,2	47,7
6»	40,6	41,4	42,4	46,3	47,6	49,0
7»	41,7	42,5	43,4	47,5	48,9	50,1
8»	42,7	43,5	44,4	48,5	49,9	51,1
9»	43,6	44,3	45,2	49,3	50,7	52,0
10»	44,3	45,0	46,0	50,0	51,5	52,8
11»	44,8	45,6	46,6	50,8	52,2	53,6
12»	45,3	46,1	47,0	51,2	52,8	54,3
15»	46,0	46,8	47,9	51,9	53,7	55,0
18»	46,5	47,4	48,6	52,4	54,3	55,6
21»	47,0	47,9	49,1	52,9	54,7	56,0
24»	47,6	48,4	49,5	53,2	55,1	56,4
27»	47,8	48,7	49,9	53,5	55,6	56,8
30»	48,2	49,1	50,3	53,9	55,8	57,3
33»	48,4	49,3	50,5	54,2	56,1	57,7
36»	48,6	49,7	50,8	54,6	56,4	58,2
3,5 ani	49,2	50,3	51,5	55,0	57,1	59,0
4»	50,0	51,2	52,4	55,8	58,0	59,9
4,5»	50,8	52,0	53,3	56,9	59,0	61,2
5»	51,3	52,8	54,0	58,0	60,0	62,6
5,5»	52,2	53,5	55,0	59,1	61,3	63,8
6»	53,0	54,4	56,0	60,2	62,5	62,1
6,5»	53,8	55,2	57,0	61,3	63,8	66,4
7»	54,6	56,2	57,9	62,3	65,1	67,9
8»	56,1	58,0	60,0	64,8	67,9	70,8
9»	57,7	59,6	61,9	67,1	70,6	73,8
10»	59,3	61,4	63,9	69,8	73,6	76,8
11»	61,1	63,0	66,0	72,1	76,2	79,8
12»	62,6	65,0	68,0	74,9	79,0	82,8
13»	64,7	66,9	70,2	78,2	82,2	87,0
14»	67,0	68,6	73,1	81,8	86,2	91,0
15»	70,0	72,6	76,3	85,7	90,1	94,2
16»	73,3	76,1	80,0	89,9	93,6	97,0
17»	77,7	80,1	82,9	92,2	95,5	98,4

*Perimetrul toracelui (cm) la fete în funcție de vârstă*

Vârsta	Centile					
	3	10	25	75	90	97
0 luni	30,8	31,8	33,2	35,7	36,4	37,0
1»	32,9	34,0	35,3	37,4	38,1	39,0
2»	34,6	35,7	37,2	39,1	40,0	40,9
3»	36,2	37,3	38,7	40,5	41,2	42,8
4»	38,1	39,1	40,4	42,1	43,2	44,3
5»	39,4	40,5	41,7	43,5	44,6	45,8
6»	40,6	41,6	42,9	44,9	46,1	47,2
7»	41,8	42,8	44,0	46,0	47,2	48,5
8»	42,8	43,7	44,9	46,9	48,3	49,8
9»	43,6	44,5	45,6	47,8	49,3	51,0
10»	44,3	45,2	46,2	48,1	50,1	52,0
11»	45,0	45,8	46,8	49,3	50,8	52,7
12»	45,5	46,3	47,3	49,9	51,4	53,3
15»	46,4	47,2	48,1	50,8	52,3	53,9
18»	47,1	47,8	48,7	51,3	52,9	54,5
21»	47,5	48,2	49,1	51,9	53,5	55,0
24»	47,8	48,6	49,5	52,5	54,0	55,6
27»	47,9	48,8	49,8	53,0	54,5	56,2
30»	48,0	48,9	49,9	53,3	55,0	56,8
33»	48,1	49,0	50,1	53,7	55,5	57,2
36»	48,2	49,1	50,3	54,0	56,0	57,6
3,5 ani	48,6	49,5	51,0	54,3	56,2	57,8
4»	49,2	50,4	51,6	55,1	56,9	58,6
4,5»	49,6	51,0	52,3	55,9	57,8	59,7
5»	50,4	51,6	53,0	56,9	58,8	61,0
5,5»	50,9	52,2	53,9	57,8	60,0	62,2
6»	51,5	53,0	54,8	58,6	61,2	63,6
6,5»	52,3	53,8	55,5	59,8	62,4	64,8
7»	53,2	54,6	56,3	61,0	63,7	66,6
8»	54,7	56,3	58,2	64,5	67,6	70,6
9»	56,3	58,0	60,0	68,1	71,4	75,1
10»	58,0	60,1	62,0	71,3	75,5	78,8
11»	59,8	62,2	64,4	74,5	78,6	82,3
12»	61,9	64,5	67,2	77,6	81,9	86,0
13»	64,3	66,8	70,0	80,9	85,0	88,0
14»	67,0	69,6	73,0	83,5	87,6	91,0
15»	70,0	75,9	76,2	85,5	89,3	92,6
16»	73,0	75,9	78,8	87,1	90,6	93,9
17»	75,4	78,0	80,7	88,0	91,1	94,6

**Masa corpului (kg) în raport cu talia (fete)**

Talia, cm	Centile						
	3	10	25	50	75	90	97
50	2,6	2,8	3,0	3,3	3,5	3,7	4,0
51	2,7	2,9	3,1	3,5	3,7	3,9	4,2
52	2,8	3,1	3,3	3,6	3,9	4,2	4,4
53	3,0	3,3	3,5	3,8	4,1	4,4	4,6
54	3,2	3,5	3,7	4,0	4,3	4,6	4,9
55	3,4	3,6	3,9	4,2	4,5	4,8	5,2
56	3,6	3,8	4,1	4,4	4,8	5,1	5,4
57	3,8	4,1	4,3	4,7	5,0	5,4	5,7
58	4,0	4,3	4,6	4,9	5,3	5,7	6,1
59	4,2	4,5	4,8	5,2	5,6	6,0	6,4
60	4,4	4,7	5,1	5,5	6,0	6,3	6,8
61	4,6	4,9	5,3	5,8	6,2	6,7	7,2
62	4,8	5,2	5,6	6,0	6,5	7,0	7,5
63	5,1	5,4	5,9	6,3	6,8	7,4	7,9
64	5,4	5,7	6,2	6,6	7,1	7,7	8,2
65	5,7	6,0	6,5	6,9	7,4	8,1	8,6
66	6,0	6,3	6,8	7,2	7,8	8,4	8,9
67	6,2	6,6	7,1	7,5	8,2	8,7	9,2
68	6,5	6,9	7,4	7,8	8,4	8,9	9,5
69	6,7	7,2	7,6	8,1	8,7	9,2	9,8
70	7,0	7,4	7,9	8,4	9,0	9,5	10,1
71	7,2	7,7	8,1	8,7	9,2	9,8	10,3
72	7,5	7,9	8,3	8,9	9,5	10,0	10,6
73	7,7	8,2	8,6	9,1	9,7	10,2	10,8
74	7,9	8,4	8,8	9,3	9,9	10,4	11,0
75	8,2	8,6	9,1	9,6	10,2	10,6	11,2
76	8,4	8,8	9,3	9,8	10,4	10,8	11,4
77	8,6	9,0	9,5	10,0	10,6	11,1	11,6
78	8,8	9,2	9,7	10,2	10,8	11,2	11,8
79	8,9	9,4	9,9	10,4	11,0	11,5	12,0
80	9,1	9,6	10,0	10,6	11,2	11,7	12,2
81	9,3	9,8	10,2	10,7	11,4	11,8	12,4
82	9,5	9,9	10,4	10,9	11,6	12,0	12,6
83	9,6	10,1	10,6	11,2	11,8	12,3	12,8
84	9,8	10,3	10,7	11,4	11,9	12,5	13,0
85	10,0	10,4	10,9	11,6	12,2	12,7	13,2
86	10,1	10,6	11,1	11,8	12,4	12,8	13,4
87	10,3	10,8	11,3	12,0	12,6	13,0	13,6
88	10,4	11,0	11,5	12,2	12,8	13,3	13,9
89	10,6	11,2	11,7	12,4	13,0	13,6	14,1
90	10,8	11,4	11,9	12,6	13,3	13,8	14,4
91	11,1	11,6	12,1	12,8	13,5	14,0	14,6
92	11,3	11,8	12,3	13,1	13,8	14,3	14,8
93	11,5	12,1	12,6	13,3	14,0	14,5	15,1

Continuare

Talía, cm	Centile						
	3	10	25	50	75	90	97
94	11,7	12,3	12,8	13,5	14,3	14,7	15,3
95	11,9	12,5	13,1	13,8	14,5	15,0	15,6
96	12,2	12,8	13,3	14,0	14,8	15,3	15,9
97	12,4	13,0	13,6	14,3	15,0	15,6	16,2
98	12,6	13,3	13,8	14,6	15,3	15,9	16,5
99	12,8	13,5	14,1	14,9	15,6	16,2	16,9
100	13,1	13,7	14,3	15,2	15,9	16,5	17,3
101	13,3	14,0	14,6	15,5	16,3	16,9	17,7
102	13,5	14,3	14,9	15,8	16,6	17,3	18,1
103	13,8	14,5	15,9	16,1	16,9	17,6	18,6
104	14,0	14,8	15,5	16,4	17,3	18,0	19,0
105	14,2	15,0	15,8	16,7	17,6	18,5	19,6
106	14,4	15,3	16,1	16,9	17,9	18,9	20,0
107	14,7	15,5	16,3	17,2	18,3	19,3	20,4
108	14,9	15,8	16,6	17,5	18,6	19,6	20,8
109	15,2	16,0	16,8	17,8	19,0	20,0	21,2
110	15,4	16,3	17,2	18,1	19,4	20,5	21,7
111	15,7	16,6	17,5	18,4	19,8	20,9	22,1
112	15,9	16,8	17,8	18,7	20,1	21,3	22,6
113	16,2	17,1	18,1	19,0	20,5	21,7	23,0
114	16,5	17,4	18,3	19,3	20,8	22,0	23,5
115	16,7	17,7	18,6	19,6	21,2	22,5	24,0
116	16,9	17,9	18,9	20,1	21,7	23,0	24,5
117	17,2	18,2	19,3	20,6	22,2	23,5	25,0
118	17,6	18,6	19,6	21,0	22,6	24,0	25,5
119	18,0	18,9	20,0	21,4	23,0	24,6	26,1
120	18,3	19,3	20,4	21,8	23,5	25,2	26,7
121	18,7	19,6	20,7	22,3	24,0	25,7	27,3
122	19,1	20,0	21,1	22,7	24,4	26,3	28,0
123	19,3	20,3	21,5	23,2	24,9	26,8	28,7
124	19,6	20,7	21,8	23,5	25,4	27,4	29,5
125	20,0	21,1	22,3	24,2	25,9	28,0	30,3
126	20,4	21,6	22,7	24,7	26,4	28,7	31,0
127	20,8	22,0	23,2	25,0	27,0	29,4	31,8
128	21,3	22,5	23,7	25,7	27,7	30,2	32,4
129	21,7	23,0	24,3	26,2	28,4	31,1	33,8
130	22,1	23,5	24,8	26,7	29,3	32,2	34,9
131	22,4	24,0	25,4	27,3	30,0	33,0	36,0
132	22,8	24,3	25,8	27,7	30,6	33,6	36,8
133	23,4	24,8	26,3	28,3	31,3	34,4	37,8
134	23,9	25,3	26,8	28,9	32,1	35,3	38,8
135	24,3	25,8	27,4	29,6	32,9	36,2	39,8
136	24,7	26,3	28,0	30,3	33,7	37,1	40,8
137	25,3	26,8	28,5	31,0	34,6	38,0	41,7



Continuare

Talía, cm	Centile						
	3	10	25	50	75	90	97
138	25,7	27,4	29,1	31,7	35,5	38,9	42,7
139	26,3	28,0	29,7	32,4	36,3	39,9	43,7
140	26,9	28,5	30,4	33,1	37,1	40,9	44,7
141	27,5	29,2	31,0	33,9	38,0	41,9	45,6
142	28,1	29,9	31,8	34,7	38,9	42,8	46,5
143	28,8	30,6	32,5	35,5	39,7	43,7	47,3
144	29,5	31,4	33,3	36,4	40,5	44,4	48,2
145	30,2	32,2	34,2	37,3	41,5	45,2	49,1
146	30,9	32,8	35,2	38,1	42,4	46,0	49,8
147	31,6	33,5	35,9	38,9	43,2	48,9	50,6
148	32,3	34,2	36,7	39,7	44,0	47,7	51,5
149	33,0	34,9	37,4	40,5	44,9	48,6	52,4
150	33,6	35,6	38,2	41,3	45,6	49,4	53,2
151	34,3	36,3	38,9	42,1	46,4	50,2	54,0
152	35,0	37,0	39,7	43,0	47,2	51,1	54,9
153	35,7	37,6	40,4	43,7	48,0	52,0	55,7
154	36,3	38,4	41,4	44,5	48,8	52,9	56,6
155	37,0	39,0	41,9	45,4	49,6	53,8	61,7
156	37,7	39,9	42,7	46,2	50,4	54,6	62,4
157	38,4	40,6	43,4	47,0	51,2	55,5	63,2
158	39,0	41,4	44,1	47,8	52,0	56,3	64,0
159	39,7	42,2	44,9	48,6	52,8	57,1	64,8
160	40,4	42,9	45,6	49,3	53,6	57,8	65,7
161	41,1	43,6	46,4	50,2	54,4	58,7	66,4
162	41,8	44,3	47,1	50,9	55,2	59,6	67,2
163	42,5	45,0	47,8	51,8	56,0	60,4	68,0
164	43,1	45,6	48,6	52,6	56,8	61,1	68,8
165	43,8	46,0	49,3	53,3	57,6	62,0	69,6
166	44,5	46,1	50,0	54,2	58,4	62,7	70,4
167	45,1	46,8	50,8	54,9	59,2	63,6	71,2
168	45,7	48,6	51,5	55,7	60,0	64,4	72,0
169	46,5	49,3	52,3	56,6	60,8	65,2	72,8
170	47,2	50,0	53,1	57,3	61,7	66,0	73,6
171	47,8	50,7	53,7	58,1	62,5	66,8	74,4
172	48,5	51,4	54,5	58,9	63,3	67,6	75,2
173	49,3	52,2	55,3	59,7	64,2	68,5	76,0
174	49,8	52,9	56,1	60,5	65,0	69,3	76,8
175	50,5	53,6	56,8	61,3	65,8	70,1	77,7
176	51,2	54,3	57,6	62,1	66,6	70,8	78,4
177	51,8	55,1	58,3	62,9	67,5	71,7	79,3
178	52,6	55,8	59,1	63,6	68,3	72,6	80,0
179	53,2	56,5	59,9	64,5	69,1	73,3	80,9
180	53,9	57,3	60,7	65,2	69,9	74,0	81,7

**Masa corpului (kg) în raport cu talia (băieți)**

Talia, cm	Centile						
	3	10	25	50	75	90	97
50	2,7	2,9	3,1	3,4	3,7	3,9	4,1
51	2,8	3,0	3,3	3,6	3,9	4,1	4,3
52	3,0	3,2	3,5	3,8	4,1	4,3	4,5
53	3,2	3,4	3,6	4,0	4,3	4,5	4,8
54	3,3	3,5	3,8	4,2	4,5	4,8	5,0
55	3,4	3,7	4,0	4,3	4,7	5,0	5,3
56	3,6	3,9	4,2	4,6	4,9	5,3	5,6
57	3,8	4,1	4,4	4,8	5,2	5,6	5,9
58	4,0	4,3	4,7	5,1	5,5	5,9	6,3
59	4,3	4,6	5,0	5,4	5,8	6,2	6,6
60	4,6	4,9	5,3	5,7	6,1	6,6	7,0
61	4,8	5,2	5,6	6,0	6,4	6,9	7,3
62	5,1	5,5	5,9	6,3	6,8	7,3	7,7
63	5,4	5,8	6,2	6,6	7,1	7,6	8,1
64	5,7	6,1	6,5	6,9	7,4	7,9	8,5
65	6,0	6,4	6,8	7,2	7,7	8,3	8,8
66	6,2	6,6	7,0	7,5	8,0	8,6	9,1
67	6,5	6,9	7,3	7,8	8,3	8,9	9,4
68	6,7	7,1	7,6	8,0	8,6	9,2	9,7
69	7,0	7,3	7,8	8,3	8,8	9,4	10,0
70	7,2	7,6	8,0	8,6	9,1	9,7	10,3
71	7,4	7,8	8,3	8,8	9,3	10,0	10,5
72	7,6	8,1	8,5	9,0	9,6	10,3	10,8
73	7,8	8,3	8,8	9,3	9,9	10,5	11,0
74	8,1	8,5	9,0	9,5	10,1	10,7	11,3
75	8,3	8,8	9,2	9,7	10,3	11,0	11,6
76	8,5	9,0	9,4	10,0	10,6	11,2	11,8
77	8,8	9,2	9,6	10,2	10,8	11,4	12,0
78	9,0	9,4	9,8	10,4	11,1	11,7	12,3
79	9,2	9,6	10,1	10,7	11,3	11,9	12,5
80	9,4	9,8	10,3	10,9	11,5	12,2	12,7
81	9,6	10,0	10,5	11,1	11,8	12,4	12,9
82	9,8	10,2	10,7	11,3	12,0	12,6	13,2
83	9,9	10,3	10,9	11,5	12,2	12,8	13,4
84	10,1	10,5	11,1	11,7	12,4	13,0	13,6
85	10,2	10,7	11,3	11,9	12,6	13,3	13,9
86	10,4	10,9	11,5	12,1	12,8	13,5	14,2
87	10,6	11,1	11,7	12,3	13,0	13,8	14,4
88	10,8	11,3	11,9	12,5	13,3	14,0	14,6
89	10,8	11,5	12,1	12,8	13,5	14,2	14,9
90	11,1	11,7	12,3	13,0	13,7	14,4	15,1
91	11,3	11,9	12,5	13,2	14,0	14,6	15,3
92	11,5	12,2	12,7	13,4	14,2	14,8	15,3
93	11,8	12,4	12,9	13,7	14,4	15,1	15,8

Continuare

Talìa, cm	Centile						
	3	10	25	50	75	90	97
94	12,0	12,6	13,2	13,9	14,6	15,3	16,0
95	12,2	12,8	13,4	14,2	14,9	15,5	16,2
96	12,4	13,0	13,6	14,4	15,2	15,8	16,5
97	12,7	13,3	13,9	14,7	15,4	16,1	16,7
98	12,9	13,5	14,2	14,9	15,7	16,3	17,0
99	13,2	13,8	14,4	15,2	15,9	16,6	17,4
100	13,4	14,0	14,7	15,5	16,2	16,9	17,7
101	13,6	14,3	15,0	15,8	16,6	17,2	18,2
102	13,8	14,5	15,3	16,0	16,9	17,6	18,6
103	14,1	14,7	15,5	16,3	17,2	18,0	19,0
104	14,3	14,9	15,8	16,6	17,5	18,4	19,3
105	14,5	15,2	16,1	17,0	17,9	18,7	19,8
106	14,7	15,4	16,4	17,3	18,2	19,2	20,2
107	15,0	15,7	16,6	17,6	18,6	19,5	20,6
108	15,3	16,0	16,9	17,9	19,0	19,9	21,1
109	15,5	16,2	17,2	18,2	19,3	20,3	21,5
110	15,8	16,6	17,5	18,5	19,6	20,7	22,0
111	16,1	16,8	17,8	18,8	20,0	21,1	22,5
112	16,3	17,1	18,1	19,2	20,3	21,5	22,8
113	16,6	17,4	18,4	19,5	20,7	21,9	23,3
114	17,0	17,6	18,7	19,8	21,1	22,3	23,7
115	17,3	18,1	19,0	20,3	21,5	22,7	24,2
116	17,6	18,5	19,5	20,6	21,9	23,2	24,7
117	18,0	18,9	19,9	21,0	22,3	23,6	25,2
118	18,4	19,3	20,3	21,5	22,8	24,1	25,7
119	18,7	19,6	20,6	22,0	23,3	24,5	26,1
120	19,0	19,9	21,0	22,4	23,7	25,0	26,6
121	19,4	20,3	21,4	22,7	24,2	25,5	27,1
122	19,7	20,6	21,7	23,1	24,7	26,0	27,7
123	20,0	21,0	22,0	23,5	25,2	26,5	28,3
124	20,4	21,4	22,5	24,0	25,7	27,1	28,9
125	20,8	21,7	22,9	24,4	26,2	27,7	29,5
126	21,2	22,1	23,4	24,9	26,7	28,4	30,2
127	21,5	22,5	23,7	25,4	27,3	28,9	30,8
128	21,9	22,9	24,4	25,9	27,8	29,6	31,5
129	22,4	23,3	24,6	26,4	28,4	30,4	32,4
130	22,8	23,7	25,0	26,9	29,2	31,0	33,2
131	23,2	24,2	25,5	27,5	29,7	31,7	34,0
132	23,5	24,6	26,0	28,1	30,3	32,5	34,8
133	23,9	25,0	26,5	28,8	31,2	33,4	35,6
134	24,3	25,5	27,0	29,3	31,8	34,0	36,4
135	24,7	26,0	27,5	29,9	32,6	34,9	37,4
136	25,2	26,5	28,0	30,5	33,5	35,7	38,3
137	25,7	27,0	28,5	31,1	34,3	36,5	39,2
138	26,3	27,5	29,1	31,7	35,0	37,4	40,2

Continuare

Talìa, cm	Centile						
	3	10	25	50	75	90	97
139	26,7	28,1	29,7	32,5	35,7	38,3	41,2
140	27,2	28,6	30,3	33,2	36,5	39,2	42,2
141	27,7	29,2	30,9	34,0	37,4	40,0	43,4
142	28,8	29,7	31,5	34,6	38,0	40,9	44,5
143	29,0	30,4	32,3	35,2	38,9	41,9	45,5
144	29,6	31,1	33,0	35,9	39,7	42,8	46,5
145	30,2	31,8	33,7	36,7	40,5	43,7	47,4
146	30,8	32,4	34,4	37,4	41,3	44,6	48,3
147	31,5	33,1	35,2	38,1	42,1	45,5	49,3
148	32,1	33,8	35,9	38,9	42,9	46,4	50,2
149	32,7	34,4	36,6	39,6	43,7	47,2	51,2
150	33,4	35,1	37,2	40,3	44,5	48,1	52,2
151	34,0	35,8	38,0	41,1	45,3	49,0	53,1
152	34,6	36,5	38,7	41,8	46,1	49,9	54,0
153	35,2	37,1	39,4	42,6	46,9	50,8	54,9
154	35,9	37,8	40,1	43,3	47,7	51,7	55,9
155	36,5	38,5	40,8	44,0	48,5	52,6	56,6
156	37,1	39,1	41,5	44,7	49,3	53,4	57,7
157	37,7	39,8	42,2	45,5	50,0	54,3	58,7
158	38,4	40,5	42,9	46,2	50,8	55,2	59,6
159	39,0	41,2	43,6	47,0	51,6	56,1	60,6
160	39,6	41,8	44,5	47,7	52,4	57,0	61,5
161	40,3	42,5	45,0	48,5	53,2	57,9	62,4
162	40,9	43,2	45,8	49,2	54,0	58,7	63,4
163	41,5	43,8	46,5	49,9	54,8	59,6	64,3
164	42,2	44,5	47,2	50,7	55,6	60,5	65,3
165	42,9	45,2	47,9	51,5	56,4	61,4	66,2
166	43,6	46,0	48,7	52,3	57,2	62,3	67,0
167	44,3	46,7	49,5	53,1	58,0	63,1	67,9
168	45,0	47,5	50,3	53,9	58,0	64,0	68,8
169	45,7	48,2	51,1	54,7	59,6	64,8	69,7
170	46,4	49,0	51,8	55,5	60,5	65,7	70,5
171	47,1	49,7	52,6	56,4	61,4	66,6	71,4
172	47,8	50,5	53,4	57,2	62,1	67,4	72,3
173	48,5	51,2	54,2	58,0	63,0	68,3	73,1
174	49,2	52,0	55,0	58,8	63,8	69,1	74,0
175	49,8	52,7	55,8	59,6	64,6	70,0	74,9
176	50,6	53,5	56,5	60,4	65,5	70,9	75,7
177	51,3	54,3	57,4	61,2	66,3	71,7	76,6
178	51,9	55,0	58,2	62,0	67,1	72,6	77,5
179	52,6	55,8	59,0	62,8	67,9	73,4	78,4
180	53,5	56,6	59,8	63,7	68,8	74,4	79,2

## ANEXA 3

## STADIILE PUBERTARE TANNER

*Stadiile pubertare Tanner pentru fete*

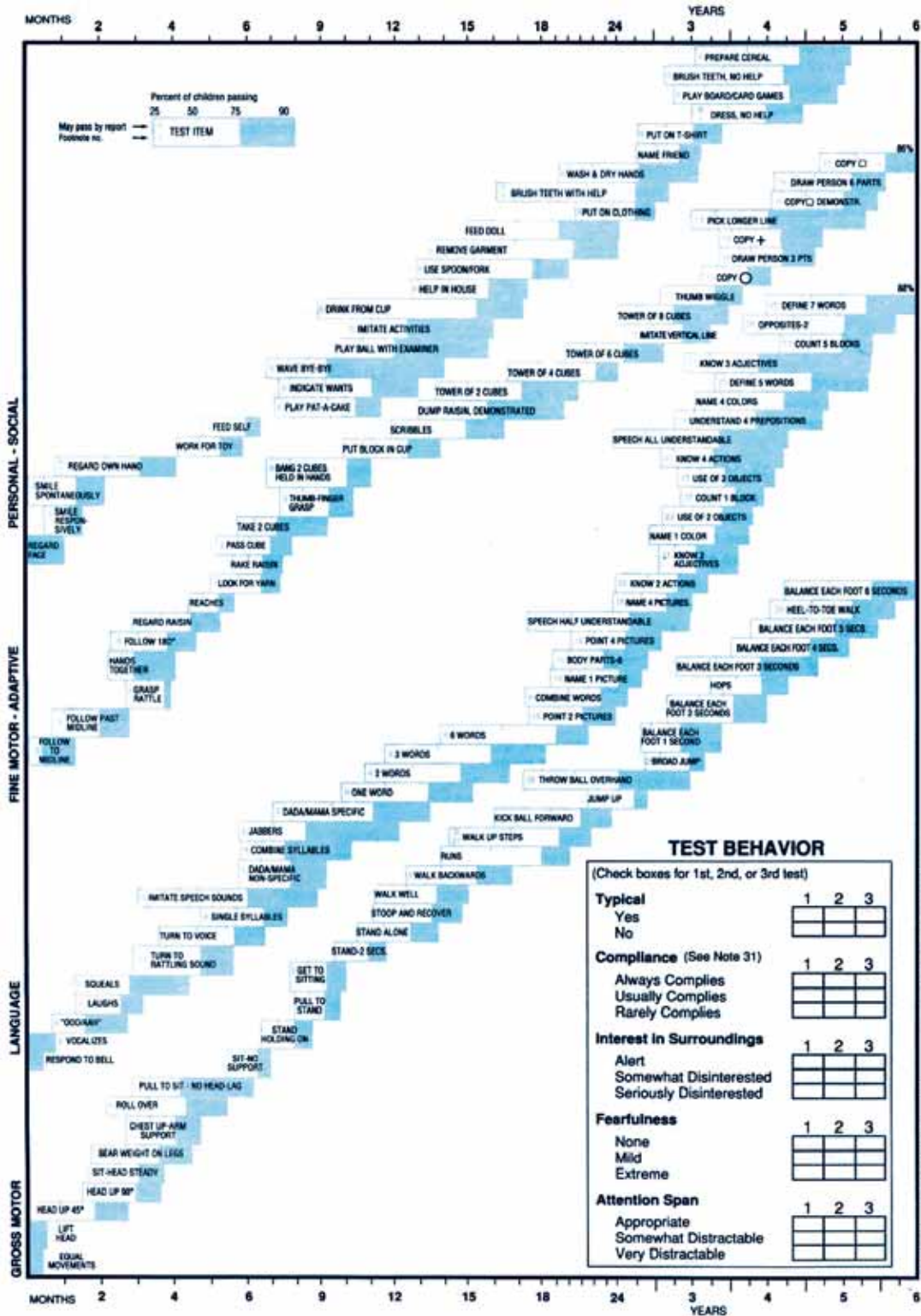
Stadiul Tanner	Glanda mamară	Pilozitate pubiană
I	Prepubertar: doar papila mamară este vizibilă în relief	Prepubertar: nu există pilozitate pubiană
II	Mugurii mamari sunt vizibili sau palpabili; areola se mărește	Pilozitate pubiană rară, îndeosebi la nivelul labiilor; firul de păr este lung, drept/sau ușor ondulat, slab pigmentat
III	Continuă creșterea în dimensiuni ai mugurilor mamari și ai areolei, fără o separare netă a conturilor acestora	Pilozitatea se extinde pe muntele pubisului, firul de păr este mai gros și mai închis la culoare
IV	Proiecția papilei și areolei mamare deasupra planului sânelui	Fir de păr gros, de tip adult; pilozitatea nu se extinde spre părțile mediale ale coapselor
V	Forma adultă: proiecția doar a papilei deasupra planului sânelui	Fir de păr de tip adult cu distribuție clasică de triunghi inversat

*Stadiile pubertare Tanner pentru băieți*

Stadiul Tanner	Testicule/penis	Pilozitate pubiană
I	Prepubertar: diametrul testicular < 2,5 cm sau volum testicular < 4 ml	Prepubertar: nu există pilozitate pubiană
II	Diametrul testicular maxim >2,5 cm sau volum testicular > 4 ml; scrotul își modifică culoarea și se subțiază	Pilozitate pubiană rară, îndeosebi la baza penisului; firul de păr este lung, ușor ondulat, slab pigmentat
III	Penisul crește în lungime și grosime; continuă creșterea în dimensiuni ai testiculelor	Pilozitatea se extinde pe muntele pubisului, firul de păr este mai gros și mai închis la culoare
IV	Continuă creșterea penisului; scrotul devine închis la culoare	Fir de păr gros, de tip adult; pilozitatea nu se extinde spre părțile mediale ale coapselor
V	Forma adultă a penisului și testiculelor	Fir de păr de tip adult; pilozitatea se extinde spre părțile mediale ale coapselor și spre linia albă mediană, dispoziția fiind triunghiulară

# ANEXA 4

## TESTUL DENVER II



©1969, 1989, 1990 W. K. Frankenburg and J. B. Dodds ©1978 W. K. Frankenburg

## ANEXA 5

## TABELE CENTILICE ALE VALORILOR TENSIUNII ARTERIALE LA COPII

Valoarea tensiunii arteriale, corespunzătoare percentilei 90 și 95 în dependență de vârstă și talie la fete  
(după Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children, 1987)

Vârsta (ani)	Percentilele TA	TA <i>sistolă</i> în corespundere cu percentilele vârstei							TA <i>diastolică</i> în corespundere cu percentilele vârstei						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95	101	102	103	104	105	107	107	57	57	58	58	59	60	60
2	90	99	99	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95	101	102	104	106	108	109	110	61	61	62	62	63	64	65
3	90	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68
4	90	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71
	95	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90	118	118	119	121	122	123	124	75	76	76	77	78	79	80
	95	121	122	123	125	126	127	128	79	80	81	82	83	83	84
147	90	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90	121	121	122	124	125	126	127	78	78	78	79	80	81	82
	95	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95	126	126	127	129	130	131	132	83	83	86	84	85	86	86

**Valoarea tensiunii arteriale, corespunzătoare percentilei 90 și 95 în dependență de vârstă și talie la băieții  
(după Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children, 1987)**

Vârsta (ani)	Percentilele TA	TA <i>sistolică</i> în corespundere cu percentilele vârstei							TA <i>diastolică</i> în corespundere cu percentilele vârstei						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	90	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71
5	90	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	90	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	90	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	90	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80
9	90	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	81
10	90	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	90	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	90	115	116	117	119	121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	90	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	90	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	90	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	90	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89



## ANEXA 6

## VALORI DE REFERINȚĂ ERITROCITARI

Evaluare celulară	Adult	Nou-născut	3 luni	1 an	8 ani
Număr de eritrocite ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	B: 4,4-5,9 F: 3,8-5,2	5-6,3	3,8-5,2	3,5-4,9	3,9-5,1
Hemoglobină (Hb) (g/dl)	B: 14-18 F: 12-16	18-21,5	13,3-16,5	10-14	11,5-14,8
Hematocrit (%)	B: 40-52 F: 35-47	51-65	39-52	37-49	36-46
VCM (volum corpuscular mediu) ( $\mu\text{m}^3=\text{fl}$ )	B: 80,5-100 F: 80,5-100	94-105	92-112	87-100	80-90
HCM (pg) (hemoglobina corpusculară medie)	B: 26,4-34 F: 26,4-34	30-42	27-39	22-32	23-32
CMHC (g/dl) (concentrația medie a hemoglobinei corpusculare)	B: 31,4-36,3 F: 31,4-36,3	32-35	32-34	28-31	27-29
DCM ( $\mu\text{m}$ ) (diametrul corpuscular mediu)	B: 7,2-7,8 F: 7,2-7,8	8,6	8,1	7,7	7,7

## VALORI DE REFERINȚĂ LEUCOCITARI

Tip de celulă	Adulți	Nou-născut	1 an	6 ani
Leucocite ( $10^3/\mu\text{l}$ )	4,3-10 100%	9-30 100%	6-17,5 100%	5-14,5 100%
Neutrofile ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1,8-7,7 59%	6-2,6 61%	1,5-8,5 31%	1,5-8 51%
Ștăbi ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0-0,7 3%	1,6 9%	0,35 3,1%	0-0,1 3%
Polimorfonucleare ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1,8-7 56%	9,4 52%	3,2 28%	1,5-7 48%
Eozinofile ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0-0,45 2,7%	0,02-0,85 2,2%	0,05-0,7 2,6%	0-0,6 2,7%
Bazofile ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0-0,2 0,5%	0-0,64 0,6%	0-0,2 0,4%	0-0,2 0,5%
Limfocite ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1-4,8 34%	2-11 31%	4-10,5 61%	1,5-7 41%
Monocite ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0-0,8 4%	0,4-3,1 5,8%	0,05-1,1 4,8%	0-0,8 4,3%

## VALORI DE REFERINȚĂ LIMFOCITARI

Tip de limfocit	Număr de celule/ $\mu\text{l}$	Raportul total al limfocitelor
Limfocite B	70-210	2-15%
Limfocite T	750-1350	68-82%
T helper (CD4)	500-900	35-55%
T supresor (CD8)	220-580	20-36%
Raport CD4/ CD8	>2	

## ANEXA 7

## CELULELE MĂDUVEI OSOASE

Linii celulare	Medie normală (%)	Interval normal (%)
<b>Seria neutrofilă</b>	53,6	33,6-73,6
<b>Mieloblaști</b>	0,9	0,1-1,7
<b>Promielocite</b>	3,3	1,9-4,7
<b>Mielocite</b>	12,7	8,5-16,9
<b>Metamielocite</b>	15,9	7,4-24,7
<b>Ștabi</b>	12,4	9,4-15,4
<b>Polimorfonucleare</b>	7,4	3,8-11
<b>Seria eozinofilă</b>	3,1	1,1-5,2
<b>Bazofile și mastocite</b>	0,1	
<b>Seria eritroidă</b>	25,6	15-36,2
<b>Pronormoblaști</b>	0,6	0,1-1,1
<b>Normoblaști bazofili</b>	1,4	0,4-2,4
<b>Normoblaști policromatofili</b>	21,6	13,1-30,1
<b>Normoblaști ortocromatici (oxifili)</b>	2	0,3-3,7
<b>Limfocite</b>	16,2	8,6-23,8
<b>Celule plasmatică</b>	1,3	0-3,5
<b>Monocite</b>	0,3	0-0,6
<b>Megacariocite</b>	0,1	
<b>Celule reticulare</b>	0,3	0-0,8
<b>Raport granulocitopoieză/eritropoieză</b>	2,3	1,1-3,5

## ANEXA 8

## VALORI HEMATOLOGICE

Parametrul determinat	Valoare (convențională)	Valoare (UI)	Factori de conversie
<b>Autohemoliză</b>	Fără glucoză: < 3,5% hemoliză Cu glucoză: < 0,6% hemoliză Cu ATP: < 0,8% hemoliză		
<b>Carboxihemoglobină (CO-Hb)</b>	Nefumători: 0-2,3% Hb Fumători: 2,1-4,2% Hb Toxic: > 20% Hb Letal: > 50% Hb		
<b>Durata de viață eritocitară</b>	120 zile Marcare cu crom radioactiv, T <sup>1/2</sup> : 28 zile		
<b>Feritină</b>	b: 15-400 ng/ml f: 10-200 ng/ml	15-400 μg/l 10-200 μg/l	
	< 1 lună: 150-600 ng/ml 2-3 luni: 37-223 ng/ml 4-5 luni: 19-142 ng/ml 0,5-15 ani: 7-140 ng/ml		1,0
<b>Folați</b>	150-450 ng/ml eritrocite	340-1020 nmol/l eritrocite	2,27
<b>Glucozo-6-fosfat dehidrogenază</b>	120-240 mU/milioane eritrocite	5-15 U/g Hb	
<b>Haptoglobină</b>	50-220 mg/dl	0,5-2,2 g/l	
<b>Hemoglobină (Hb)</b>	b: 14-18 g/dl f: 12-16 g/dl	b: 140-180 g/l f: 120-160 g/l	10

## ANEXA 9

## VALORI ALE COAGULĂRII SERICE

Parametrul determinat	Valoare
Activatorul plasminogenului tisular	Activitate: <200U/l După ocluzie venoasă: >1000 U/l Imunologic: 2-7 µg/l După ocluzie venoasă: 8,8-44,8 µg/l
α <sub>2</sub> -antiplasma	Activitate funcțională: 70-130% Determinare imunologică: 0,06-0,1g/l
Antitrombină III (AT III)	Activitate funcțională: 70-120% Determinare imunologică: 0,14-0,39 g/l < 1 lună: 40-80%
Cofactor heparinic II	80-115%
Complexul trombină-antitrombină III	1,0-4,1 µg/l
D-dimeri	20-400 µg/l
<b>Factori de coagulare</b>	
Fact. I (fibrinogen)	180-350 mg/dl
Fact. II (protrombina)	70-120%
Fact. V (proaccelerină)	70-120%
Fact. VII (proconvertina)	70-120%
Fact. VIII (globulina A antihemofilică)	70-150%
Fact. IX (factorul Christmas)	70-120%
Fact. X (factorul Stuart-Prower)	70-120%
Fact. XI (plasma tromboplastin antecedent)	70-120%
Fact. XII (factorul Hageman)	70-150%
Fact. XIII (factorul stabilizator de fibrină, Laky-Lorand)	70-120%
Factor plachetar IV	1,4-6,1 µg/l
Factorul vonWillebrand	60-120%
Fibrinogen (Fact. I)	180-350 mg/dl
Heparină	Interval terapeutic: 0,2-0,8 U/ml
Kininogen	91-135%
Plasminogen	Activitate: 70-120% Imunologic: 0,06-0,25 g/l 2,4-3,8 CAT U/ml
Precalcreina (factorul Fetcher)	0,8-1,14 U/ml sau mg/dl
Prođuși de degradare ai fibrinogenului	<1 mg/l
Proteina C	Activitate funcțională: 58-148% Imunologic: 0,61-1,32 U/ml
Proteina S	Activitate funcțională: 58-148% Imunologic: 0,61-1,32 U/ml Ac. anti-proteina S: 0,67-1,25 U/ml Proteina de legare C 4b: 0,68-1,4 U/ml Proteina S liberă: 0,23-0,49 U/ml
P'TT (timpul parțial de tromboplastină)	35-55 s

Parametrul determinat	Valoare
<b>Rezistența proteinei C activate (rezistența PCA)</b>	
<b>Rata PCA</b>	>2
<b>Sensibilitatea PCA</b>	>29%
<b>Test de paracoagulare protaminică</b>	negativ
<b>Timpul de coagulare trombinică</b>	15-24 s
<b>Timpul de liză a cheagului euglobulinic</b>	2-12 h
<b>Timpul de liză a fibrinei</b>	> 60 min
<b>Timpul de protrombină (PT, Quick)</b>	70-120%
<b>Valoarea terapeutică INR (timpul de coagulare plasmatică a pacientului în sec/timpul de coagulare a plasmei normale în sec)</b>	2-3
<b>Timpul de reptilază</b>	15-24 s
<b>Timpul de retragere al cheagului</b>	Începe după 60 min, se termină complet după <24 h
<b>Timpul de sângerare</b>	
<b>Metoda Duke</b>	< 4 min
<b>Metoda Ivy</b>	1-9 min
<b>Simplat</b>	<7 min
<b>Timpul de trombină (timpul plasmatrombinic)</b>	14-21 s
<b>Trombocite</b>	140-440 × 10 <sup>3</sup> /μl

## ANEXA 10

## VALORILE DE REFERINȚĂ ALE PARAMETRILOR SERICI

Parametrul determinat	Valoare convențională	Valoare UI	Factori de conversie
Acid $\delta$ -aminolevulinic	15-23 $\mu$ g/dl	1,1-1,7 $\mu$ mol/l	0,073
Acid folic	3,6-15 ng/ml	8,2-24 nmol/l	2,266
Acid uric	B: 2,5-8 mg/dl F: 1,5-6 mg/dl	150-480 $\mu$ mol/l 90-360 $\mu$ mol/l	59,48
Acizi biliari	6 $\mu$ mol/l		
Acizi grași totali	120-420 mg/dl	7,0-15,5 mmol/l	0,037
Acizi grași liberi	<18 mg/dl	<0,67 mmol/l	0,037
Lipide neutre Fosfolipide Trigliceride Lipoproteina (a) Apolipoproteina A-1 Apolipoproteina B	0-150 mg/dl 150-380 mg/dl < 160 mg/dl < 30 mg/dl > 95 mg/dl < 111 mg/dl	< 1,8 mmol/l	0,0113
Adenozin-S monofosfatul ciclic	5-25 nmol/l		
Aglutinine la rece	Titru: <1:16		
Alanin-aminotransferaza (GPT)	0-23 U/I < 1 lună: 32 U/I <1 an: 36 U/I <16 ani: <21 U/I	0,038 $\mu$ kat/l < 1 lună: 0,53 $\mu$ kat/l <1 an: 0,59 $\mu$ kat/l <16 ani: <,3459 $\mu$ kat/l	0,01667
Albumina	3,5-5,2g/dl	33-55 g/l	10
Aldolază	0-6 U/I <1an <12,4 U/I	0-100 nkat/l 0-200 nkat/l	16,67
$\alpha_1$ -antitripsină	85-200 mg/dl	0,8-2,0 g/l	0,01
$\alpha$ -fetoproteină	< 7 U/ml Nou-născut: <100,000 U/I Sarcină în funcție de săptămână: <350 U/ml	< 10 $\mu$ g/l <140,000 $\mu$ g/l <500 $\mu$ g/l	1,43
$\alpha_1$ -microglobuline	19,9-50,3 mg/l		
$\alpha_2$ -microglobuline	B: 1,5-3,5 g/l F: 1,8-4,2 g/l		

Parametrul determinat	Valoare convențională	Valoare UI	Factori de conversie
<b>Aluminiu</b>	< 30 µg/l Toxic >100 µg/l		
<b>Amilază</b>	60-180 U/l	0,8-3,2	0,01667
<b>Amilază totală</b>	B: 102-358 U/l F: 150-468 U/l		
<b>Amilază pancreatică</b>	B: 19-151 U/l F: 55-219 U/l		
<b>Amilază salivară</b>	B: 38-257 U/l F: 44-235 U/l		
<b>Raport pancreatic/salivar</b>	B: 0,11-2,5 F: 0,24-3,5		
<b>Amoniu</b>	B: 25-94 µg/l F: 19-82 µg/l Nou-născut (la termen) 45-109 µg/dl Sugar prematur 31-211 µg/dl Luna 1-6 22-94 µg/dl	15-55 µmol/l 11-48 µmol/l 27-63 µmol/l 16-123 µmol/l 13-55 µmol/l	0,587
<b>Anioni</b>	155 mmol/l		
<b>Ac. anti-ADN dublu-catenar (ds-DNA-ab)</b>	< 5 mg/l		
<b>Ac. anti-ADN mono-catenar (ss-DNA-ab)</b>	0-20% legat		
<b>Anticorpi anti-S mitocondriali</b>	Negativ: titru < 1:20 Pozitiv: titru > 1:20		
<b>Anticorpi anti-nucleari (ANA)</b>	Negativ: titru < 1:20 Pozitiv: titru < 1:160		
<b>Ac. anti-receptori de acetilcolină</b>	< 1,0 nmol/l		
<b>Anticorpi Brucella</b>	< 1 : 5 0		
<b>Anticorpi Candida</b>	< 1:320		
<b>Anti-hialuronidază</b>	titru < 128 U/l		

Parametrul determinat	Valoare convențională	Valoare UI	Factori de conversie
<b>Apolipoproteina A-1, Apolipoproteina B</b>	> 95 mg/dl < 111 mg/dl		
<b>Aspartat-aminotransferază</b>	0-19 U/l < 1 lună: < 38 U/l < 1 an: < 27 U/l < 16 ani: < 22 U/l	0-0,31 $\mu$ kat/l 0,01667 < 1 lună: < 0,63 $\mu$ kat/l < 1 an: < 0,45 $\mu$ kat/l < 16 ani: < 0,37 $\mu$ kat/l	0,01667
<b>Aur</b>	< 10 $\mu$ g/dl	< 0,51 $\mu$ mol/l	0,051
<b>Baze (total) S Exces de baze</b>	145-155 mval/l -3,4-2,3 mval/l	145-155 mmol/l -3,4-2,3 mmol/l	1,0 1,0
<b><math>\beta</math>-caroten</b>	90-350 $\mu$ g/l		
<b><math>\beta_2</math>-microglobulină</b>	1,1-2,4 mg/l		
<b>Bicarbonat actual, bicarbonat standard</b>	20-26 mval/l 21-27 mval/l	20-26 mmol/l 21-17 mmol/l	1,0
<b>Bilirubina totală</b>	0,3-1,0 mg/dl Nou-născut: 24 h: <4,0 mg/dl 24-48 h: <9,0 mg/dl Până la ziua a 5-a: <12,5 mg/dl	5,1-17 $\mu$ mol/l <68,4 $\mu$ mol/l <153,9 $\mu$ mol/l <230,85 $\mu$ mol/l	17,10
<b>Bilirubina directă</b>	0,1-0,3 mg/dl	1,7-5,1 $\mu$ mol/l	17,10
<b>Bilirubina indirectă</b>	0,2-0,7 mg/dl	3,4-12 $\mu$ mol/l	17,10
<b>Calciferol (Vit.D<sub>3</sub>) 25(OH)D (calcifediol) 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcifediol)</b>	8-80 ng/ml 16-65 pg/ml	20-200 mmol/l 40-160 pmol/l	2,469 2,469
<b>Calciu ionizat, Calciu total</b>	2,2-2,8 mval/l 4,5-6,5 mval/l	1,1-1,4 mmol/l 1,25-2,751 mmol/l	0,5 0,5
<b>Capacitatea de legare a Fe</b>	250-370 $\mu$ g/dl	45-66 $\mu$ mol/l	0,1791
<b>Carotenoizi</b>	50-300 $\mu$ g/dl	0,9-5,6 $\mu$ mol/l	0,0186
<b>Cationi</b>	155 mmol/l		
<b>Ceruloplasmină</b>	20-60 mg/dl	0,2-0,6 g/l	0,01
<b>Citrat</b>	1,7-3,0 mg/dl	88-156 $\mu$ mol/l	52
<b>Clorid</b>	98-106 mval/l	98-106 mmol/l	1,0
<b>Cobalt</b>	<0,5 $\mu$ g/l	8,5 nmol/l	16,968



Parametrul determinat	Valoare convențională	Valoare UI	Factori de conversie
<b>Colesterol total</b>	<b>Fără risc de ATS:</b> <200 mg/dl <b>Risc potențial:</b> 200-239 mg/dl <b>Risc crescut:</b> >240 mg/dl <b>Cu cardiopatie ischemică:</b> <180 mg/dl	<5,2 mmol/l 5,2-6,2 mmol/l >6,2 mmol/l < 4,5 mmol/l	0,02586
<b>LDL-colesterol</b>	<b>Fără risc de ATS:</b> <130 mg/dl <b>Risc potențial:</b> 130-159 mg/dl <b>Risc crescut:</b> >160 mg/dl <b>Profilaxie secundară în cardiopatie ischemică:</b> <100 mg/dl	<3,36 mmol/l 3,4-4,1 mmol/l >4,1 mmol/l < 2,6 mmol/l	0,02586
<b>HDL-colesterol</b>	<b>Fără risc de ATS:</b> >55 mg/dl <b>Risc potențial:</b> 55-35 mg/dl <b>Risc crescut:</b> <35 mg/dl	>1,4 mmol/l 1,4-0,9 mmol/l <0,9 mmol/l	0,02586
<b>Raport LDL/HDL</b>	<b>Fără risc de ATS:</b> <3 <b>Risc crescut:</b> > 4 <b>Profilaxie secundară în cardiopatie ischemică:</b> <2,5		
<b>Raport colesterol total/colesterol HDL</b>	<b>Fără risc de ATS:</b> <4 <b>Risc scăzut ATS:</b> 4-4,5 <b>Risc crescut ATS:</b> > 4,5		
<b>Colinesterază</b>	3000-8000 U/I		

## ANEXA 11

## SISTEMUL SEMAFOR PENTRU APRECIEREA RISCULUI UNEI MALADII SEVERE

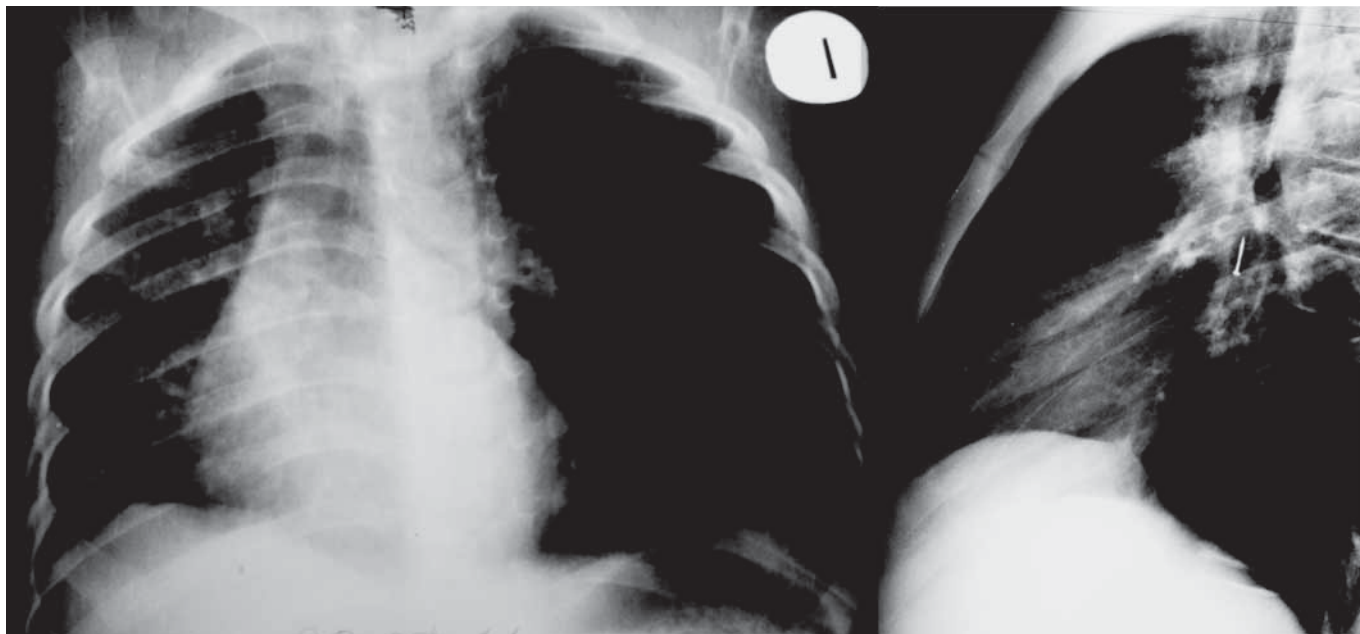
Riscul	Verde risc mic	Galben risc moderat	Roșu risc înalt
<b>Culoarea tegumentelor mucoaselor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Culoarea obișnuită a tegumentelor, buzelor și limbii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paloare raportată de părinte/îngrijitor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paliditate/marmorare/pământie/cianoză</li> </ul>
Activitatea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Răspuns normal la mediul social</li> <li>Comunicativ/zâmbește</li> <li>Este conștient sau se trezește rapid</li> <li>Plâns puternic/ nu plânge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu răspunde normal la mediul social</li> <li>Se trezește doar la stimuli puternici</li> <li>Activitate redusă</li> <li>Nu zâmbește</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nu răspunde la mediul social</li> <li>Aspect de bolnav la evaluarea profesională</li> <li>Nu poate fi trezit sau dacă se trezește nu este conștient</li> <li>Plâns slab, ascuțit sau îndelungat</li> </ul>
Respirația		<ul style="list-style-type: none"> <li>Flotarea aripilor nazale</li> <li>Tahipnee: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FR&gt;50/min (copii 6-12 luni)</li> <li>✓ FR&gt;40/min (copii &gt;12 luni)</li> </ul> </li> <li>Saturația cu O<sub>2</sub> ≤95% în aer</li> <li>Crepitații</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geamăt</li> <li>Tahipnee: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ FR&gt;60/min</li> </ul> </li> <li>Tiraj toracic moderat sau sever</li> </ul>
Hidratarea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tegumentele și ochii obișnuiți</li> <li>Mucoase umede</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucoase uscate</li> <li>Apetit redus</li> <li>Timp de umplere capilară ≥3 sec</li> <li>Diureză redusă</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Turgor cutanat redus</li> </ul>
Altele	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipsa semnelor și simptomelor din zonele galben și roșu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Febră ≥5 zile</li> <li>Edemul membrelor sau articulațiilor</li> <li>Imobilitatea articulațiilor</li> <li>Noduli &gt;2 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vârsta 0-3 luni, t°&gt;38°C</li> <li>Vârsta 3-6 luni, t°≥39°C</li> <li>Erupții cutanate, care nu dispar la presiune</li> <li>Bombarea fontanelei</li> <li>Rigiditate cervicală</li> <li>Status epilepticus</li> <li>Semne neurologice de focar</li> <li>Convulsii focale</li> <li>Vome cu conținut biliar</li> </ul>

## ANEXA 12

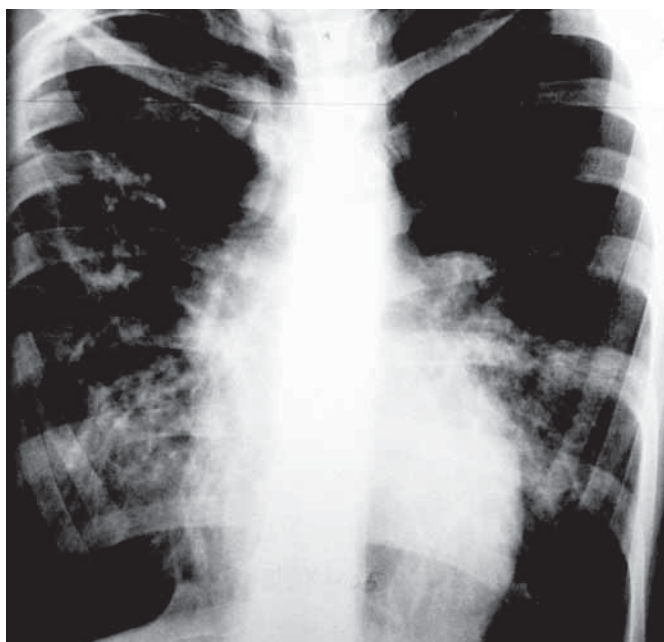
## SEMNE ȘI SIMPTOME SUGESTIVE PENTRU O MALADIE SPECIFICĂ

Diagnosticul posibil	Semne și simptome în asociere cu febra
Maladie meningococică	Erupecii cutanate care nu dispar la presiune, în asociere cu una sau mai multe dintre următoarele variante: <ul style="list-style-type: none"> <li>• un copil cu aspect bolnav;</li> <li>• leziuni mai mari de 2 mm în diametru (purpură);</li> <li>• timp de reumplere capilară <math>\geq 3</math> secunde;</li> <li>• rigiditate cervicală.</li> </ul>
Meningită	Rigiditate cervicală Bombarea fontanelii Nivel redus de conștiință Status epilepticus convulsiv
Encefalită cu <i>Herpes simplex</i>	Semne neurologice de focar Convulsii focale Nivel redus de conștiință
Pneumonie	Tahipnee: FR > 60/min (copii 0-5 luni) FR > 50/min (copii 6-12 luni) FR > 40/min (copii > 12 luni) Raluri crepitante Flotația aripilor nazale Tiraj toracic Cianoză Saturația cu oxigen $\leq 95\%$
Infecția căilor urinare	Vărsături Apetit redus Letargie Iritabilitate Sensibilitate sau dureri abdominale Urinare frecventă sau dizurie Hematurie
Artrită septică	Edemul membrelor sau a articulațiilor Lipsa activității Imobilitatea membrelor
Boala Kawasaki	Febra mai mult de 5 zile și cel puțin patru din următoarele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• conjunctivită bilaterală;</li> <li>• modificarea mucoaselor;</li> <li>• modificări ale extremităților;</li> <li>• erupții cutanate polimorfe;</li> <li>• limfadenopatie cervicală.</li> </ul>

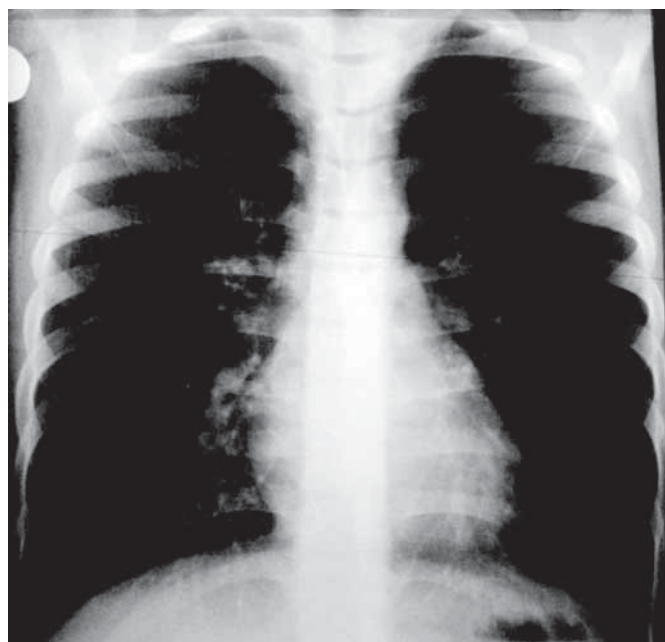
# ANEXA 13



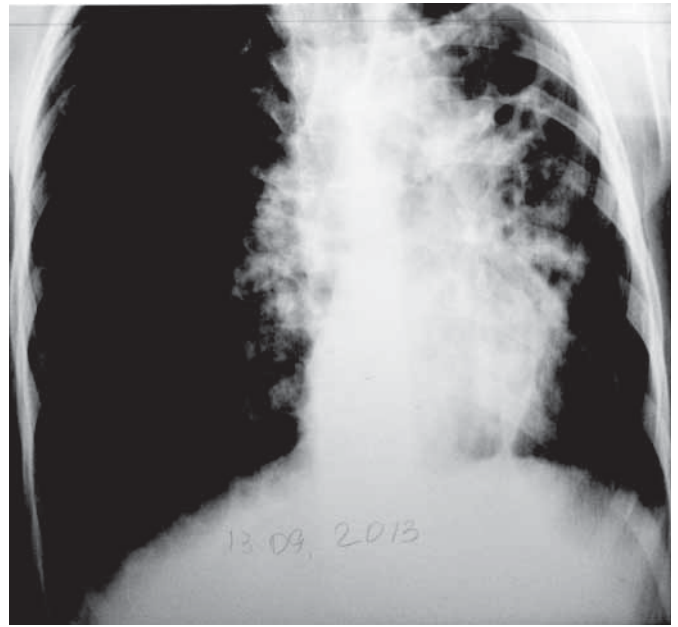
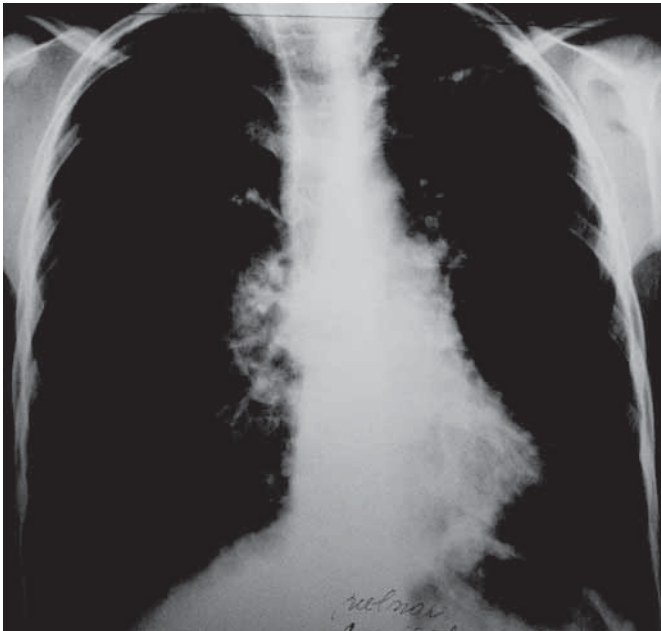
Imagine radiologică: *aspirație de corp străin în bronhul drept*



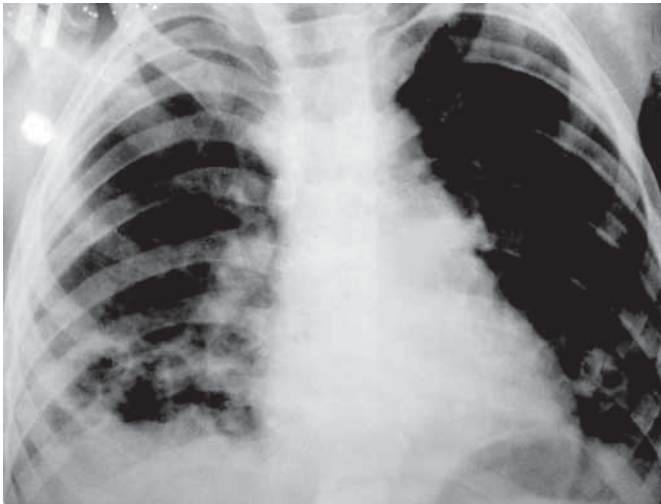
Imagine radiologică: *sindromul Hamman-Rich*



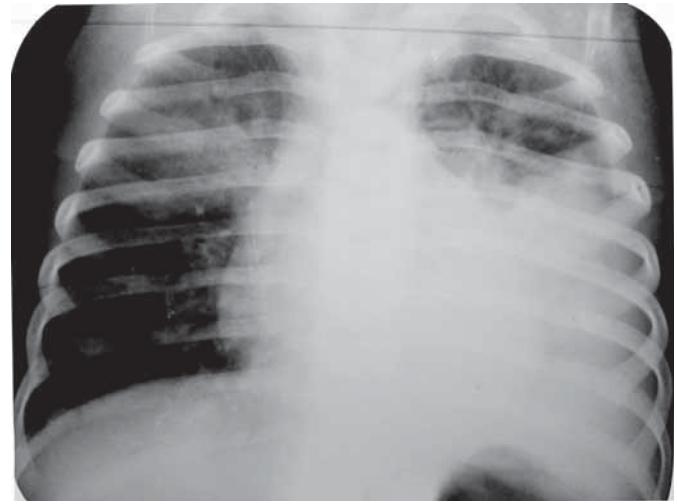
Imagine radiologică: *astm bronșic*



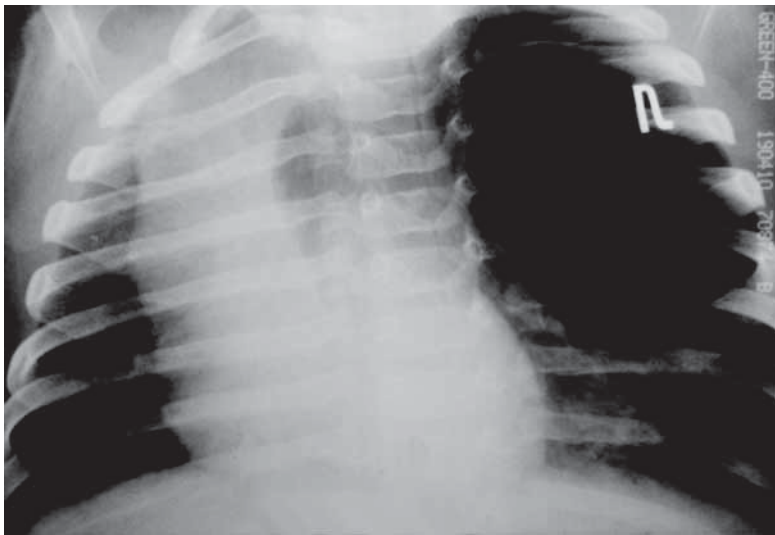
Imagine radiologică: **fibroză chistică** (evoluție radiologică a unui pacient din anul 2008 până în 2013)



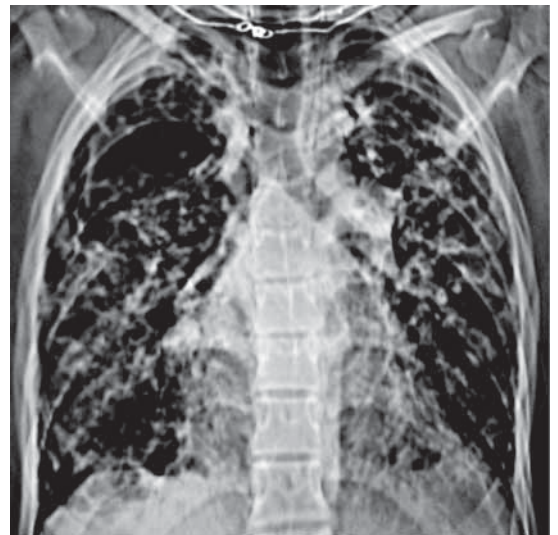
Imagine radiologică: **pneumonie septică metastatică**



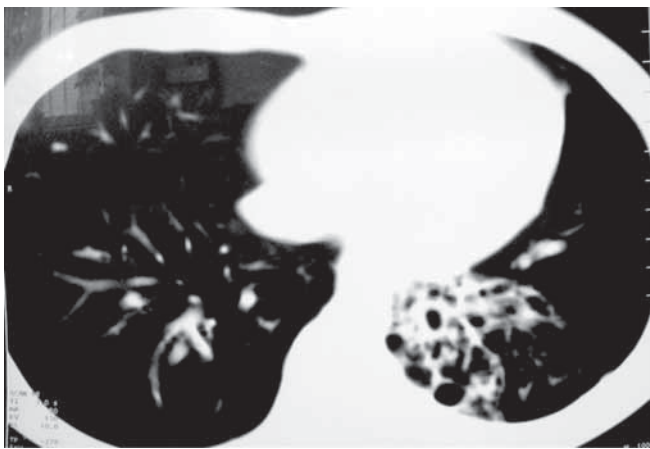
Imagine radiologică: **pneumonie bilaterală confluentă cu pleurezie exudativă pe stânga**



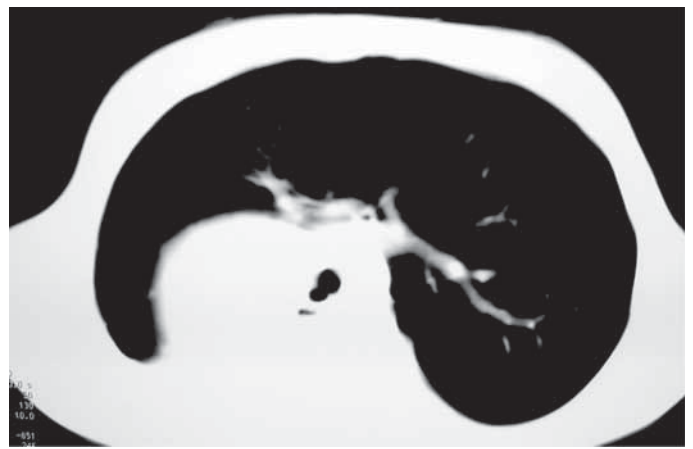
Imagine radiologică: *emfizem lobar*



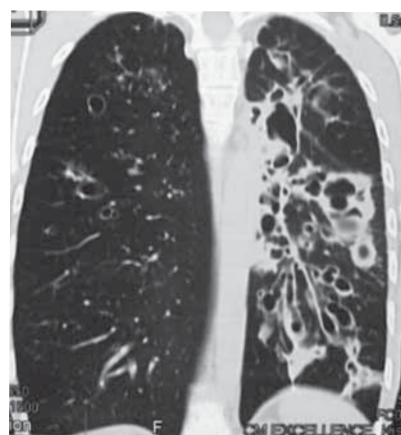
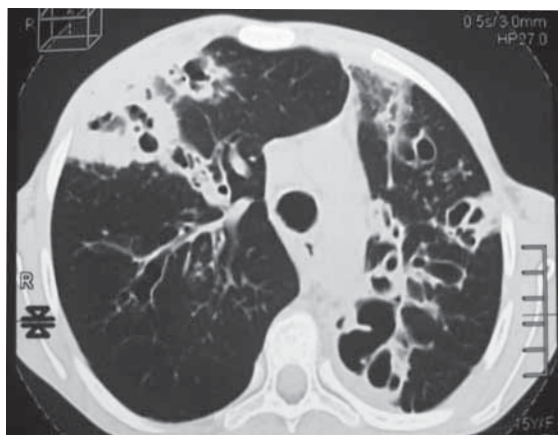
Imagine radiologică: *hipoplazie pulmonară chistică bilaterală*



Imagine CT: *hipoplazia lobului inferior plămânil stâng*



Imagine CT: *hipoplazia plămânului drept*



Imagine CT: *bronșiectazi*

## ANEXA 14

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL LA COPIII CU POLIARTRITĂ ȘI CU FEBRĂ

Simptomul sau semnul	Diagnosticul posibil
Febra mai mare de 40°C	Artrita juvenilă idiopatică Artrita bacteriană Lupusul eritematos sistemic
Febra a precedat artrita	Artrita virală      Boala Lyme Artrita juvenilă idiopatică Endocardita bacteriană
Artrita migratorie	Febra reumatismală acută      Gonococemia Meningococemia      Artrita virală Lupusul eritematos sistemic Leucemia acută      Boala Whipple
Tumefierea articulară disproporțională febrei	Artrita specifică micobacteriană Endocardita infecțioasă Boală inflamatorie intestinală Artrita gigantcelulară Boala Lyme
Durerea disproporțional mai acută tumefierii	Febra reumatismală acută Febra familială mediteraneană Leucemia acută      SIDA
Factorul reumatoid pozitiv	Artrita juvenilă      Artrita virală Artrita specifică micobacteriană Endocardita infecțioasă Lupusul eritematos sistemic Sarcoidoza      Vasculita sistemică
Redoarea matinală	Artrita juvenilă idiopatică Polimialgia reumatică Artrita reactivă
Afectarea simetrică a articulațiilor mici	Artrita juvenilă Artrita virală Lupusul eritematos sistemic
Leucocitoza (15 000 x 10 <sup>9</sup> /l)	Artrita bacteriană Endocardita infecțioasă Artrita juvenilă idiopatică Vasculita sistemică Leucemia acută

## ANEXA 15

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN COREE

Diagnosticul	Examinările pentru diagnosticare
Convulsii atipice	Modificări el ectroencefalografice Modificări în gradul de conștiență
Accidente cerebrovasculare	RMN sau TC evidențiază modificările posibile
Boală difuză a țesutului conjunctiv (LES sau periarteriită nodoasă)	Examinare și istoric Examinare paraclinică (micșorarea fracțiilor 3 și 4 ale complementului seric, titrul pozitiv ANA)
Intoxicație cu medicamente	<i>Screening</i> la medicamente, în special pentru Fenitoină, Amitriptilină, Metoclopramidă, Flufenazină.
Coree familială	Prototip pentru boala Huntington Coree benignă familială Choreoatetoză familială paroxismală distonică Calcificare familială a ganglionilor bazali. Ataxie, teleangiectazie Boala Hallervorden-Spatz
Coree indusă hormonal	Contraceptive orale Sarcină (coree indusă de sarcină)
Hipertiroidism	Teste pentru evaluarea funcției glandei tiroide
Hipotiroidism	Calciu și magneziu seric – reduși Fosfor seric – sporit
Boala Wilson	Nivel de ceruloplasmină scăzut Majorare a cuprului în urină. Semnul Kayser-Fleischer pozitiv. Anemie, hepatită Istoric familial



## ANEXA 16

## SEMNELE CLINICE COMUNE PENTRU FARINGITA STREPTOCOCICĂ

Semne clinice și/sau simptome	Preșcolari	Școlari	Adolescenți
Limfadenită cervicală anterioară	++++	++++	++++
Contact direct cu persoana infectată	++++	++++	++++
Raș scarlatiniform	nu	++++	++++
Excoriație	++++	nu	Nu
Exsudat faringian sau tonsilar	nu	++++	++++
Cultură pozitivă din faringe	++++	++++	++++
Febră	Nu este specific	Nu este specific	Nu este specific
Debut acut	+, nu este specific	++, nu este specific	++, nu este specific
Dureri abdominale	++	++	+
Coriză	++	+	+
Eritem faringian	Nu este specific	Nu este specific	Nu este specific
Tuse	Nu este specific	Nu este specific	Nu este specific

## ANEXA 17

**PROFILAXIA PRIMARĂ A FEBREI REUMATISMALE ACUTE: TRATAMENTUL RECOMANDAT  
ÎN FARINGITA STREPTOCOCICĂ, IDSA GUIDELINE 2012**

Medicament	Doză	Durata tratamentului	Grad și nivel de recomandare
<b>Pentru pacienții fără alergie la peniciline</b>			
<b>Penicilina V, oral</b>	Copii 250 mg de 2-3 ori/zi; adolescenți și adulți 250 mg de 4 ori/zi sau 500 mg de 2 ori/zi.	10 zile	Înalt
<b>Amoxicilina, oral</b>	50 mg/kg, 1 dată în zi, (max 1000 mg/zi), alternat cu 25mg/kg max 500 mg/ doză de 2 ori/zi	10 zile	Înalt
<b>Benzatin Penicilina G, i/m</b>	<27 kg : 600000 U; ≥27 kg 1200000 U	1 doză	Înalt
<b>Pentru pacienții cu alergie la peniciline</b>			
<b>Cefalexina, oral</b>	25 mg/kg, max 500 mg/ doză, de 2 ori/zi	10 zile	Înalt
<b>Cefadroxil, oral</b>	30 mg/kg 1 dată/zi max 1 g	10 zile	Înalt
<b>Clindamicină, oral</b>	7 mg/kg/doză de 3 ori/zi max 300 mg/doză	10 zile	Moderat
<b>Azitromicină, oral</b>	12 mg/kg/zi 1 doză, max 500 mg/zi	5 zile	Moderat
<b>Claritromicină, oral</b>	7,5 mg/kg/doză de 2 ori/zi, max 250 mg/doză	10 zile	Moderat

**Indicații pentru recurențele repetate, frecvente ale faringitei streptococice, grupul A**

Antibiotic	Dozare	Durata tratamentului
Clindamicină	20-30 mg/kg, în 3 prize	10 zile
Amoxicilină +Acid clavulanic	40 mg/kg, în 3 prize	10 zile
Benzatin benzilpenicilină cu Rifampicină	Rifampicină 20 mg/kg, în 2 prize	4 zile

## ANEXA 18

## AUTOANTICORPII ÎN MALADIILE REUMATICE

Autoanticorpi	Afecțiune (frecvența autoAc)	Comentarii
FR	AR (70-80%)	Sensibil, dar nespecific, indicator de prognostic
Anti CCP	AR (80%)	Sensibilitate și specificitate ↑↑
Anti-ds DNA	LES (60%)	Specific, dar nu sensibil pentru LES; se corelează cu gradul de activitate a bolii
Anti-histone	Lupus medicamentos (90%), LES (50%)	Sensibil, dar nespecific pentru lupusul indus medicamentos
Anti-Sm	LES (20-30%)	Specificitate ↑↑, dar sensibilitate ↓ pentru LES
Anti-U1RNP	LES (30-40%); Boala mixtă a țesutului conjunctiv (100%)	Se corelează cu activitatea bolii în LES
Anti-Ro (SS-A)	Sindrom Sjögren (70-100%); LES (25-60%)	Asociat cu sindromul Sjögren primar, implicat în lupusul neonatal
Anti-La (SS-B)	Sindrom Sjögren (40-94%), LES (9-35%)	Asociat cu LES cu debut tardiv, sindrom Sjögren, lupus neonatal
Anti-centromer	Sindrom CREST (70-90%)	Marker de prognostic la pacienții cu simptome precoce de Scl (fenomene Raynaud)
Anti Scl-70	Sclerodermie (până la 70%)	Specificitate ↑↑ Marker de prognostic pentru Scl
Anti – Jo1	Polimiozita și dermatomiozita (20-40%)	Asociat cu fibroza pulmonară și fenomene Raynaud
c-ANCA	Granulomatoza Wegener (80-90%)	Sensibilitate și specificitate ↑↑
p-ANCA	Granulomatoza Wegener (10%); poliangiita microscopică; glomerulonefrita	Sensibilitate și specificitate ↓↓ pentru boala Wegener

## ANEXA 19

## MALADIILE ASOCIATE CU FACTOR REUMATOID

Condiții asociate cu factor reumatoid	Prevalența factorului reumatoid (%)
Afecțiuni autoimune	
Crioglobulinemie mixtă tipul II	70-100
Sindrom Sjögren	75-90
Boala mixtă de țesut conjunctiv	50-60
Lupus eritematos sistemic	20-35
Sclerodermie	20-35
Artrita juvenilă	15-25
Vasculite sistemice	5-20
Polimiozita	5-10
Vasculite prin hipersensibilizare	5-15

Alte condiții: Senescența;

Infecții bacteriene: endocardita bacteriană, salmoneloza, bruceloza, tuberculoza, sifilis; Infecții virale: oreion, rubeola, hepatita cronică activă;

Parazitoze (tripanosoma, plasmodium, schistosoma, trichinela); Afecțiuni pulmonare: sarcoidoza, fibroza interstițială, silicoza, azbestioza;

Altele: ciroza biliară primitivă, afecțiuni maligne (în special leucemia și cancerul de colon).

## ANEXA 20

## CHESTIONAR DE EVALUARE A STATUSULUI FUNCȚIONAL

Activitate	Fără dificultate	Cu dificultate	Cu ajutor din partea altei persoane	Nu pot efectua
1. Poți să te dezbraci, inclusiv să-ți dezlegi șireturile și să-ți închei nasturii?	0	1	2	3
2. Poți să te scoli din pat sau de pe scaun fără a te sprijini în mâini?	0	1	2	3
3. Poți să duci un pahar sau o cană până la gură?	0	1	2	3
4. Poți merge în aer liber, pe teren plat?	0	1	2	3
5. Poți să te speli și să te usuci pe tot corpul?	0	1	2	3
6. Poți să te apleci după un obiect de pe podea?	0	1	2	3
7. Poți deschide și închide un robinet?	0	1	2	3
8. Poți intra și ieși din mașină, autobuz, tren sau avion?	0	1	2	3
9. Poți parcurge pe jos distanțe lungi (3,38 km)?	0	1	2	3
10. Poți face sport după dorință?	0	1	2	3
11. Poți dormi bine?	0	1	2	3
12. Poți depăși stările de anxietate, iritabilitate?	0	1	2	3
13. Poți depăși stările de depresie sau de tristețe?	0	1	2	3

**Instrucțiuni pentru determinarea scorului**

Aprecierea scorului total este în corespundere cu următoarele instrucțiuni: pentru întrebările 1-10 se sumează totalul punctelor obținute, iar suma obținută se transformă după anumiți coeficienți; pentru întrebările 11-13: punctele obținute nu se transformă în coeficienții respectivi, aceste puncte se sumează direct la totalul obținut, în rezultatul transformării rezultatelor întrebărilor 1-10.

**COEFICIENTUL DE TRANSFORMARE A REZULTATELOR OBȚINUTE LA ÎNTREBĂRILE 1-10  
DIN CHESTIONARUL DE EVALUAREA STATUSULUI FUNCȚIONAL**

1=0,33	7=2,33	13=4,33	19=6,33	25=8,33
2=0,67	8=2,67	14=4,67	20=6,67	26=8,67
3=1,0	9=3,0	15=5,0	21=7,0	27=9,0
4=1,33	10=3,33	16=5,33	22=7,33	28=9,33
5=1,67	11=3,67	17=5,67	23=7,67	29=9,67
6=2,0	12=4,0	18=6,0;	24=8,0	30=10,0

## ANEXA 21

## Scorul JADAS

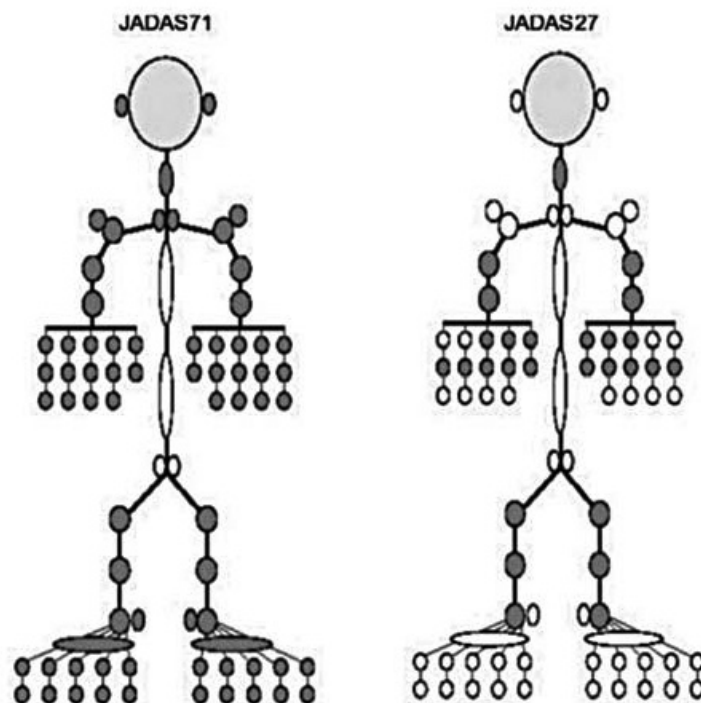
**Scorul JADAS** (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) determină activitatea absolută a bolii în artrita juvenilă idiopatică. În dependență de numărul articulațiilor examinate, JADAS evaluează activitatea bolii pe un scor continuu de la 0 la 101 (JADAS-71), 0-57 (JADAS-27) sau 0-40 (JADAS-10). Modificările în scorul JADAS contribuie la clasificarea pacienților în baza răspunsului ACR-Pedi și posedă o specificitate înaltă în prezicerea reactivărilor și remisiei bolii.

	JADAS-71	JADAS-27	JADAS-10
Evaluarea globală a bolii de către medic	0-10 cm VAS1	0-10 cm VAS1	0-10 cm VAS1
Evaluarea globală a bolii de către pacient/părinte	0-10 cm VAS2	0-10 cm VAS2	0-10 cm VAS2
Numărul articulațiilor active	0-71 articulații	0-27 articulații	0-10 articulații
Numărul articulațiilor dureroase	-	-	-
Numărul articulațiilor tumefiate	-	-	-
Reactanții de fază acută	Valoarea VSH corijată <sup>3</sup> (0-10)	Valoarea VSH corijată <sup>3</sup> (0-10)	Valoarea VSH corijată <sup>3</sup> (0-10)
Valorile scorului	0-101	0-57	0-40

1 - Scala vizuală analogă 0-10 cm, unde 0 – activitatea minimă și 10 – activitatea înaltă a bolii.

2 - Scala vizuală analogă 0-10 cm, unde 0 – foarte bine și 10 – foarte rău.

3 - Valoarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) se estimează pe o scală de la 0 la 10, în baza formulei:  $[\text{VSH}(\text{mm}/\text{oră}) - 20] / 10$ . Înainte de efectuarea calculelor, valorile VSH <20 mm/h se convertesc la 0, iar valorile VSH > 120 mm/h se convertesc la 120.



# ANEXA 22

## DETERMINAREA SCORULUI DE ACTIVITATE ÎN ARTRITA REACTIVĂ (DAREA)

Indicii care sunt incluși în calcularea scorului

- Numărul de articulații tumefiate.
- Numărul de articulații dureroase.
- Aprecierea gradului durerii de către pacient.
- Aprecierea stării globale de către pacient.
- Valoarea proteinei C-reactive mg/dl

Parametrul	Manifestarea	Punctajul
Aprecierea durerii de pacient	Lipsește	0
	Moderat	1
	Sever	2
Aprecierea stării globale	Bine	0
	Mediu sever	1
	Sever	2

Scorul DAREA = suma valorilor la toți cinci indici Interpretarea:

- scorul minim – 0;
- cu cât scorul este mai mare, cu atât gradul activității bolii este mai exprimat

## ANEXA 23

**CHESTIONARUL SLEDAI PENTRU  
MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC**

<b>Scor SLEDAI</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Definiție</b>
8	Convulsii	Recent instalate, excluderea cauzelor infecțioase, metabolice, medicamentoase
8	Psihoza	Alterarea abilității de a desfășura activități normale datorită unei percepții distorsionate a realității (halucinații, incoerență, gândire ilogică, lipsită de consistență, comportament catatonie, bizar sau dezorganizat (excluderea cauzelor metabolice, medicamentoase)
8	Sindrom cerebral organic	Alterarea statusului mental cu afectarea orientării, intelectului, memoriei cu debut rapid, evoluție fluctuantă; reducerea capacității de focalizare, de a menține atenția asupra mediului și cel puțin două din următoarele: alterarea percepției, vorbire incoerentă, insomnie sau somnolență diurnă, amplificarea sau diminuarea activității psihomotorii (excluderea cauzelor metabolice, infecțioase, medicamentoase)
8	Afectare oculară	Modificări ale fundului de ochi: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudate seroase sau hemoragii în coroid, nevrita optică (excluderea cauzelor infecțioase, medicamentoase, HTA)
8	Neuropatii craniene	Neuropatia craniană senzitivă/motorie recent instalată
8	Cefalee	Cefalee persistentă, severă, posibil migratorie, neresponsivă la analgezice
8	Accident vascular cerebral	Accident vascular cerebral recent în condițiile excluderii cauzelor aterosclerotice
8	Vasculita	Ulcerații, gangrenă, infarcte periunghiale sau hemoragii în așchie, noduli dureroși în pulpa degetelor sau dovada bioptică/angiografică a unui proces de vasculită
4	Artrite	≥2 articulații cu semne inflamatorii
4	Miozita	Durere/slăbiciune musculară proximală asociată cu creștere CK/aldolază, semne EMG și elemente de miozită la biopsie
4	Cilindrii	Cilindrii hematici, granuloși sau tubulari
4	Hematurie	>5 hematii/câmp (excluderea infecției, litiazei etc.)
4	Proteinurie	>0,5 g/24 ore
4	Piurie	>5 leucocite/câmp (excluderea infecției)
2	Rash	Rash-uri de tip inflamator
2	Alopecie	Alopecie difuză sau localizată



2	Ulcerații mucoase	Ulcerații orale sau nazale
2	Pleurezie	Durere pleurală asociată cu frecătură pleurală, revărsat lichidian/ pahipleurită
2	Pericardita	Durere pericardică asociată cu cel puțin una dintre: frecătură pericardică, semne EKG sau Echo de pericardită
2	Hipocomplementemie	i C3, C4, CH50 sub limita inferioară de referință a laboratorului
2	Titrul Ac anti ADNdc	Peste valoarea de referință a laboratorului
1	Febră	>38°C (excluderea cauzelor infecțioase)
1	Trombocitopenie	<100*10 <sup>9</sup> /l (excluderea cauzelor medicamentoase)
1	Leucopenie	<3*10 <sup>9</sup> /l (excluderea cauzelor medicamentoase)

Vor fi evaluate modificările apărute în ultimele 10 zile. Scorul maxim este 105, rareori evaluările depășesc 40 puncte.

## ANEXA 24

**SLICC** (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) este un chestionar de evaluare a distrucțiilor tisulare datorită bolii. Sunt evaluate modificări apărute în ultimele 6 luni la nivelul a 12 organe și sisteme, scorul maxim este 47, rareori însă depășește 12 puncte. Creșterea lui în timp se corelează cu prognosticul și mortalitatea pacienților.

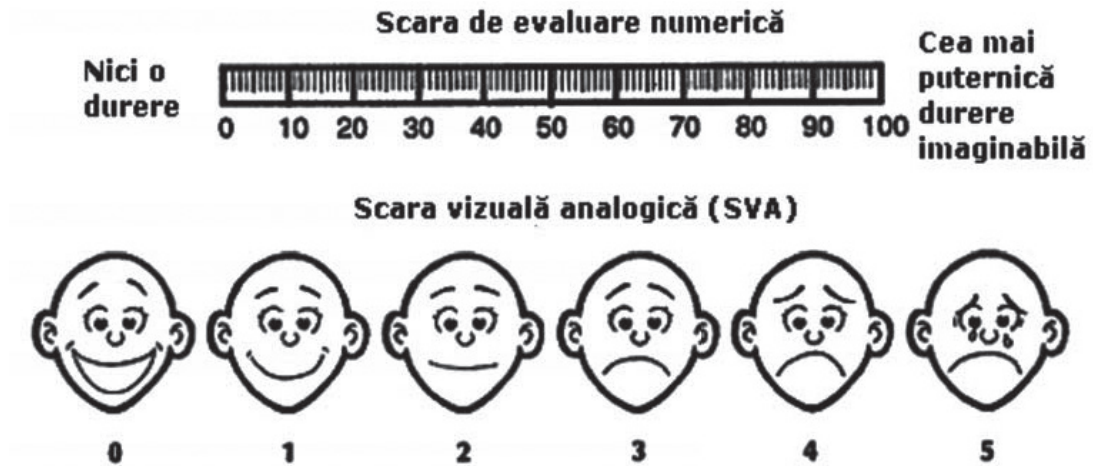
Tip de afectare	Scor
<b>Ocular</b>	
Antecedente de cataractă	0, 1
Modificări retiniene sau atrofie optică	0, 1
<b>Neuropsihiatric</b>	
Tulburări cognitive (deficit de memorie, concentrare dificilă, afectarea capacității de a efectua calcule, afectarea limbajului scris sau vorbit, afectarea nivelului de performanță) sau psihoză majoră	0, 1
Convulsii ce au necesitat tratament min. 6 luni	0, 1
Antecedente de AVC	0, 1, 2
Neuropatii craniene sau periferice (excluzând nevrita optică)	0, 1
Mielita transversă	0, 1
<b>Renal</b>	
RFG < 50%	0, 1
Proteinurie > 3,5g/24 ore	0, 1
Boala renală terminală (incluzând dializați/transplantați)	3
<b>Pulmonar</b>	
HTAP	0, 1
„Shrinking lung syndrome” (radiologic)	0, 1
Fibroza pulmonară	0, 1
Infarct pulmonar (radiologic)	0, 1
Fibroza pleurală (radiologic)	0, 1
<b>Cardiovascular</b>	
Angină sau bypass coronarian	0, 1
Antecedente de infarct miocardic	0, 1, 2
Cardiomiopatie (disfuncție ventriculară)	0, 1
Valvulopatii (suflu sistolic/diastolic > 3/6)	0, 1
Pericardită > 6 luni sau pericardiectomie	0, 1
<b>Boala vasculară periferică</b>	
Claudicație > 6 luni	0, 1
Pierdere minoră de țesut (ex: pulpa degetului)	0, 1
Pierdere majoră de țesut (ex: deget, membru)	0, 1, 2
Tromboza venoasă	0, 1
<b>Gastrointestinal</b>	
Infarct sau rezecție intestinală inferior de duoden, ficat, splină sau vezica biliară	0, 1, 2

Insuficiența mezenterică	0, 1
Peritonita cronică	0, 1
Stricturi sau intervenții chirurgicale ale tractului intestinal superior	0, 1
Insuficiența pancreatică necesitând substituție enzimatică	0, 1, 2
<b>Musculoscheletal</b>	
Atrofie sau slăbiciune musculară	0, 1
Artrita deformantă sau erozivă (inclusiv cele reductibile)	0, 1
Osteoporoza cu fracturi inclusiv vertebrale (exclusiv osteonecroza aseptică)	0, 1
Osteonecroza aseptică	0, 1, 2
Osteomielita	0, 1
Ruptură de tendon	0, 1
<b>Cutanat și altele</b>	
Alopecie cicatricială	0, 1
Cicatrici extensive cu excepția celor de pe scalp, pulpa degetelor	0, 1
Ulcerații cutanate (exclusiv cele secundare trombozei)	0, 1
Insuficiența gonadală precoce	0, 1
Diabet zaharat	0, 1
Neoplazii (exclusiv displazii)	0, 1, 2

# ANEXA 25

## SCORURI UTILIZATE ÎN DERMATOMIOZITĂ JUVENILĂ

Scala vizuală analogă a durerii.



## ANEXA 26

**TESTAREA FORȚEI MUSCULARE - MANUAL MUSCLE TESTING  
(Kendall, 1993)**

	Funcția musculară		
În repaus	Nu se simt contracții musculare	0	0
	Vizibil/palpabil tendoanele tensionate, nu se văd contracții musculare	T	1
În mișcare	Mișcări în plan orizontal		
	Mișcări parțiale	1	2-
	Mișcări complete	2	2
	Mișcări antigravitaționale		
	Mișcări parțiale	3	2+
Test de poziție	Nu poate menține poziția fără presiuni adiționale	4	3-
	Menține poziția fără presiune	5	3
	Menține poziția cu o presiune ușoară	6	3+
	Menține poziția cu o presiune ușoară până la moderat	7	4-
	Menține poziția cu o presiune moderată	8	4
	Menține poziția cu o presiune moderată până la severă	9	5-
	Menține poziția cu o presiune severă	10	5

Scorul maximal pentru MMT este 80.

## ANEXA 27

## SCORUL DE APRECIERE A MIOZITELOR ÎN COPILĂRIE

**Scorul de apreciere a miozitelor în copilărie (CMAS):** Scor total : .....din 52

**Nume pacient** ..... **Data completării**.....

**1. Ridicarea capului (flexia gâtului): Scor item....**

- 0=abs 4=60-119 sec
- 1=1-9 sec 5= $\geq$ 2 min
- 2=10-29 sec Nr.sec.....
- 3=30-59 sec

**2. Ridicarea piciorului/atingerea obiectului: Scor item....**

- 0=incapabil de a ridica piciorul
- 1=capabil de a ridica piciorul, incapabil de a atinge obiectul
- 2=capabil de a ridica piciorul și de a atinge obiectul

**3. Durata menținerii piciorului ridicat: Scor item....**

- 0=abs 4=60-119 sec
- 1=1-9 sec 5= $\geq$ 2 min
- 2=10-29 sec Nr.sec.....
- 3=30-59 sec

**4. Supinația/pronația: Scor item....**

- 0=incapabil de a face mișcări
- 1=poate face mișcări de supinație/pronație,dar nu poate menține pronația
- 2=face mișcări de pronație/supinație ușor, menține pronația cu dificultate
- 3=mișcări libere, de rotire fără dificultăți

**5. Ridicări pentru fiecare reușită 1, incapabil 0: Scor item....**

Măinile pe coapse, cu contrabalansare; Măinile pe piept, cu contrabalansare; Măinile în spatele capului, cu contrabalansare ; Măinile pe coapse, fără contrabalansare; Măinile pe piept, fără contrabalansare; Măinile în spatele capului, fără contrabalansare

**6. Să stea în clinostatism: Scor item....**

- 0=incapabil
- 1=cu mari dificultăți, câteodată incapabil
- 2=dificil, dar poate menține poziția
- 3=fără dificultate

**7. Ridicarea brațului/îndreptarea lui: Scor item....**

- 0=nu poate ridica brațele
- 1=poate ridica până la nivel acromioclavicular, dar nu poate duce mâna deasupra capului
- 2= poate ridica brațele drepte deasupra capului, însă coatele nu sunt în extensie.
- 3= poate ridica brațele drepte deasupra capului, astfel încât coatele sunt în întregime în extensie.

**8. Ridicarea brațului: durata: Scor item....**

- 0=abs 4≥60 sec
- 1=1-9 sec
- 2=10-29 sec Nr.sec.....
- 3=30-59 sec

**9. Mișcările de la podea: Scor item....**

- Trecerea din poziția șezut în picioare-culcat
- 0= incapabil, copilul se teme măcar să încerce.
  - 1=cu mare dificultate, doar cu suportul unui scaun
  - 2=cu dificultate, fără ajutorul unui scaun, dar cu greu și cu manevre necontrolate.
  - 3=fără dificultate

**10. Manevre în 4 labe: Scor item....**

- 0=incapabil de a se așeza din picioare în patru labe
- 1=cu greu își asumă și menține poziția în patru labe
- 2=poate menține această poziție, cu spatele drept și capul ridicat (astfel încât să privească înainte), dar nu poate merge din această poziție
- 3=poate menține această poziție, cu capul ridicat și să meargă în patru
- 4=menține echilibrul în această poziție cu piciorul extins

**11. Ridicarea de la podea (din poziția de așezare): Scor item....**

- Trecerea de la poziția de așezare în picioare
- 0=incapabil, nici măcar cu suportul unui scaun
  - 1= cu mare dificultate, doar cu suportul unui scaun și cu sprijinul pe genunchi
  - 2=dificultate moderată, nu are nevoie de suportul scaunului, dar se sprijină pe genunchi
  - 3=dificultate ușoară, nu are nevoie de mâini să se sprijine, dar are dificultăți la ridicarea în picioare
  - 4=fără dificultăți

**12. Ridicatul de pe scaun: Scor item....**

- 0=incapabil, nici măcar cu suportul de marginea scaunului
- 1= cu mare dificultate, doar cu suportul marginii scaunului și cu sprijinul pe genunchi
- 2=dificultate moderată, nu are nevoie de suportul scaunului, dar se sprijină pe genunchi
- 3=dificultate ușoară, nu are nevoie de mâini să se sprijine, dar are dificultăți la ridicarea în picioare
- 4=fără dificultăți

**13. Ridicarea piciorului pe scaun: Scor item....**

- 0=incapabil
- 1= cu mare dificultate, dar are nevoie să se sprijine de masa pentru examen sau de mâna examinatorului
- 2=dificultate moderată, nu are nevoie de mâna examinatorului pentru suport, dar are nevoie să-și sprijine mâinile pe coapse/genunchi
- 3=fără dificultăți, nu are nevoie de nici un suport

**14. Ridicarea obiectului: Scor item....**

- 0=incapabil să se aplece și să ridice creionul de pe podea
- 1= cu mare dificultate, dar are nevoie să se sprijine cu mâinile pe coapse/genunchi
- 2=dificultate moderată, are nevoie doar de un suport ușor pe coapse/genunchi, manevră încetă
- 3=fără dificultăți efectuează manevra

## ANEXA 28

**EVALUAREA INTERDISCIPLINARĂ STANDARDIZATĂ A PACIENȚILOR  
CU VASCULITE ANCA-ASOCIATE  
(Granulomatoza Wegener)**

<b>Organ/sistem</b>	<b>Scor de extensie</b>	<b>Examinare standard</b>
Tract respirator superior (incluzând compartimentul oral și subglotic)	2	ORL-ist; RMN cerebrală (sinoscopie, biopsie)
Plămân	2	Radiografie, CT torace (bronhoscopie, biopsie)
Rinichi	2	Analize urinare, creatinină serică, ecografie (biopsie)
Afectare inflamatorie a ochiului	2	Oftalmolog; RMN cerebrală (angiografie cu fluorescență)
Cord	2	EKG, radiografie, ecocardiografie (scintigrafie cu thallium, angiografie coronariană, biopsie de miocard)
Cutanat	2	Dermatolog (biopsie)
Tract gastrointestinal	2	Ecografie (endoscopie, inclusiv biopsie, angiografie)
Sistem nervos periferic	2	Neurolog; EMG, ENG (RMN mușchi, biopsie)
Sistem nervos central	2	Neurolog; RMN cerebrală (analiza LCR, angiografie, ecografie a vaselor intra- și extracraniane)
Afectare osteoarticulară	2	Radiografie, ecografie articulară, scintigrafie (puncție articulară, EMG, RMN de mușchi, biopsie)
Simptome constituționale	1	Febră >38°C, scădere în greutate >10%, fatigabilitate, transpirații nocturne



## ANEXA 29

## SCORUL BIRMINGHAM PENTRU GRADUL DE ACTIVITATE AL VASCULITELOR

Nume:

Data nașterii:

Scor total:

Evaluator:

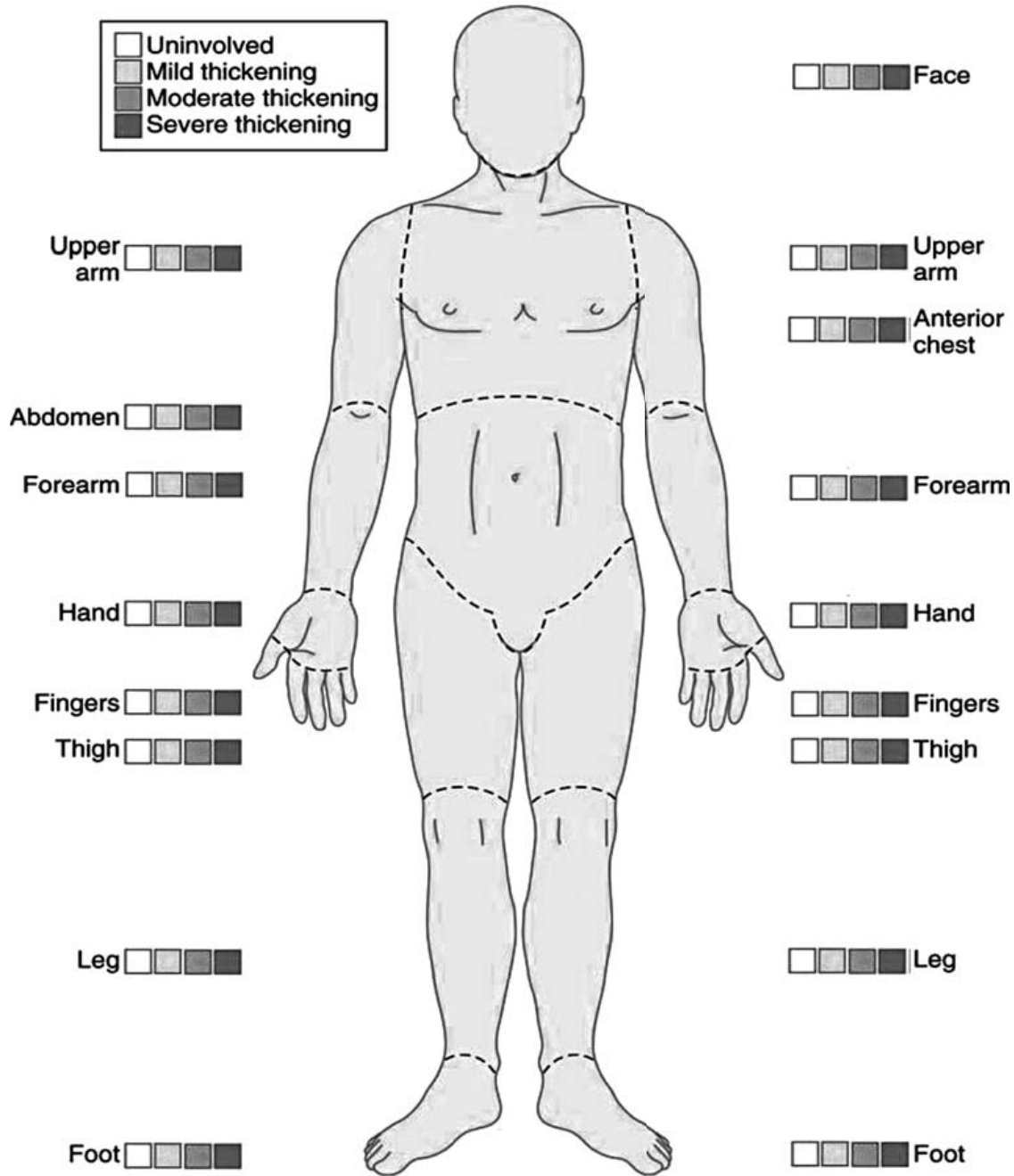
Data evaluării:

<b>Bifați o singură căsuță dacă este atribuită vasculitei active. Dacă nu sunt anomalii în secțiunea respectivă vă rugăm să bifați «Fără» pentru acel organ-sistem.</b>		<b>Dacă toate anomaliile sunt datorate bolii persistente (vasculită activă care nu este nouă/înrautățită în primele 4 săptămâni), vă rugăm să bifați «BOALĂ PERSISTENTĂ» în dreapta jos.</b>	
Este prima evaluare a pacientului?    Da <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/>			
Fără Boală activă		Fără Boală activă	
1. Manifestări generale <b>Mialgii</b> <b>Artralgi/artrite</b> <b>Febră ≥ 38°C</b> <b>Scădere în greutate ≥ 2kg</b>	<input type="checkbox"/>     <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6. Cardiovascular <b>Lipsa pulsului</b> <b>Boală valvulară</b> <b>Pericardită</b> <b>Dureri cardiace ischemice</b> <b>Cardiomiopatie</b> <b>Insuficiență cardiacă congestivă</b>	<input type="checkbox"/>         <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Manifestări cutanate <b>Infarct</b> <b>Purpură</b> <b>Ulcer</b> <b>Gangrene</b> <b>Alte vasculite cutanate</b>	<input type="checkbox"/>     <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	7. Abdominal <b>Peritonită</b> <b>Diaree cu sângerare</b> <b>Durere abdominală ischemică</b>	<input type="checkbox"/>    <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Mucoase/Ochii <b>Ulcer bucale</b> <b>Ulcer genitale</b> <b>Anexite</b> <b>Exoftalmie semnificativă</b> <b>Sclerită/Episclerită</b> <b>Conjunctivită/Blefarită/</b> <b>Keratite</b> <b>Vedere încețoșată</b> <b>Orbire bruscă</b> <b>Afecțiuni retiniene (vasculită/ tromboză/ exsudat/hemoragii)</b>	<input type="checkbox"/>                      <input type="checkbox"/>	8. Renal <b>Hipertensiune</b> <b>Proteinurie &gt;1+</b> <b>Hematurie ≥10/</b> <b>Creatinină serică 125-249 μmol/L</b> <b>Creatinină serică 250-499 μmol/L</b> <b>Creatinină serică ≥500 μmol/L</b> <b>Creșterea creatininei serice &gt;30% sau scăderea clearance-ului la creatinină &gt;25%</b>	<input type="checkbox"/>                      <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>



# ANEXA 30

## SCORUL RODNAN MODIFICAT



AN

# ANEXA 31

## IMAGINI PACIENȚI CU MALADII REUMATICE ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională IV (deformarea și anchilozarea articulațiilor mici ale pumnului)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma oligoarticulară, Clasa funcțională III (deformarea articulațiilor ambilor genunchi)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională III (deformarea articulațiilor mici ale pumnului)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională III (microretrognatie, afectarea articulațiilor temporomandibulare bilateral)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională IV (deformarea coloanei vertebrale, microretrognatie)



Artrita Juvenilă Idiopatică, forma poliarticulară, Clasa funcțională IV (deformarea coloanei vertebrale cu pierderea mobilității ei)



Radiografia sectorului cervical al coloanei vertebrale. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma poliarticulară (limitarea extensiei în sectorul cervical al coloanei vertebrale)



Radiografia genunchiului stâng. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară (lipsa spațiului intraarticular, contractură în flexie). Stadiul radiologic IV Steinbrocker



Radiografia palmei stângi. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică (tumefierea periarticulară, osteoporoză juxtaarticulară). Stadiul radiologic II Steinbrocker



Radiografia articulațiilor coxofemorale. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară (deviere axială, îngustarea spațiului articular). Stadiul radiologic II Steinbrocker



Radiografia palmelor. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma poliarticulară (îngustarea spațiului articular, osteoporoză juxtaarticulară). Stadiul radiologic II Steinbrocker



Radiografia genunchilor. Copil cu Artrita juvenilă idiopatică, forma oligoarticulară (lipsa spațiului articular, anchilozarea articulară). Stadiul radiologic IV Steinbrocker

## LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

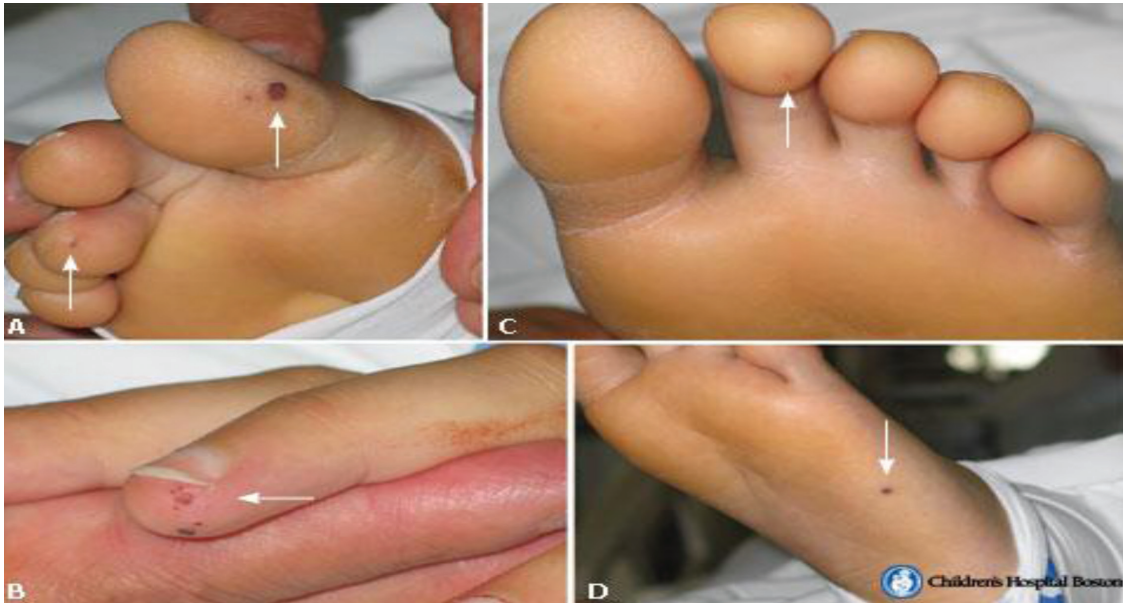


Copil cu Lupus eritematos sistemic  
(vasculită cu hemoragii periunghiale)



Copil cu Lupus eritematos sistemic. (vasculită cu  
ulcerația pulpei degetului III mâinii drepte)

## ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

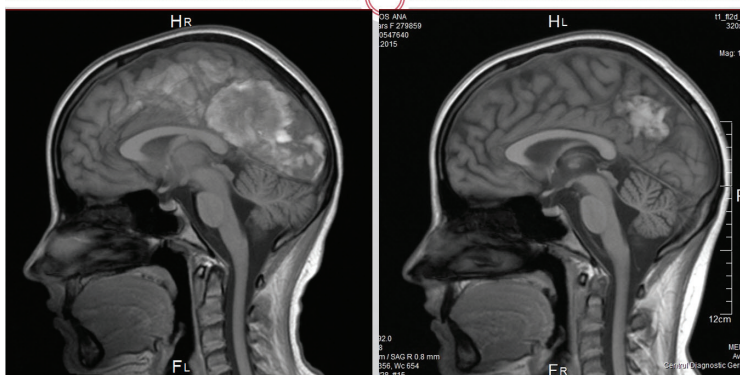


A, C – Noduli Osler; B – leziuni peteșiale; D- leziuni Janeway.

## RMN CEREBRALĂ LA COPIL CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

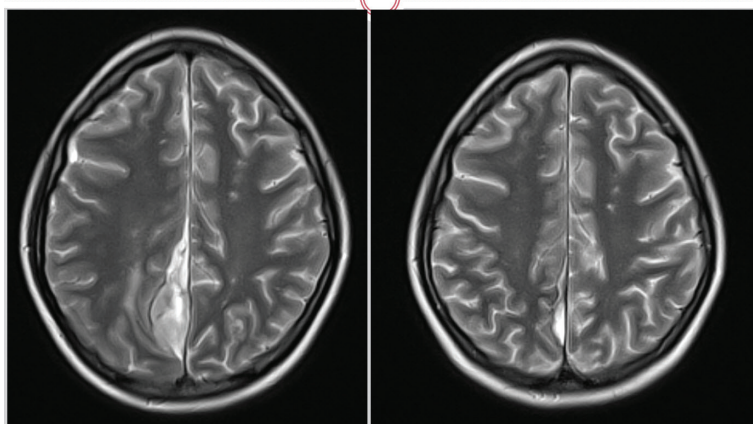
**10.11.2014**

**06.01.2015**



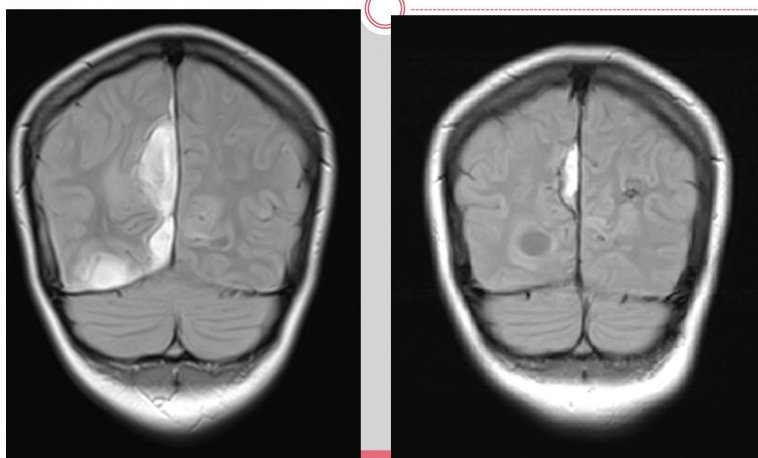
**10.11.2014**

**06.01.2015**



**10.11.2014**

**06.01.2015**



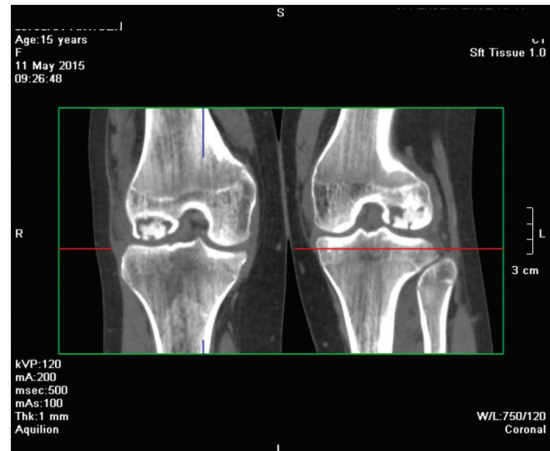
Lupus eritematos sistemic. Descrierea Rezonanței magnetice nucleare cerebrale (focar hemoragic situat pe stânga, la 2 luni de regresie)



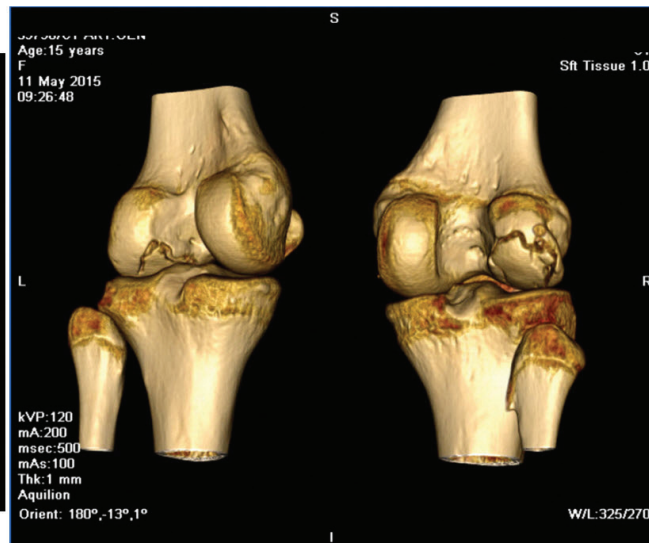
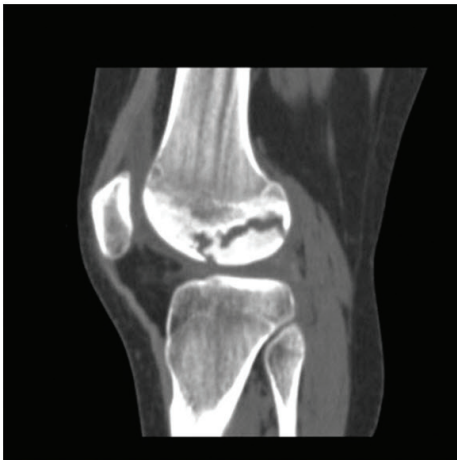
## COMPLICAȚII ARTICULARE LA COPIL CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC ȘI SINDROM ANTIFOSFOLIPIDIC



Fractură marginală de cap femural drept cu deplasare minimă. Spina bifida ocultă S4 și S5



Necroză aseptică a condililor femurali bilateral cu semne de fractură patologică la aceste nivele. Lichid periarticular



Radiografia genunchiului drept în incidență laterală (necroză aseptică a condililor femurali, fractură patologică)



Rash malar



Ulcerații orale nedureroase la copil cu lupus eritematos sistemic



Rash malar



Lupus discoid



Fotosensibilitate, Rash malar

## DERMATOMIOZITA JUVENILĂ



Dermatomiozita juvenilă (papule Gottron)



Dermatomiozita juvenilă (papule Gottron – erupții eritemato-descuamative la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene medii)



Dermatomiozita juvenilă (rash heliotrop - erupții eritemato-descuamative la nivelul pleoapelor)

**VASCULITA SISTEMICĂ**

Vasculită cu ulcere profunde ale degetelor  
piciorului drept



Ulcerație profundă a părții mediale a labei  
piciorului drept



Copil cu vasculită sistemică.  
Termoamputarea degetelor mâinilor

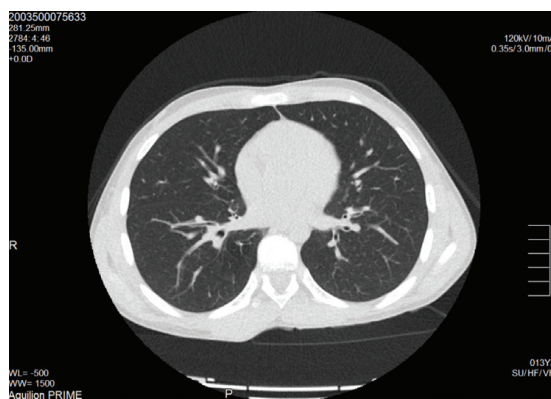
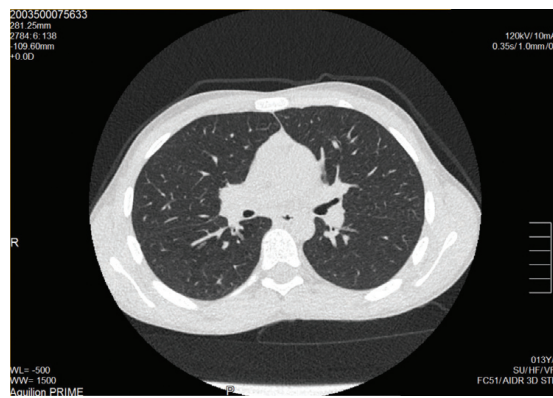
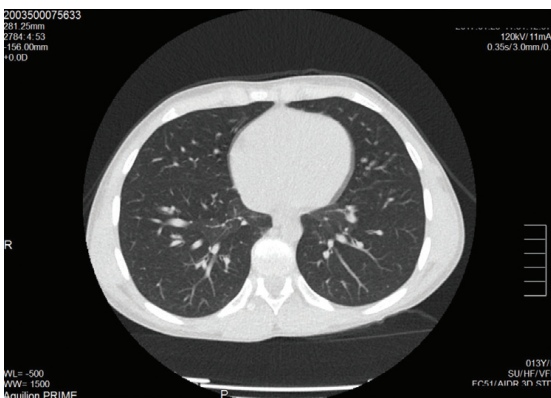
## SCLERODERMIA DE SISTEM



Atrofia mușchilor gambelor, tegumente lucioase, rugoase, imposibil de efectuat plica cutanată

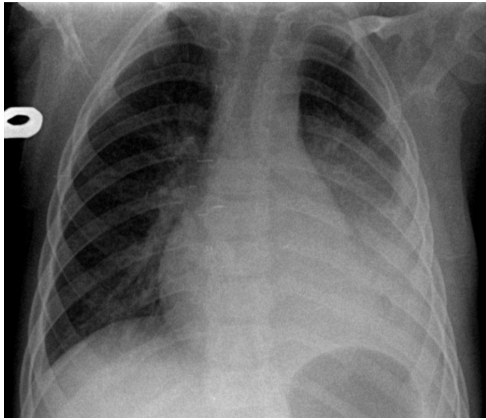


Tegumente lucioase, palide, îngroșate, greu se efectuează plica cutanată, sclerodactilie

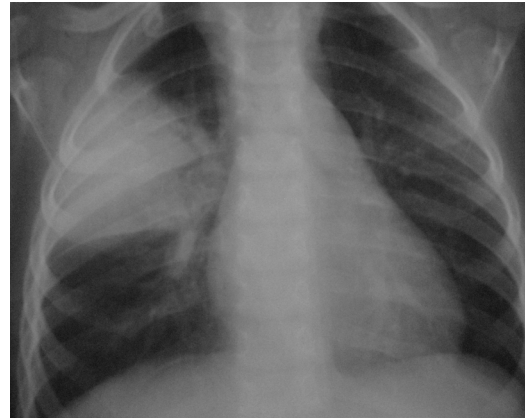


Tomografia computerizată pulmonară (fibroză pulmonară interstițială sistemică). Copil cu sclerodermie sistemică, durata bolii 6 ani

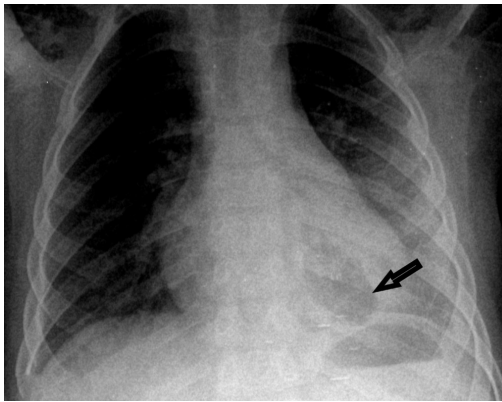
## ANEXA 32



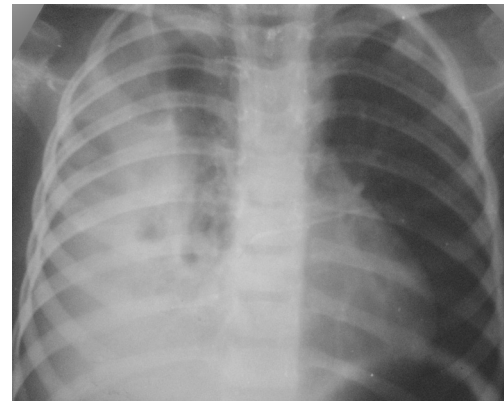
**1a – Pneumonie lobară complicată  
cu efuziune pleurală**  
(Din colecția IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”)



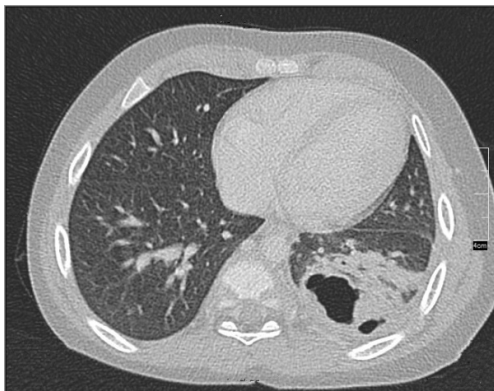
**1b – Pneumonie franc lobară**  
(Din colecția IMSP Institutul Mamei și Copilului)



**2a – Pneumonie necrozantă**  
(Din colecția IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”)



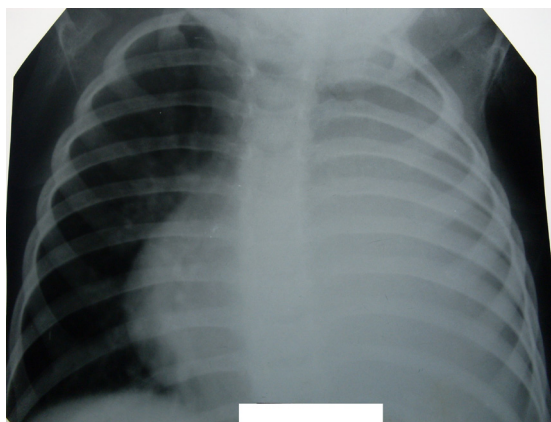
**2b – Pneumonie distructivă stafilococică  
complicată cu pleurezie purulent-fibrinoasă**  
(Din colecția IMSP Institutul Mamei și Copilului)



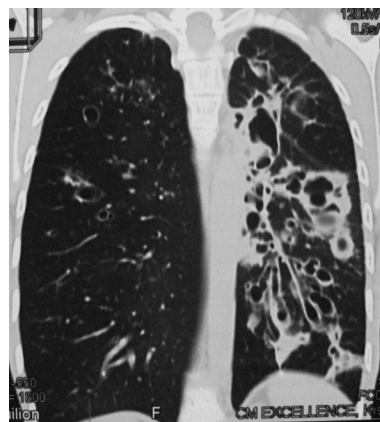
**3a – Pneumonie necrozantă în lobul  
inferior stâng, perioada de stare**  
(Din colecția IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”)



**3b – Restabilirea deplină a țesutului pulmonar după  
pneumonie necrozantă în lobul inferior stâng**  
(Din colecția IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”)



**4 – Revărsat pleural pe stânga**  
(Din colecția IMSP Institutul Mamei și Copilului)



**5a – Bronșiectazii cilindrice și varicoase**  
(Din colecția IMSP Institutul Mamei și Copilului)



**5b – Bronșiectazii sacciforme**  
(Din colecția IMSP Institutul Mamei și Copilului)

**Bioslo Zinc C sirop 150 ml**  
**5 ml (1 linguriță) conține:**  
 10 mg Zinc  
 50 mg Vitamina C



#### Indicații:

- Diaree acută și persistentă
- Eliminare excesivă de electroliți în scaun (ex.: diaree cronică asociată cu malabsorbția intestinală sau abuz de laxative)
- Deficiență de zinc precum acrodermatita enteropatică
- Boala Wilson
- Acnee vulgaris
- Artrită reumatoidă, artrită psoriazică
- Stări de deficiență a sistemului imunitar, inclusiv reinfecții (în sindrom Down)
- Infecții frecvente și probleme ale sistemului respirator
- Perioadele de creștere intensivă a copiilor
- Retard în dezvoltare, infantilism sexual
- Perioadele de convalescență
- Alimentarea artificială sau incorectă
- Anorexie
- Probleme de vedere
- Terapie pe termen lung cu steroizi
- Sport și antrenament sportiv intensiv

#### Beneficii:

- **OMS (Organizația Mondială a Sănătății) și UNICEF** recomandă utilizarea zilnică a suplimentelor cu Zinc pentru copii și în special pentru copii cu diaree acută, sugarii sub 6 luni pentru a inhiba apariția sindromului diareic.

- Microelement esențial conținut în 300 enzime diferite cu funcții vitale în organismul uman.
- Antioxidant puternic.
- Biodisponibilitate înaltă.
- Menține aspectul sănătos al pielii.
- Fortifică receptorii de miros și gust.

**Bioslo Ocean Vitamina D3K2 – 30ml /130doze**

**O doză de spray conține**

Denumire	Cantitate	*DZR
Vitamina D3	400UI	200%
Vitamina K2	6.0 µg	8%

\*DZR: Doza zilnică recomandată



#### Indicații:

- Fortificarea absorbției calciului, cât și transportul direct din circulația sângelui către matricea osoasă
- Boli reumatice (artrită juvenilă etc.)
- Osteoporoză
- Deficiență de Vitamina D
- Profilaxie postnatală specifică cu Vit. D în limita UI stabilite
- Stimulează osteoblaștii
- În formarea sistemului osos
- Protecția oaselor și sistemului muscular
- Funcționarea normală a sistemului conjunctiv
- Menținerea echilibrului în metabolismul calciului și fosforului

#### Beneficii:

- Formulă unică în spray
- Absorbție maximă
- Dozare precisă/exactă

**Ocean Microfer** (Lipofer, picături 30 ml)

Generație nouă a suplimentelor de fier!

**Compoziție:**

Fiecare 1 ml conține:		
Denumire	Cantitate	VNR*
Fier (Lipofer**)	8,5 mg	61%

\*Valoarea nutrițională de referință

\*\*Lipofer este o formulă de fier patentată a companiei Lipofoods



**Indicații:**

- Profilaxia carenței de fier
- Tratatamentul carenței latente de fier
- Tratatamentul anemiei feriprive.

Diagnosticul și severitatea carenței de fier trebuie confirmate prin teste de laborator.

**Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- La pacienții supraîncărcați cu fier
- La pacienții cu tulburări asociate cu utilizarea anormală a fierului
- În caz de anemie, care nu este determinată de carența de fier (de exemplu: anemie hemolitică).

**Beneficii:**

- Administrare comodă
- Absorbție maximă

- Suplinește rapid fierul în celulele sangvine
- Minim efecte secundare precum dureri abdominale, balonare sau constipație

**Bioslo Calciu Max** sirop 150 ml

Fiecare 5 ml conține:		
Denumire	Cantitate	VNR*
Calciu	125 mg	16%
Vitamina K2	23 µg	31%
Vitamina D3	15 µg (600 UI)	300%

\*Valoarea nutrițională de referință



**Indicații:**

- Suplinește deficiența de Calciu și Vitamina D<sub>3</sub>
- Dezvoltarea sistemului osos al copilului și menținerea sănătății oaselor și a dinților.
- Aborbția intestinală a calciului
- Menținerea funcției musculare
- Stimulează mineralizarea osoasă
- Menține Ca în oase, iar K<sub>2</sub> transportă direct din circulația sângelui către matricea osoasă

**Beneficii:**

- Combinație unică de calciu și vitamine pentru creșterea normală și dezvoltarea sistemului osos la copii
- Stimulează creșterea dinților
- Ajută la buna funcționarea sistemului imun
- Formă de administrare comodă pentru copii



INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL  
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

# Nutren<sup>®</sup> JUNIOR

## SPRIJINĂ PROCESUL DE CREȘTERE ȘI CONTRIBUIE LA ÎNSĂNĂTOȘIREA COPILULUI

Indicații pentru utilizare

Nutren<sup>®</sup> Junior este o dietă completă și funcțională, cu gust de vanilie, cu administrare orală sau pe sondă, pentru regimul dietetic al copiilor între 1-10 ani cu malnutriție sau având risc de malnutriție.



- ✓ Conține un amestec unic de pre și probiotice, care întărește sistemul imunitar și susține dezvoltarea unei flore intestinale sănătoase.<sup>10-17</sup>
- ✓ Trigliceridele cu lanț mediu asigură absorbția optimă a nutrienților și oferă o sursă rapidă de energie.<sup>18</sup>
- ✓ DHA (acidul docosahexaenoic) din uleiul de pește ajută la dezvoltarea cognitivă optimă.<sup>2,19-21</sup>

**Nutren<sup>®</sup> JUNIOR** conține un amestec unic de pre și probiotice

Prebiotice



50% Prebio 1+ (70% FOS\*  
+ 30% inulină) și 50%  
Gumă acacia (sursă de fibre)  
\*Fructo-oligozaharide

Probiotice



Lactobacillus  
Paracasei



Bifidobacterium  
lungum

- ✓ Accelerează procesul de recuperare după boli acute sau cronice<sup>10-14</sup>
- ✓ Menține o microbiotă intestinală sănătoasă<sup>10-16</sup>
- ✓ Sprijină sistemul natural de apărare al organismului<sup>15-17</sup>

**NOTĂ IMPORTANTĂ:** O alimentație optimă pentru mame și copii în primele 1000 de zile este fundamentală pentru sănătatea acestora pe tot parcursul vieții. Considerăm că laptele matern este cel mai bun aliment pentru sugari. Laptele matern oferă bebelușilor o alimentație perfect echilibrată și protecție împotriva bolilor. Alimentația sănătoasă a mamei în timpul sarcinii și după naștere ajută la crearea unei rezerve de substanțe nutritive, necesare pentru o sarcină sănătoasă, precum și pentru pregătirea pentru inițierea și menținerea lactației. Este dificil de a reveni la alăptare după ce renunțați la aceasta. Este o acțiune ce are consecințe sociale și financiare. Introducerea neargumentată a alăptării parțiale cu lapte praf sau alte produse și băuturi influențează negativ asupra alăptării la sân. Dacă mama decide să nu alăpteze, este important de a-i aduce la cunoștință motivele expuse mai sus și de a o instrui cum să pregătească corect amestecul, punând accentul mai ales pe faptul că apa fierată, sticla nesterilizată sau diluarea necorespunzătoare a amestecului pot duce la îmbolnăvirea copilului.

BIBLIOGRAFIE: 1. Dietitians of Canada. Fact sheet: Is my child growing well? 2014. Available at [https://www.dietitians.ca/Downloads/Factsheets/DC\\_ChildGrowParentsEsp.aspx](https://www.dietitians.ca/Downloads/Factsheets/DC_ChildGrowParentsEsp.aspx). Accessed on 27.06.2019. 2. Mahan LK and Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. Saunders; 2004; 11th edition. ISBN: 0-7216-9794-4. 3. Black MM. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2018;89:185-195. 4. Prado EL and Dewey KG. Nutr Rev. 2014 Apr;72(4):267-84. 5. Coulet O. Eur J Clin Nutr. 2010;64 Suppl 1:52-4. 6. Medical Nutrition International Industry. Oral Nutritional Supplements to Tackle Malnutrition A summary of the evidence base. 2012. Available at: [https://media.nutritionindustry.com/files/user\\_upload/documents/ONS\\_2012/Dossier2012F09-04.pdf](https://media.nutritionindustry.com/files/user_upload/documents/ONS_2012/Dossier2012F09-04.pdf). Accessed on 27.06.2019. 7. Hill SH. Symposium: Nutrition, Paediatrics and Child Health. Elsevier; 2017;27(8):378-382. 8. Taylor CM, et al. Eur J Clin Nutr. 2018; doi: 10.1038/s41430-018-0250-7. [Epub ahead of print] 1900-11. 9. Joosten KF and Hutst AM. Nutrition. 2013;27(1):153-7. 10. Simakachorn N, et al. PLoS One. 2018;13(2):175-181. 11. Sarker SA, et al. Pediatrics. 2005;116(2):421-8. 12. Sekirov I, et al. Physiol Rev. 2010;90(3):859-904. 13. Chung H and Kasper DL. Curr Opin Immunol. 2010;22(4):455-60. 14. WHO and FAO. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001. Available at: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>. Accessed on 27.06.2019. 15. Ouweland A, et al. Eur J Nutr. 2002;41 Suppl 1:132-7. 16. Lu L and Walker WA. Am J Clin Nutr. 2001;73(6):1245-1305. 17. Kirjavainen PV and Gibson GR. Ann Med. 1999;31(4):288-92. 18. Gottschlich PM. Nutr Clin Pract. 1992;7(4):152-65. 19. Ulay R and Dangour AD. Ann Nutr Metab. 2009;55(1-3):76-96. 20. DRI. Dietary Reference Intake for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. 2002. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. National Academy of Science. 21. FAO/WHO. From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. November 2005. WHO HQ, Geneva. Available at: <http://www.fao.org/3/a-i1853e.pdf>. Accessed on 27.06.2019. 22. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL  
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

FORMULA DE LAPTE PRAF NAN® SUPREME - PRIMA  
ȘI UNICA FORMULĂ CARE CONȚINE COMPLEXUL DIN  
DOUĂ OLIGOZAHARIDE IDENTICE CELOR DIN LAPTELE MATERN

Indicații pentru utilizare

Formulă de lapte praf pentru o protecție multidimensională împotriva infecțiilor



HM-O

PROTEINA  
OPTIPRO® HA

L. REUTERI

DHA - ARA

- ✓ Complexul format din 2 oligozaharide- 2' fucozil-lactoză (2'FL) și lacto-N-neotetraoză (LNnT) identice după structură cu cele din componența laptelui matern ajută la creșterea imunității și protejează de infecții.
- ✓ Proteină hipoalergică.
- ✓ Digestie și asimilare ușoară.
- ✓ Creștere și dezvoltare sănătoasă.
- ✓ Contribuie la formarea unei microbiote sănătoase.
- ✓ Este demonstrat că reduce frecvența și intensitatea colicelor, regurgitărilor și a constipațiilor.
- ✓ Dezvoltarea creierului și a organelor de văz.
- ✓ Formarea sistemului imun.

**NOTĂ IMPORTANTĂ:** Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentației sugarilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani. De asemenea, înțelegem că alăptarea nu este întotdeauna posibilă pentru părinți. Recomandăm personalului medical să informeze părinții despre beneficiile alăptării la sân. Dacă părinții decid să nu alăpteze, personalul medical trebuie să informeze părinții că o astfel de decizie poate fi anulată cu greu, iar introducerea alimentației parțiale cu biberonul va reduce cantitatea laptelui matern. Părinții ar trebui să ia în considerare implicațiile sociale și financiare ale utilizării formulorilor de lapte pentru sugari. Deoarece copiii cresc în mod diferit, personalul medical ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare. Formulările de lapte și alimentele complementare trebuie întotdeauna preparate, utilizate și depozitate conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita riscurile pentru sănătatea copilului.

ESTE NECESARĂ CONSULTAȚIA UNUI SPECIALIST.

INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL  
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

## TRIPLĂ PROTECȚIE ÎMPOTRIVA COLICELOR, REGURGITĂRILOR ȘI A CONSTIPAȚIILOR.

Indicații pentru utilizare  
Copii cu manifestări combinate ale colicelor, regurgitărilor și constipațiilor



L. Reuteri

- ✓ Normalizează motricitatea tractului gastrointestinal
- ✓ Contribuie la formarea unei microbiote sănătoase
- ✓ Este demonstrat că reduce frecvența și intensitatea colicelor, regurgitărilor și constipațiilor

Proteina  
OPTIPRO® HA

- ✓ Potențial alergic scăzut
- ✓ Digestie și asimilare ușoară
- ✓ Creștere și dezvoltare armonioasă

Amidon

- ✓ Crește vâscozitatea formulei de lapte și reduce numărul regurgitărilor

Reducerea cantității  
de lactoză

- ✓ Ajută la reducerea formării gazelor
- ✓ Ajută la eliminarea disconfortului digestiv

GOS/FOS  
90/10

- ✓ Ajută la formarea unui scaun moale regulat

**NOTĂ IMPORTANTĂ:** Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentației sugarilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani. Înțelegem, de asemenea, că alăptarea poate să nu fie disponibilă din cauza anumitor afecțiuni medicale. Părinții ar trebui să utilizeze formula de lapte cu prescriere medicală specială numai sub supraveghere medicală, după o analiză atentă a tuturor opțiunilor de hrănire, inclusiv alăptarea. Utilizarea continuă trebuie evaluată de lucrătorul medical curant în baza dezvoltării copilului, luând în considerare orice implicații sociale și financiare pentru familie. Formula de lapte cu prescriere medicală specială trebuie întotdeauna pregătită, utilizată și păstrată conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita orice risc pentru sănătatea bebelușului.

FORMULA DE LAPTE PRAF NAN® ТРОЙНОЙ КОМФОРТ CU DESTINAȚIE MEDICALĂ SPECIALĂ – DE LA NAȘTERE.  
ESTE NECESARĂ CONSULTAȚIA UNUI SPECIALIST.  
Nu este destinată pentru uz parenteral.

INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL  
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

# NAN®. Soluția experților

## DEZVOLTARE ȘI

FORMULĂ DE LAPTE CU OLIGO-ZAHARIDE IDENTICE STRUCTURAL CELOR DIN LAPTELE MATERN

## CREȘTERE OPTIMĂ



**NAN® SUPREME®\***  
de la naștere

**NAN® SUPREME®\***  
de la 6 luni

**NAN® SUPREME®\***  
de la 12 luni

**NAN® OPTIPRO® 1**  
de la naștere

**NAN® OPTIPRO® 2**  
de la 6 luni

## COPIL CU NECESITĂȚI

### TULBURĂRI ALE DEGESTIEI

COLICE, REGURGITĂRI,  
CONSTIPAȚII

INTOLERANȚĂ  
LA LACTOZĂ

CONSTIPAȚII, MODIFICĂRI  
ALE COMPOZIȚIEI MICROBIOTEI



**NAN®**  
Тройной комфорт  
de la naștere

**NAN®**  
Безлактозный  
de la naștere

**NAN®**  
Кисломолочный 1  
de la naștere

**NAN®**  
Кисломолочный 2  
de la 6 luni

\* Supreme - Supreme. \*\* Stage 0 - Etapa 0.

**NOTĂ IMPORTANTĂ:** Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentației sugarilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani. De asemenea, înțelegem că alăptarea nu este întotdeauna posibilă pentru părinți. Recomandăm personalului medical să informeze părinții despre beneficiile alăptării la sân. Dacă părinții decid să nu alăpteze, personalul medical trebuie să informeze părinții că o astfel de decizie poate fi anulată cu greu, iar introducerea alimentației parțiale cu biberonul va reduce cantitatea laptelui matern. Părinții ar trebui să ia în considerare implicațiile sociale și financiare ale utilizării formulorilor de lapte pentru sugari.

Deoarece copiii cresc în mod diferit, personalul medical ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare. Formulele de lapte și alimentele complementare trebuie întotdeauna preparate, utilizate și depozitate conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita riscurile pentru sănătatea copilului.

INFORMAȚII DOAR PENTRU PERSONALUL MEDICAL  
ALIMENTAȚIA IDEALĂ PENTRU COPII ESTE LAPTELE MATERN

# - încredere în rezultat

## CREȘTERE SĂNĂTOASĂ

ÎN GREUTATE

PROFILAXIA DOVEDITĂ  
A ALERGIEI



NAN®  
OPTIPRO® 3  
de la naștere



NAN®  
OPTIPRO® 4  
de la 6 luni



NAN® OPTIPRO® HA  
de la naștere



de la 6 luni

## SPECIALE

**TRATAREA ALERGIILOR**  
DIETOTERAPIA APLV\*,  
A MALABSORBȚIEI, MALDIGESTIEI ȘI  
ERUPȚIILOR CUTANATE CAUZATE DE  
PROBLEMELE TRACTULUI DIGESTIV



Alfaré®  
de la naștere

**COPIL  
PREMATUR**



PreNAN® Stage 0\*\*  
de la naștere,  
inclusiv cu greutatea corpului  
mai mică de 1000 g



PreNAN®  
de la naștere,  
de la 1000 g

\*APLV - Alergie la proteinele laptelui de vacă

NOTĂ IMPORTANTĂ: Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentației sugarilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani. Înțelegem, de asemenea, că alăptarea poate să nu fie disponibilă din cauza anumitor afecțiuni medicale. Părinții ar trebui să utilizeze formula de lapte cu prescriere medicală specială numai sub supraveghere medicală, după o analiză atentă a tuturor opțiunilor de hrănire, inclusiv alăptarea. Utilizarea continuă trebuie evaluată de lucrătorul medical curant în baza dezvoltării copilului, luând în considerare orice implicații sociale și financiare pentru familie. Formula de lapte cu prescriere medicală specială trebuie întotdeauna pregătită, utilizată și păstrată conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita orice risc pentru sănătatea bebelușului.

# NESTOGEN® - FERICIREA ÎNCEPE DE LA BURTICĂ

## Indicații pentru utilizare

Formulă de lapte praf pentru o digestie confortabilă în cazul în care alăptarea nu este posibilă sau nu este suficientă



DE LA NAȘTERE



DE LA 6 LUNI



DE LA 12 LUNI



DE LA 18 LUNI



L. REUTERI

COMPLEXUL PREBIO®  
(GOS/FOS = 90/10)

RAPORT OPTIM CA:P

PROTEINA DIN ZER

- ✓ Menținerea microflorei intestinale sănătoase.
- ✓ Asigură la creșterea și dezvoltarea imunității.
- ✓ Profilaxia dezvoltării constipațiilor.
- ✓ Formarea regulată a scaunului moale.
- ✓ Ajută la formarea unui scaun de consistență mai moale.
- ✓ Contribuie la absorbția optimă de Ca.
- ✓ Oferă o digestie ușoară.
- ✓ Ajută la o evacuare mai rapidă din stomac.

**NOTĂ IMPORTANTĂ:** Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentării sugarilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani.

De asemenea, înțelegem că alăptarea nu este întotdeauna posibilă pentru părinți. Recomandăm personalului medical să informeze părinții despre beneficiile alăptării la sân. Dacă părinții decid să nu alăpteze, personalul medical trebuie să informeze părinții că o astfel de decizie poate fi anulată cu greu, iar introducerea alimentării parțiale cu biberonul va reduce cantitatea laptelui matern. Părinții ar trebui să ia în considerare implicațiile sociale și financiare ale utilizării formulor de lapte pentru sugari.

Deoarece copiii cresc în mod diferit, personalul medical ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare. Formulele de lapte și alimentele complementare trebuie întotdeauna preparate, utilizate și depozitate conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita riscurile pentru sănătatea copilului.

Informație doar pentru personalul medical



# IMPORTANTE pentru micile burtici



✓ Bifidobacteriile BL— pentru o digestie confortabilă și o imunitate puternică.

✓ FIER+ **iRON\*\***  
Fier, Iod și Vitamina B1 – pentru sistemul nervos și o dezvoltare cognitivă normală.

✓ VITAMINE A+C+D  
Contribuie la funcționarea normală a sistemului imunitar.

✓ VITAMINE ȘI MINERALE  
pentru o dezvoltare armonioasă.

Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentației sugarilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani. De asemenea, înțelegem că alăptarea nu este întotdeauna posibilă pentru părinți. Recomandăm personalului medical să informeze părinții despre beneficiile alăptării la sân. Dacă părinții decid să nu alăpteze, personalul medical trebuie să informeze părinții că o astfel de decizie poate fi anulată cu greu, iar introducerea alimentării parțiale cu biberonul va reduce cantitatea laptelui matern. Părinții ar trebui să ia în considerare implicațiile sociale și financiare ale utilizării formulelor de lapte pentru sugari. Deoarece copiii cresc în mod diferit, personalul medical ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare.

Formulele de lapte și alimentele complementare trebuie întotdeauna preparate, utilizate și depozitate conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita riscurile pentru sănătatea copilului.

Informație doar pentru personalul medical

# Gerber® este marca nr.1 în lume la piureuri pentru bebeluși<sup>1</sup> Doar legume și fructe și nimic mai mult



## Totul pentru bebeluș

Considerăm că alăptarea la sân este alimentul ideal pentru începutul alimentării sugariilor, deoarece laptele matern oferă o dietă echilibrată și protejează copilul de boli. Susținem pe deplin recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății asupra alăptării exclusive în primele șase luni de viață, urmată de introducerea unor alimente complementare adecvate, continuând alăptarea până la vârsta de doi ani. De asemenea, înțelegem că alăptarea nu este întotdeauna posibilă pentru părinți. Recomandăm personalului medical să informeze părinții despre beneficiile alăptării la sân. Dacă părinții decid să nu alăpteze, personalul medical trebuie să informeze părinții că o astfel de decizie poate fi anulată cu greu, iar introducerea alimentării parțiale cu biberonul va reduce cantitatea laptelui matern. Părinții ar trebui să ia în considerare implicațiile sociale și financiare ale utilizării formulelor de lapte pentru sugari. Deoarece copiii cresc în mod diferit, personalul medical ar trebui să ofere părinților informații cu privire la momentul potrivit pentru a iniția introducerea alimentelor complementare. Formulele de lapte și alimentele complementare trebuie întotdeauna preparate, utilizate și depozitate conform instrucțiunilor de pe etichetă pentru a evita riscurile pentru sănătatea copilului.

<sup>1</sup> Sursa: Euromonitor International Limited; conform definiției Măncare Ambalată pentru Bebeluși, în baza datelor din cercetarea la nivel global a valorii vânzărilor (Studiul "Măncare Ambalată pentru Bebeluși", Ediția 2019); Anul 2018 (Ianuarie-Decembrie).



Gerber®