Pediatrie/Neonatologie

UN MANUAL LIPPINCOTT

Ghid Practic de Neonatologie Cloherty și Stark

EDIȚIA A OPTA

Eric C. Eichenwald, MD
Anne R. Hansen, MD, MPH
Camilia R. Martin, MD, MS
Ann R. Stark, MD
Simona V. Vlădeanu, MD, PhD

Concis și ușor de parcurs, acest ghid popular a oferit timp de șapte ediții o abordare practică a tuturor problemelor de diagnostic și conduită terapeutică ale nou-născutului. **Ediția a opta a *Ghidului Practic de Neonatologie Cloherty și Stark*** menține tradiția excelenței, oferind medicilor din NICU, doctorilor cu specialitate neonatal-perinatală, rezidenților și asistentelor acces rapid la informații clinice cheie, actualizate cu cele mai noi descoperiri din domeniu. Scrisă într-un format ușor de urmărit, această ediție revizuită masiv acoperă abordările curente, practice ale evaluării și managementului condițiilor de rutină și complexe întâlnite la făt și nou-născut.

- **Puncte cheie** noi la fiecare capitol oferă indicații de orientare suplimentare.
- Capitole noi despre **hidropsul fetal non-imun** și **anomaliile vasculare**.
- O secțiune nouă și îmbunătățită de edocrinologie pentru acces mai ușor.
- Secțiunile cu suport pentru familie includ alăptarea, dezvoltarea, doliul, precum și dilemele etice și de luare a deciziilor.
- Ghiduri de intubare/sedare și un ghid de resuscitare neonatală pe coperțile interioare pentru referință rapidă.
- Scris de autori experți din clinici de prestigiu din S.U.A.

Original English edition
published by Wolters Kluwer

ISBN 978-606-94575-7-3

MANUALELE LIPPINCOTT®

Cloherty și Stark Ghid Practic de Neonatologie

EDIȚIA A OPTA

Eric C. Eichenwald
Anne R. Hansen
Camilia R. Martin
Ann R. Stark

Simona V. Vlădăreanu
Coordonatorul ediției în limba română



Wolters Kluwer

Hipocrate

Editorii versiunii în limba română

COORDONATORUL EDIȚIEI ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Simona VLĂDĂREANU: medic primar neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București, profesor universitar UMF „Carol Davila" București

COORDONATORI VERIFICARE ȘI VALIDARE

Diana DEREWICZ (COSTACHE): medic rezident pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie" București, asistent universitar UMF „Carol Davila" București – *Capitolele 1-35*

Gabriela-Andreea IORDACHE: medic rezident neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 36-70*

PARTICIPANȚI LA TRADUCERE ȘI ADAPTARE

Eliza DAMIAN: medic primar neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 40, 41*

Iulia-Georgeta PETRESCU: medic primar neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București, doctorand UMF „Carol Davila" București – *Capitolele- 54-57*

Aurora POPA: medic primar neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 29-36*

Adriana TECUCI: medic specialist neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București, asistent universitar UMF „Carol Davila" București – *Capitolele 48, 49, 50*

Cerasela ALEXIU: medic specialist neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București, doctorand UMF „Carol Davila" București – *Capitolele 64-67, 70*

Anca BARAC: medic rezident neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 8-15*

Anca DUMITRESCU: medic rezident neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 28, 58, 59*

Gabriela-Andreea IORDACHE: medic rezident neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 1-7, 16-19, 42-47, 51-53*

Alina MARIN: medic rezident obstetrică și ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București, doctorand UMF „Carol Davila" București – *Capitolele 23-25, 38*

Sorina MITOCARU: medic rezident neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București, doctorand UMF „Carol Davila" București – *Capitolele 20-22, 37-39, 68*

Narcis PREPELIȚĂ: medic specialist pediatrie, neonatologie, laborator – *Capitolele 26-27*

Alexandra ULMEANU: medic rezident neonatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias București – *Capitolele 60-63, 69*

Prefață

Această ediție a *Ghidului Practic de Neonatologie Cloherty* a fost complet actualizată și extensiv revizuită pentru a reflecta schimbările intervenite în îngrijirea fetală, perinatală și neonatală ce au avut loc de la cea de-a șaptea ediție până în prezent. În plus, salutăm eforturile lui Camilia R. Martin de la Harvard, un nou editor și colaborator.

În *Ghid* descriem abordările actuale și practice ale evaluării și gestionării condițiilor întâlnite la făt și la nou-născut, așa cum sunt efectuate în serviciile clinice cu volum mare care includ îngrijirea copiilor cu probleme prenatale și postnatale de rutină, precum și pe cea a problemelor complexe medicale și chirurgicale.

Deși ne bazăm practica pe cele mai bune dovezi disponibile, recunoaștem că sunt încă controverse în multe domenii, că există adesea mai mult de o abordare a unei probleme, și că cercetările noastre continuă să avanseze.

Angajamentul nostru față de anumite valori, inclusiv excelența clinică, colaborarea multidisciplinară, munca în echipă și îngrijirea centrată pe familie, este evident în întreaga carte.

Sprijinul familiilor privind alăptarea, dezvoltarea îngrijirii, decesul unui copil, luarea deciziilor și dilemele etice este reflectat în capitolele noastre. Pentru a ajuta la îndrumarea cititorilor noștri, am adăugat fiecărui capitol o secțiune de puncte cheie .

Recunoaștem eforturile multor profesori, colegi și cursanți de la Harvard, care împreună cu editorii specializați în medicina neonatală și în practicile de terapie intensive neonatală (NICU) participă la progresia îngrijirii nou-născuților.

Suntem recunoscători lui Clement Smith și lui Nicholas M. Nelson pentru perspectivele lor în cea ce privește fiziologia nou-născutului și lui Stewart Clifford, William D. Cochran, John Hubbell și Manning Sears pentru contribuția lor la îngrijirea copiilor de la spitalul Boston Lying-In și tuturor foștilor și actualilor lideri ai Programul de medicină neonatală de la Harvard.

Aceasta ar fi fost o sarcină imposibilă fără ajutorul administrativ din Ashley Park. Îi mulțumim, de asemenea, lui Ashley Fisher de la Wolters Kluwer pentru neprețuitul ajutor și infinita răbdare.

Noi dedicăm această carte doamnei Dr. Mary Ellen Avery pentru contribuțiile sale la îngrijirea sugarilor din întreaga lume, precum și pentru sprijinul personal și sfaturile oferite, multor persoane inclusiv editorilor. De asemenea, dedicăm această carte editorului nostru fondator, Dr. John P. Cloherty, a cărui colaborare cu editorul actual Dr. Ann R. Stark a condus la prima ediție a cărții cu mai mult de trei decenii în urmă și de aceea este menționat în titlul revizuit al acestei ediții. În cele din urmă, suntem recunoscători asistentelor medicale, rezidenților, părinților și copiilor care au oferit inspirația și informațiile deosebit de utile cuprinse în acest volum.

Eric C. Eichenwald, MD
Anne R. Hansen, MD, MPH
Camilia R. Martin, MD, MS
Ann R. Stark, MD

Prefață la ediția în limba română

De la apariția primei ediții în 1980 și până în prezent, *Ghidul Practic de Neonatologie a lui Cloherty și Stark* a reprezentat cartea de căpătâi a tinerilor rezidenți și specialiști în neonatologie, dar și a mentorilor acestora. Conținutul științific, protocoalele de investigații și tratament au avut o calitate de necontestat, au fost adaptate sistemelor complexe ale nou-născutului (prematur, dar și la termen, nou-născut cu risc), au fost în pas cu dezvoltarea tehnologică și farmacologică.

Ediția a 8-a, prima care este și tradusă în limba română acum, este completată și revizuită la zi cu toate rezultatele studiilor noi apărute în neonatologie și abordează complex îngrijirea și monitorizarea nou-născutului și din perspectiva perinatală, venind și cu recomandări pentru viața fetală. Ghidul este scris într-o manieră ușor de citit și de urmărit, abordează situațiile clinice simple dar și complexe, având un limbaj concis și accesibil.

Pe parcursul celor 1.124 de pagini găsim informația științifică în numeroase tabele, grafice, figuri și key points, într-un mod excelent comprimat. De asemenea, din fiecare capitol reiese și mai evident rolul familiei și necesitatea implicării acesteia în îngrijirea micilor pacienți.

A fost o plăcere să coordonez această traducere și adaptare și aduc mulțumirile mele tânărului colectiv al Clinicii de Neonatologie Elias, medici primari, specialiști, rezidenți, pentru ajutorul pe care mi l-au acordat.

Consider *Ghidul Practic de Neonatologie Cloherty și Stark* în limba română o carte ce aduce excelență în pregătirea profesională a tinerilor rezidenți și specialiști și cred că poate fi una dintre cărțile de căpătâi în pregătirea în neonatologie.

Profesor Universitar Dr. Simona Vlădăreanu

Cuprins

Evaluarea și condițiile prenatale

1 **Evaluarea fetală și diagnosticul prenatal** 1
Stephanie Dukhovny și Louise E. Wilkins-Haug

2 **Diabetul zaharat matern** 15
Aviva Lee-Parritz

3 **Preeclampsia și stările asociate** 21
Bahaeddine Sibai și Cristina Wallace

Evaluarea și tratamentul în perioada postnatală imediată

4 **Resuscitarea în sala de naștere** 33
Steven A. Ringer

5 **Hidropsul fetal nonimun** 52
Kenneth J. Moise Jr și Suzanne Lopez

6 **Traumatisme la naștere** 64
Elisa Abdulhayoglu

7 **Nou-născutul cu risc crescut: anticipare, evaluare, management și prognostic** 76
Vincent C. Smith

8 **Evaluarea istoricului nou-născutului și examenul fizic al nou-născutului** 94
Lise Johnson

9 **Îngrijirea nou-născutului sănătos** 106
Heena K. Lee și Elizabeth Oh

Condițiile generale ale nou-născuților

10 **Anomalii genetice întâlnite în maternitate 117**
Carlos A. Bacino

11 **Nașterile multiple 131**
Melinda Markham

12 **Utilizarea maternă de substanțe farmacologice, expunerea fetală și sindromul de abstinență neonatală 141**
Stephen W. Patrick

13 **Îngrijirea nou-născutului cu greutate extrem de mică la naștere 158**
Steven A. Ringer

14 **Îngrijirea orientată către susținerea dezvoltării 172**
Lu-Ann Papile și Carol Turnage Spruill

15 **Controlul temperaturii 185**
Kimberlee E. Chatson

16 **Îngrijirea ulterioară a nou-născuților prematuri și a nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere 192**
Jane E. Stewart, Frank Hernandez și Andrea F. Duncan

17 **Transportul nou-născutului 202**
Monica E. Kleinman

18 **Planificarea externării din Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală 214**
Vincent C. Smith și Theresa M. Andrews

19 **Luarea deciziilor și dilemele etice 235**
Frank X. Placencia și Christy L. Cummings

20 **Managementul îngrijirilor paliative neonatale 242**
Caryn E. Douma și Patrick Jones

Fluide, electroliți, nutriție, probleme gastrointestinale și renale

21 **Nutriția 248**
Diane M. Anderson, Brenda B. Poindexter și Camilia R. Martin

22 **Alăptarea și medicația maternă 285**
Nancy Hurst și Karen M. Puopolo

23 **Managementul lichidelor și electroliților 296**
Elizabeth G. Doherty

24 **Hipoglicemia și hiperglicemia 312**
Heather H. Burris

25 **Anomalii ale calciului și magneziului seric 326**
Steven A. Abrams

26 **Hiperbilirubinemia neonatală 335**
Ann R. Stark și Vinod K. Bhutani

27 **Enterocolita ulcero-necrotică 353**
Jörn-Hendrik Weitkamp, Muralidhar H. Premkumar și Camilia R. Martin

28 **Caracteristicile rinichiului la nou-născut 366**
Joshua A. Samuels, Haendel Muñoz și Rita D. Swinford

Tulburări respiratorii

29 **Ventilația mecanică 401**
Eric C. Eichenwald

30 **Monitorizarea gazelor sangvine și a funcției pulmonare 419**
Lawrence M. Rhein

31 **Apneea 426**
Ann R. Stark

32 **Tahipneea tranzitorie a nou-născutului 432**
Mary Lucia P. Gregory

33 **Sindromul de detresă respiratorie al nou-născutului 436**
Susan Guttentag

34 **Displazia bronhopulmonară/Boala pulmonară cronică 446**
Richard B. Parad și John Benjamin

35 **Sindromul de aspirație de meconiu 461**
Erin J. Plosa

36 **Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului 467**
Linda J. Van Marter și Christopher C. McPherson

37 **Hemoragia pulmonară 478**
Erin J. Plosa

38 **Pierderi pulmonare de aer 482**
Melinda Markham

39 **Oxigenarea membranară extracorporeală 491**
Gerhard K. Wolf și John H. Arnold

Tulburări cardiovasculare

40 **Șocul 502**
Amir M. Khan

41 **Bolile cardiace 510**
John P. Breinholt

Afecțiuni hematologice

42 **Produse de transfuzie folosite pentru nou-născuți 576**
Steven R. Sloan

43 **Sângerarea 586**
Stacy E. Croteau

44 **Tromboza neonatală 595**
Katherine A. Sparger și Munish Gupta

45 **Anemia 613**
Asimenia I. Angelidou și Helen A. Christou

46 **Policitemia 624**
Deirdre O'Reilly

47 **Trombocitopenia 630**
Emöke Deschmann, Matthew Saxonhouse și Martha Sola-Visner

Boli infecțioase

48 **Infecțiile virale 641**
Sallie R. Permar

49 **Infecțiile bacteriene și fungice 684**
Karen M. Puopolo

50 **Toxoplasmoza congenitală 720**
Galit Holzmann-Pazgal

51 **Sifilisul 728**
Gloria Heresi

52 **Tuberculoza 738**
Heather Y. Highsmith și Jeffrey R. Starke

53 **Boala Lyme 755**
Norma Pérez

Tulburări neurologice

54 **Hemoragia intracraniană și injuria substanței albe/Leucomalacia periventriculară 760**
Janet S. Soul

55 **Asfixia perinatală și encefalopatia hipoxic-ischemică 790**
Anne R. Hansen și Janet S. Soul

56 **Convulsiile neonatale 812**
Arnold J. Sansevere și Ann M. Bergin

57 **Defecte de tub neural 829**
Anne R. Hansen și Benjamin Warf

Afecțiuni ale oaselor

58 **Probleme ortopedice 845**
James R. Kasser

59 **Osteopenia (boala metabolică osoasă) a prematurității 853**
Steven A. Abrams

Metabolism

60 **Tulburări congenitale de metabolism 858**
Ayman W. El-Hattab și V. Reid Sutton

Endocrinologie

61 **Afecțiuni tiroidiene 892**
Ari J. Wassner și Mandy Brown Belfort

62 **Efectele diabetului matern asupra nou-născutului 910**
Terri Gorman

63 **Tulburări de dezvoltare sexuală 923**
Jonathan M. Swartz și Yee-Ming Chan

Chirurgie

64 **Urgențele chirurgicale la nou-născut 942**
Steven A. Ringer și Anne R. Hansen

Dermatologie

65 **Îngrijirea tegumentului 967**
Caryn E. Douma, Denise Casey și Arin K. Greene

Anomalii vasculare

66 **Anomalii vasculare 978**
Javier A. Couto, Steven J. Fishman și Arin K. Greene

Tulburări auditive și oftalmologice

67 **Retinopatia de prematuritate 986**
Kristen T. Leeman și Deborah K. VanderVeen

68 **Pierderea auzului în unitățile de terapie intensivă neonatală 993**
Jane E. Stewart, Jennifer Bentley și Aimee Knorr

Proceduri neonatale comune

69 **Proceduri neonatale comune 1000**
Steven A. Ringer

Controlul stresului și al durerii

70 **Prevenirea și tratarea durerii și stresului nou-născuților în unitatea de terapie intensivă neonatală 1022**
Carol Turnage Spruill și Michelle A. LaBrecque

Index 1043

Conținut online

Anexa A: Ghidul medicamentelor comune din NICU
material online – contactați editura
Christine Domonoske

Anexa B: Efectele medicației materne asupra fătului
material online – contactați editura
Stephanie Dukhovny

Dr.Zabavă-Ailincăi Cristina
Medic Rezident
Neonatologie

1 Evaluarea fetală și diagnosticul prenatal

Stephanie Dukhovny și Louise E. Wilkins-Haug

PUNCTE CHEIE

- În prezent clinicianul are la dispoziție diferite metode pentru diagnosticul prenatal al patologiilor fetale.
- Dimensiunile fătului și anomaliile ratei de creștere pot avea implicații semnificative pentru prognosticul și îngrijirea perinatală.
- Metodele de evaluare prenatală și perinatală a stării de bine a fătului sunt esențiale în practica de zi cu zi a medicului obstetrician.

I. ESTIMAREA VÂRSTEI GESTAȚIONALE este importantă atât pentru obstetrician cât și pentru neonatolog și trebuie făcută cu un grad rezonabil de precizie. Intervențiile elective obstetricale cum ar fi biopsia de vilozități coriale (CVS, chorionic villus sampling) și amniocenteza trebuie să fie programate în mod corespunzător. Atunci când nașterea prematură este inevitabilă, vârsta gestațională are mare importanță în ceea ce privește prognosticul, managementul travaliului și nașterea, precum și în planul inițial de tratament neonatal.

A. Estimarea clinică a vârstei gestaționale se face, de obicei, pe baza primei zile a ultimei menstruații (LMP, last menstrual period). Împreună cu examenul clinic, auscultația zgomotelor cardiace fetale și percepția maternă a mișcărilor fetale pot fi, de asemenea, utile.

B. Ecografia este metoda cea mai exactă pentru stabilirea vârstei gestaționale. În timpul primului trimestru lungimea cranio-caudală (CRL, crown-rump length) este cel mai bun parametru care estimează vârsta gestațională. Dacă sarcina este <8 săptămâni și 6 zile, iar între CRL și LMP există o diferență >5 zile, atunci, ecografia rămâne cea mai precisă metodă de estimare a vârstei gestaționale. În perioada dintre 9 0/7 săptămâni și 15 6/7 săptămâni, diferența dintre vârsta gestațională estimată prin măsurarea CRL și cea reală trebuie să se încadreze în 7 zile. După săptămâna a 14-a, măsurarea diametrului biparietal (BPD, biparietal diameter), a circumferinței craniene (HC, head circumference), a circumferinței abdominale (AC, abdominal circumference) și lungimea femurului fătului sunt cele mai bune estimări pentru vârsta gestațională. Pentru a crește acuratețea estimării vârstei gestaționale, s-au dezvoltat criterii stricte de măsurare a imaginilor de secțiune prin craniul fetal. Cu toate acestea, datorită variabilității biologice normale, precizia estimării vârstei gestaționale prin biometrie scade odată cu creșterea acesteia. Pentru estimările făcute între săptămânile 16 și 21 6/7, variația este de până

la 10 zile; între 22 şi 27 6/7 săptămâni, variaţia este până la 14 zile, iar după săptămâna 28, variaţia poate creşte până la 21 de zile.

II. DIAGNOSTICUL PRENATAL AL PATOLOGIILOR FETALE continuă să se perfecţioneze.

Baza genetică sau de dezvoltare pentru multe tulburări este în continuă extindere, împreună cu creşterea preciziei testelor. Există 2 tipuri de teste: teste de screening şi proceduri de diagnostic. Testele de screening, cum ar fi un eşantion din sângele matern sau ecografia sunt noninvazive pentru făt (recoltarea sângelui matern este invazivă pentru mamă), dar în acelaşi timp sunt relativ nespecifice. Un screening pozitiv în ceea ce priveşte istoricul familial sau o ecografie care sugerează anomalii sau aneuploidii, poate determina pacientul şi medicul să ia în considerare o procedură de diagnostic. Procedurile de diagnostic care necesită obţinerea unui eşantion de ţesut fetal prezintă riscuri mici, atât pentru mamă, cât şi pentru făt, dar pot confirma sau exclude afecţiunea în cauză.

A. Screening-ul prin analiza serului matern în timpul sarcinii poate determina riscul matern de a avea un făt cu defect de tub neural (NTD, neural tube defect) sau cu aneuploidie cum ar fi trisomia 21 (Sindromul Down) sau trisomia 18 (Sindromul Edwards).

1. **Concentraţia plasmatică a α-fetoproteinei (MSAFP, maternal serum α-fetoprotein)** între săptămânile 15 şi 22 de gestaţie poate determina riscul pentru NTD. Un nivel crescut al MSAFP peste 2,5 multiplii de mediană (MoM) pentru vârsta gestaţională poate să apară la 70-80% din cazurile feţilor cu spina bifida şi la 95% din feţii cu anencefalie. La examinarea ecografică a femeilor cu niveluri crescute ale AFP se poate identifica în 50% din cazuri o altă cauză, cea mai probabilă fiind eroarea în estimarea vârstei gestaţionale. Ecografia poate pune în evidenţă modificări craniene sau intracraniene cum ar fi cele ale formei capului (semnul „lămâii") sau deformarea cerebelului (semnul „bananei"), care sunt secundare NTD. Aceste semne cresc sensibilitatea ecografiei în detecţia defectelor de închidere ale tubului neural.
2. **Screening-ul pentru aneuploidie în trimestrul al doilea: MSAFP/cvadruplu test.** Nivelurile scăzute ale MSAFP sunt asociate cu anomalii cromozomiale. Valorile modificate ale gonadotropinei corionice umane (hCG, human chorionic gonadotropin), estriolului neconjugat (uE3, unconjugated estriol) şi inhibinei sunt, de asemenea, asociate cu anomaliile cromozomiale fetale. În mod normal, într-o sarcină cu trisomia 21, nivelurile hCG şi ale inhibinei sunt mai mari decât cele preconizate, iar nivelul uE3 este scăzut. Un profil seric, în combinaţie cu vârsta maternă poate estima riscul de trisomie 21 pentru o femeie. Pentru femeile <35 ani, 5% vor avea un rezultat seric pozitiv, dar majoritatea (98%) nu vor avea un făt cu aneuploidie. Numai 80% dintre feţii cu trisomia 21 vor avea un cvadruplu test pozitiv (MSAFP, hCG, uE3, inhibină). Trisomia 18 este de obicei semnalată de nivelurile scăzute ale tuturor markerilor.
3. **Screening-ul seric din primul trimestru.** Nivelurile celor două analize materne, proteina plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A) şi hCG (liber sau total) sunt modificate în timpul sarcinii dacă fătul prezintă aneuploidii, în special în trisomia 21. Similar cu screening-ul seric din al doilea trimestru, şi aceste valori pot individualiza riscul unei sarcini complicate cu aneuploidie. Totuşi, aceste teste sunt efectuate la începutul sarcinii (în mod normal în săptămânile 9-10) şi, chiar dacă sunt identificate valori anormale, ele detectează mai puţin de jumătate din feţii cu trisomie 21.

4. **Screening-ul pentru translucenţa nucală din primul trimestru.** Evaluarea ecografică a lichidului colectat la nivelul regiunii cervicale posterioare a fătului este un marker sensibil peuntru aneuplodie. Cu ajutorul unor imagini optime, de calitate, studiile indică o rată de detecţie de 70-80% a aneuploidiei la sarcini cu produşi de concepţie ce prezintă translucenţe nucale de dimensiuni crescute ecografic. În plus, unii feţi cu anomalii structurale, precum defectele cardiace, vor avea, de asemenea, o translucenţă nucală mărită.
5. **Screening-ul combinat din primul trimestru.** Dacă utilizăm mai multe variabile: cei doi markeri serici materni utilizaţi în primul trimestru (PAPP-A şi β-hCG), măsurarea translucenţei nucale alături de vârsta maternă, putem detecta un făt cu trisomie 21 în proporţie de 80% din cazuri, având o rată scăzută de screening pozitiv (5% la femeile <35 ani). Acest screening combinat în primul trimestru, asigură o evaluare sensibilă a riscului din primul trimestru.
6. **Screening-ul combinat – primul şi al doilea trimestru pentru trisomia 21.** Au fost dezvoltate diferite abordări pentru a creşte şi mai mult sensibilitatea screening-ului pentru trisomia 21, păstrând, în acelaşi timp, o rată scăzută de screening fals pozitiv. Aceste abordări diferă în principal prin comunicarea sau nu a rezultatelor din primul trimestru.
   a. Screening-ul integrat. Aceasta este o abordare ce nu comunică rezultatul după primul trimestru, având cea mai mare rată de detecţie a trisomiei 21 (97%) şi o rată scăzută de rezultate fals pozitive (2%). Implică o examinare ecografică în primul trimestru şi screeningul serului matern, atât în primul trimestru, cât şi în al doilea, înaintea eliberării rezultatelor.
   b. Screening-ul secvenţial. Există două tipuri de screening secvenţial. Ambele sunt teste care comunică rezultatul după trimestru I, ceea ce înseamnă că emit aceste rezultate indicând un risc crescut de trisomie 21 în primul trimestru, dar apoi există două direcţii posibile de urmat: fie se continuă screening-ul întregii populaţii aflată în al doilea trimestru de sarcină (secvenţial treptat), fie se face screening-ul unui singur subgrup de femei aflate în zona de risc mediu (contingent secvenţial). În screening-ul contingent secvenţial, pacientele pot fi clasificate în următoarele categorii: cu risc crescut, risc mediu sau scăzut pentru sindromul Down în primul trimestru de sarcină. Pacientele cu un risc scăzut nu revin pentru un screening ulterior, deoarece s-a dovedit că fătul prezintă un risc scăzut pentru sindromul Down. Comparând cele două tipuri de teste secvenţiale, s-a constatat că acestea au rate asemănătoare de rezultate fals pozitive de 2-3%, şi sensibilităţi >90% pentru trisomia 21 (treptat 95%, contingent, 93%).
7. **Screening-ul ADN-ului fetal liber circulant pentru aneuploidie.** Tehnologia recentă permite analiza ADN-ului fetal liber din serul matern pentru a detecta trisomiile 13, 18, 21 şi aneuploidiile cromozomiale sexuale. ADN-ul fetal din serul matern este de origine placentară şi nu poate fi detectat mai devreme de a 9-a săptămână de sarcină, dar ulterior poate fi testat în continuare pe tot parcursul sarcinii. Anumite laboratoare au teste disponibile în comerţ, toate acestea raportând o înaltă sensibilitate şi specificitate pentru trisomiile 21 şi 18. Sensibilitatea pentru trisomia 21 este raportată la 99,3% şi specificitate 99,8%. Pentru trisomia 18, sensibilitatea este de 97,4% şi specificitatea este

99,8%. Sensibilitatea este mai mică pentru trisomia 13 (91%) cu o specificitate de 99,6%. Este important faptul că valoarea predictivă pozitivă (PPV, positive predictive value) este mai mică pentru femeile mai tinere datorită prevalenţei mai mici a aneuploidiei în cazul acestei populaţii. De exemplu, pentru trisomia 21, PPV este de 33% pentru femeile <25 ani, comparativ cu 87% pentru femeile >40 de ani. Este, de asemenea, important de remarcat faptul că această analiză vizează aneuploidii specifice şi în cele din urmă vor fi omise alte anomalii cromozomiale sau mozaicisme genetice. Aceste anomalii ar putea fi detectate prin metode clasice de screening. Un studiu estimează că până la 17% din anomaliile cromozomiale semnificative pot rămâne nedetectate prin utilizarea screening-ului ADN-ului fetal liber. Din acest motiv, screening-ul ADN-ului fetal liber nu este recomandat populaţiei generale pentru detecţia aneuploidiilor, ci doar femeilor cu vârstă >35 ani, care au în istoric un alt făt cu aneuploidie, sunt purtătoare a unei translocaţii echilibrate sau prezintă un test pozitiv de screening tradiţional. Detecţia ADN-ului fetal liber este considerat un test screening şi pentru orice rezultat pozitiv al acestuia se va face un test de diagnostic (CVS sau amniocenteză) pentru confirmare. Testarea ADN-ului fetal liber este cunoscută ca un test prenatal noninvaziv pentru făt (NIPT, noninvasive prenatal testing), fiind considerată un test screening şi nu diagnostic.

8. **Utilizarea ecografiei după efectuarea screening-ului serului matern pentru aneuploidie.**
   a. Ecografia din al doilea trimestru vizează detectarea aneuploidiei şi este de asemenea o metodă de screening eficientă. Efectuarea acestei ecografii poate să scadă cu 50-60% riscul de sindrom Down anterior măsurat doar pe baza vârstei materne sau pe baza screening-ului seric matern. Astfel, efectuarea ecografiei de trimestru II ce urmează screening-ului de prim trimestru scade riscul cumulativ de a avea o sarcină cu trisomie 21.

B. Pentru femeile **cu antecedente heredo-colaterale sau istoric familial de boală genetică**, cu test screening pozitiv sau cu trăsături ecografice „la risc", se vor efectua teste diagnostice. Atunci când se efectuează un test diagnostic invaziv pentru o anomalie structurală detectată ecografic, se indică o tehnică microarray cromozomială care va detecta aneuploidia, precum deleţiile cromozomiale şi duplicaţiile. Dacă se efectuează un test invaziv secundar unui test screening pozitiv se poate opta fie pentru tehnica microarray, fie pentru efectuarea cariotipului. Atunci când este diagnosticată prenatal o malformaţie semnificativă sau o boală genetică, informaţia le oferă timp obstetricianului şi neonatologului pentru a discuta cu părinţii opţiunile şi planul iniţial de tratament neonatal, înainte de a se naşte copilul. În unele cazuri, tratamentul poate fi iniţiat in utero.

1. **CVS.** Sub ghidaj ecografic, se poate obţine un eşantion de ţesut placentar cu ajutorul unui cateter plasat transcervical sau transabdominal. CVS efectuată la 10 săptămâni de gestaţie sau după, poate detecta cel mai devreme un făt anormal genetic prin analiza celulelor trofoblastului. CVS transabdominală poate fi utilizată până în al treilea trimestru, atunci când lichidul amniotic nu mai poate fi prelevat sau prelevarea de sânge fetal nu poate fi efectuată. Îmbunătăţirile tehnice în imagistica ecografică şi în procedura CVS au dus la o rată de pierdere a sarcinii foarte apropiată de cea a pierderii după amniocenteză, procedură ce se efectuează în trimestrul al doilea, într-o proporţie de 0,5-1%. Posibilele

complicaţii ale amniocentezei şi ale CVS sunt similare. Dacă CVS este efectuată înainte de săptămâna a 10-a de gestaţie, poate fi asociată cu un risc crescut de malformaţii ale membrelor şi malformaţii oromandibulare fetale.
a. Se pot obţine preparate directe prin diviziunea rapidă a citotrofoblastelor, făcând o analiză completă a cariotipului în 2 zile. Cu toate că preparatele directe prezintă o contaminare scăzută cu celulele materne, cele mai multe centre analizează, de asemenea, celulele trofoblastice cultivate care sunt mai apropiate embriologic de celulele fetale. Această procedură durează 8-12 zile.
b. În aproximativ 2% din probele obţinute prin CVS, se face un diagnostic mozaic, ceea ce indică faptul că ambele celule normale şi anormale din punct de vedere al cariotipului sunt identificate în aceeaşi probă. Întrucât celulele dobândite prin CVS reflectă structura placentei, amniocenteza este efectuată ca un studiu de urmărire pentru a analiza celulele fetale. Aproximativ o treime din mozaicismele CVS sunt confirmate prin amniocenteză.

2. **Amniocenteza.** Lichidul amniotic este aspirat din jurul fătului printr-un ac ghidat ecografic. Lichidul amniotic înlăturat (~20 ml) este înlocuit de făt în 24 de ore. Amniocenteza poate fi efectuată din punct de vedere tehnic încă de la 10-14 săptămâni de gestaţie, deşi amniocenteza efectuată devreme (<13 săptămâni) este asociată cu un risc de pierdere a sarcinii de 1-2% şi o incidenţă crescută a malformaţiilor membrelor (picior strâmb congenital). Pierderile de sarcină la care s-a efectuat amniocenteza sub ghidaj ecografic în al doilea trimestru (16-20 de săptămâni), apar la cel mult 0,5-1% din cazuri, deci amniocenteza se efectuează, preferabil, în al doilea trimestru.
   a. Lichidul amniotic poate fi analizat pentru mai mulţi compuşi, inclusiv alfa-fetoproteina (AFP, alpha-fetoprotein), acetilcolinesteraza (AchE), bilirubina şi surfactantul pulmonar. Nivelurile crescute de AFP împreună cu prezenţa de AchE identifică NTD cu o sensibilitate >98%, atunci când proba de lichid nu este contaminată cu sânge fetal. Nivelurile de AFP sunt, de asemenea, ridicate atunci când fătul are defecte de perete abdominal, hidronefroză congenitală sau atrezie intestinală. Sunt disponibile mai multe teste biochimice ale lichidului amniotic pentru a evalua maturitatea pulmonară a fătului.
   b. Celulele fetale pot fi extrase din lichid pentru analiza cromozomială şi genetică.
      i. Dintre amniocentezele efectuate în al doilea trimestru, 73% dintre anomaliile semnificative ale cariotipului pot fi legate de unul dintre următorii cromozomi: 13, 18, 21, X sau Y. Acestea pot fi detectate rapid folosind hibridizarea fluorescentă in situ (FISH), cu sensibilitate de 90%.
      ii. **Analiza ADN-ului** este metoda diagnostică pentru un număr tot mai mare de boli.
         a) Din ce în ce mai mult, metodele **ADN directe,** pot fi utilizate atunci când secvenţa genei care produce boala în cauză este cunoscută. Tulburările secundare deleţiilor ADN (ex. α-talasemie, distrofia mulsculară Duchenne şi Becker, fibroza chistică şi deficitul hormonului de creştere) pot fi detectate prin dimensiuni variabile ale fragmentelor ADN obţinute după reacţia de polimerizare în lanţ (PCR, polymerase chain reaction). Detectarea directă a mutaţiei

ADN poate fi, de asemenea, realizată prin analiza oligonucleotidelor specifice alelelor (ASO). Dacă ADN-ul amplificat prin PCR nu este modificat în dimensiune printr-o deleţie sau inserţie, recunoaşterea unei secvenţe ADN mutante poate fi pusă în evidenţă prin hibridizare cu o alelă mutantă cunoscută. Progresele rapide ale tehnologiilor moleculare au oferit multe posibilităţi noi de identificare a mutaţiilor, care sunt acum aplicabile ADN-ului fetal.

iii. **Secvenţierea ADN** pentru mai multe tulburări genetice a arătat că o multitudine de mutaţii diferite dintr-o genă, pot avea ca rezultat aceeaşi boală clinică. De exemplu, fibroza chistică poate rezulta din >1.000 mutaţii diferite. Prin urmare, pentru orice boală specifică, diagnosticul prenatal prin testarea ADN-ului poate necesita atât ADN parental, precum şi fetal.

3. **Analiza sângelui din cordonul ombilical obţinut percutan (PUBS, percutaneous umbilical blood sampling)** se efectuează sub ghidaj ecografic din al doilea trimestru până la termen. PUBS poate să furnizeze probe de diagnostic pentru examene citogenetice, hematologice, imunologice sau studii ADN; poate oferi, de asemenea, acces pentru tratament în utero. O placentă situată anterior facilitează obţinerea unei probe aproape de inserţia cordonului ombilical în placentă. Sedarea fetală nu este, de obicei, necesară. PUBS are un risc de pierdere a sarcinii de 1-2%, împreună cu complicaţiile care pot duce la o naştere prematură de 5%.

4. **Biopsia preimplantare sau diagnosticul genetic preimplantare (PGD, preimplantation genetic diagnosis).** În timpul unui proces de fertilizare in vitro, la începutul sarcinii (stadiul de 8 celule), înainte de transfer, una sau două celule pot fi îndepărtate fără efecte negative asupra embrionului. PGD este util pentru o gamă largă de diagnostice genetice autozomal recesive, dominante şi X-linkate. Pentru cuplurile la risc, testarea permite identificarea embrionilor care poartă mutaţia în cauză şi transferul de embrioni neafectaţi. Determinarea embrionilor XX prin tehnica FISH, proveniţi din mame purtătoare de anomalii X-linkate, permite transferul ulterior in utero doar a embrionilor de sex feminin. În mod similar, femeile cu risc crescut pentru anomalii cromozomiale pot beneficia de biopsie preimplantare. Când un membru al unui cuplu este purtător de o translocaţie echilibrată, se vor transfera doar acei embrioni care au screening-ul negativ pentru anomalia în cauză. Atunci când sunt necesare mai multe celule pentru diagnosticul molecular se poate efectua biopsie în ziua a 5-a. O abordare alternativă este analiza celui de-al doilea globul polar care conţine acelaşi material genetic ca şi ovulul. Screening-ul genetic preimplantare (PGS, preimplantation genetic screening) se efectuează pentru a evalua embrionii preimplantaţi pentru aneuploidie, şi nu se consideră, în prezent, că oferă un avantaj în reproducerea femeilor de vârstă avansată sau cu istoric de sterilitate.

5. **ADN-ul fetal liber din circulaţia maternă.** Se preferă utilizarea unei metode noninvazive de diagnostic prenatal pentru identificarea tulburărilor monogenice, deoarece elimină riscul unei pierderi potenţiale a sarcinii în urma procedurii. Deşi celulele fetale din circulaţia maternă pot fi separate şi analizate, numărul lor limitat previne utilizarea acestei tehnici în practica curentă. Tehnicile care detectează ADN-ul fetal liber din sângele matern sunt disponibile

în comerţ pentru a identifica feţii cu Rh pozitiv atunci când mama prezintă risc de izoimunizare. În plus, bazându-se pe aceleaşi principii, unele studii au validat această tehnică şi pentru identificarea feţilor cu risc de afecţiuni monogenice, dar în prezent aceste studii sunt utilizate numai în cercetare.

III. DIMENSIUNEA FETALĂ ŞI ANOMALIILE RATEI DE CREŞTERE pot avea

implicaţii majore în prognosticul şi îngrijirea perinatală (vezi Capitolul 7). Evaluarea fetală adecvată este importantă în stabilirea unui diagnostic şi a unui plan de tratament perinatal.

A. Restricţia de creştere fetală (FGR, fetal growth restriction) se poate datora condiţiilor din mediul fetal (ex. deficit cronic de oxigen sau nutrienţi, sau ambele) sau problemelor intrinseci ale fătului. Este important să se identifice feţii normali constituţional a căror creştere este afectată, astfel încât îngrijirea adecvată să poată începe cât mai repede posibil. Deoarece riscul de mortalitate este crescut înainte şi în timpul travaliului, feţii FGR pot avea nevoie de intervenţii prenatale pentru o rată de supravieţuire mai bună. După naştere, aceşti copii prezintă un risc crescut de complicaţii imediate, incluzând hipoglicemia şi/sau hemoragia pulmonară, astfel, aceştia trebuie să se nască într-o clinică dotată corespunzător.

Cauzele intrinseci ale FGR includ anomalii cromozomiale (cum ar fi trisomii, microdeleţii sau duplicaţii), malformaţii congenitale şi infecţii congenitale (ex. citomegalovirus, toxoplasmoză, varicelă sau rubeolă). Diagnosticul prenatal al feţilor cu malformaţii sau cu infecţii este important astfel încât să se efectueze intervenţii adecvate. Evaluarea genetică prenatală ar trebui luată în considerare în cazul în care FGR este <3% înainte de 24 de săptămâni sau atunci când sunt prezente anomalii structurale sau markeri pentru aneuploidie. Investigarea ADN-ului fetal liber versus cariotipare/microarray sau studii diagnostice de ADN se face în funcţie de caracteristicile specifice fiecărui caz. Cunoaşterea anterioară a faptului că fătul prezintă o malformaţie (ex. anencefalie) sau o anomalie cromozomială (ex. trisomia 18) cu prognostic vital limitat, permite părinţilor să fie consiliaţi înainte de naşterea copilului şi poate influenţa managementul travaliului şi al naşterii.

1. **Definiţia FGR.** Nu există niciun acord universal cu privire la definiţia FGR. Strict vorbind, orice făt care nu ajunge la greutatea intrauterină ideală este inclus în definiţie. De obicei, feţii care cântăresc <percentila 10 pentru vârsta gestaţională sunt clasificaţi ca FGR; cu toate acestea, mulţi dintre aceşti feţi sunt normali şi au un spectru de creştere mic (ex. „mic constituţional").

2. **Diagnosticarea FGR.** Examenul clinic matern detectează aproximativ două treimi din cazuri şi diagnostichează incorect aproximativ 50%. Ecografia îmbunătăţeşte sensibilitatea şi specificitatea la >80%. FGR poate fi diagnosticat printr-o singură examinare, atunci când un făt se poziţionează <percentila 10 şi asociază semne ale unui mediu intrauterin compromis, ca oligohidramniosul, un raport al circumferinţei craniene/abdominale ridicat în absenţa unei patologii de sistem nervos central sau valori anormale ale velocităţii Doppler în cordonul ombilical. Ecografiile repetate în serie ce documentează absenţa creşterii sau creşterea scăzută intrauterină, indiferent de percentila de greutate, pot indica FGR. Ţinând cont de Studiul Prospectiv Observaţional pentru Optimizarea

Procesului de Sănătate Pediatrică în Restricţia de Creştere Intrauterină (PORTO, Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health Trial in Intrauterine Growth Restriction), cel mai mare risc pentru morbiditate/mortalitate a fost la acei feţi sub 3% faţă de greutatea fetală estimată cu perfuzie anormală Doppler la nivelul cordonului ombilical şi cu întârzierea ratei de creştere. Utilizarea profilurilor de creştere derivate dintr-o mulţime de măsurători ecografice şi repetate în serie, rămâne controversată pentru identificarea restricţiei de creştere individuală a fătului.

B. **Macrosomia.** Feţii macrosomi (>4.000 g) prezintă un risc crescut de distocie de umeri şi leziuni traumatice la naştere. Afecţiuni cum ar fi diabetul matern, sarcina depăşită de termen, sindroame genetice ale tulburărilor de creştere şi obezitatea maternă sunt asociate cu o incidenţă crescută a macrosomiei. Din păcate, eforturile de a utiliza o varietate de măsurători şi formule au fost asociate cu o rată modestă de succes în a prezice apariţia macrosomiei.

IV. MATURITATEA FUNCŢIONALĂ PULMONARĂ este una dintre cele mai importante variabile în determinarea supravieţuirii neonatale, chiar şi la feţii normali. În prezent, cu toate acestea, evaluarea maturităţii pulmonare fetale este rezervată pentru evenimentele rare de naştere semielectivă înainte de 39 de săptămâni. Pot fi efectuate mai multe teste din lichidul amniotic, special pentru a determina maturitatea pulmonară (vezi Capitolul 33).

V. EVALUAREA STĂRII DE BINE A FĂTULUI. Suferinţa acută este detectată prin mijloace care evaluează funcţia fetală. Unele sunt folosite antepartum, în timp ce altele sunt folosit pentru a monitoriza fătul în timpul travaliului.

A. **Testele antepartum** în general se bazează pe studii biofizice, care necesită un anumit grad de maturitate neurofiziologică fetală. Aceste teste nu sunt utilizate până în trimestrul al treilea; feţii pot să nu răspundă în mod corespunzător mai devreme în timpul sarcinii.

1. **Monitorizarea mişcărilor fetale** este cea mai simplă metodă de evaluare a fătului. Feţii au în mod normal un ciclu de somn-trezire, iar mamele în general percep o variaţie diurnă în activitatea fetală. Perioadele active au în medie 30-40 de minute. Perioadele de inactivitate >1 oră sunt neobişnuite la un făt sănătos şi ar trebui să atenţioneze medicul despre o posibilă suferinţă fetală. Metoda de a „număra până la 10" este singura abordare a mişcării fetale care a fost validată şi apoi evaluată ca un test screening. Se alege acelaşi timp al zilei, se observă mişcările fetale şi se aşteaptă obţinerea a 10 mişcări fetale în decurs de 2 ore. Media este până la 10 mişcări în timp de 20 de minute (± 18). Lipsa atingerii a 10 mişcări în 2 ore impune evaluarea de către medic. Cu toate acestea, deşi o percepţie a mamei asupra mişcărilor fetale scăzute ar trebui să ducă întotdeauna la supravegherea ulterioară, cuantificarea mişcărilor fetale rămâne în continuare în cercetare.

2. **Testul nonstres (NST, nonstress test)** este un mijloc fiabil de evaluare fetală. Este simplu de efectuat, relativ rapid şi neinvaziv, fără disconfort, fără risc pentru mamă sau făt.

NST se bazează pe principiul că activitatea fetală se asociază cu creşterea ritmului cardiac fetal. Maturitatea fetală este de obicei atinsă la aproximativ 32 de săptămâni de gestaţie. Absenţa acestor acceleraţii la un făt care le-a prezentat anterior, poate fi datorată hipoxiei care i-a deprimat suficient sistemul nervos central şi a inactivat reflexul cardiac. Testarea reflectă starea actuală a fătului şi nu poate prezice evenimentele viitoare sau prognosticul neonatal exact.

Testul este efectuat prin monitorizarea ritmului cardiac fetal (FHR, fetal heart rate) fie printr-un dispozitiv ultrasonografic Doppler, fie cu electrozi pe suprafaţa pielii abdomenului matern. Activitatea uterină este simultan înregistrată printr-un tocodinamometru, prin palparea de către personal sau din afirmaţiile pacientei. Rezultatul testului poate fi reactiv, nonreactiv, sau inadecvat. Criteriile pentru un test reactiv sunt următoarele: (i) ritmul cardiac între 110 şi 160 bpm, (ii) variabilitatea normală bătaie cu bătaie (5 bpm) şi (iii) două acceleraţii de cel puţin 15 bpm care durează nu <15 secunde, fiecare într-o perioadă de 20 de minute. Un test nonreactiv este definit ca având mai puţin de două acceleraţii în 40 de minute. Dacă este necesară o urmărire adecvată a cordului fetal şi nu poate fi obţinută, testul este considerat inadecvat.

Statisticile arată că un rezultat reactiv este liniştitor, cu riscul decesului fetal în săptămâna următoare testului la aproximativ 3 din 1.000. Valorile predictive negative pentru naşterea unui făt mort în decurs de o săptămână de reactivitate NST sunt 99,8%. Un test nonreactiv este, în general, repetat în aceeaşi zi sau este urmat de un alt test de stare de bine a fătului. Frecvenţa cu care trebuie efectuat NST nu este stabilită. NST se practică în mod obişnuit săptămânal, deşi este recomandată creşterea frecvenţei testării (de două ori pe săptămână până la testarea zilnică) pentru cei cu risc ridicat.

3. **Testul de stres la contracţii (CST, contraction stress test)** poate fi utilizat de rezervă sau pentru confirmare, când NST este nonreactiv sau inadecvat, deşi datorită multor alte modalităţi de supraveghere fetală, CST este acum utilizat mai puţin în mod obişnuit.

CST se bazează pe ideea contracţiilor uterine care pot compromite un făt cu o anumită patologie. Presiunea generată în timpul contracţiilor poate scurta, reduce sau elimina perfuzia spaţiului intervilozitar. O unitate sănătoasă feto-placentară are o rezervă suficientă pentru a tolera această lipsă de furnizare scurtă a oxigenului. În condiţii patologice, cu toate acestea, rezerva respiratorie poate fi compromisă astfel încât lipsa oxigenului determină hipoxie fetală. În condiţii hipoxice, FHR încetineşte într-un mod caracteristic în raport cu contracţia. FHR începe să decelereze de la 15 la 30 de secunde după declanşarea contracţiei, atinge valoarea maximă după vârful contracţiei şi nu revine la valoarea iniţială decât după ce contracţia se termină. Acest tip de ritm cardiac este cunoscut ca o *decelerație tardivă* datorită relaţiei sale cu contracţia uterină. Sinonimele pot fi: decelerație tip 2 sau decelerații ale insuficienței uteroplacentare.

Similar cu NST, CST monitorizează FHR şi contracţiile uterine. Un CST se consideră complet atunci când contracţiile uterine au fost spontane şi au apărut în 30 de minute, au avut o durată a câte 40-60 de secunde fiecare, şi au apărut la o frecvenţă de trei într-un interval de

10 minute. Dacă nu se produc contracţii spontane, ele pot fi induse prin administrare intravenoasă de oxitocină, caz în care testul este numit *test de provocare cu oxitocină.*

Un CST este pozitiv dacă decelerațiile tardive sunt în mod constant văzute în asociere cu contracţiile. Un CST este negativ dacă cel puţin trei contracţii de cel puţin 40 de secunde fiecare, apar în decurs de 10 minute fără asociarea decelerațiilor tardive. Un CST este anormal dacă prezintă decelerații tardive ocazionale sau inconstante. Dacă contracţiile apar mai frecvent de 2 minute sau durează mai mult de 90 de secunde, se consideră că testul este hiperstimulant şi nu poate fi interpretat. Un test nesatisfăcător este acela în care contracţiile nu pot fi stimulate sau un FHR satisfăcător nu poate fi obţinut.

Un CST negativ este chiar mai liniştitor decât un NST reactiv, cu o şansă de deces fetal într-o săptămână de aproximativ 0,4 la 1.000. Dacă un CST pozitiv urmează unui NST nereactiv, riscul de deces fetal este de 88 la 1.000, iar riscul de mortalitate neonatală este, de asemenea, de 88 la 1.000. Statistic, aproximativ o treime din pacientele cu un CST pozitiv vor necesita operaţie cezariană pentru persistenţa decelerațiilor tardive din timpul travaliului.

4. **Profilul biofizic** combină un NST cu alţi parametri determinaţi prin examinarea ecografică în timp real. Un scor de 0 sau 2 este alocat pentru absenţa sau prezenţa fiecăruia dintre următoarele: un NST reactiv, volumul lichidului amniotic adecvat (buzunar vertical de lichid în cavitatea uterină >2 cm), mişcările respiratorii fetale, activitatea fetală şi tonusul musculoscheletal fetal normal. Un BPP modificat poate evalua atât stresul acut (NST), cât şi pe cel cronic (volumul lichidului amniotic). Scorul total determină planul de acţiune. Testele "de încredere" (8-10) se repetă la intervale săptămânale, în timp ce rezultatele mai puţin liniştitoare (4-6) se repetă mai târziu în aceeaşi zi. Scorurile foarte mici (de la 0 la 2), în general, grăbesc naşterea. Probabilitatea că fătul va muri *in utero* în decurs de o săptămână de la un test „de încredere" este aproximativ la fel ca pentru un CST negativ, de 0,6-0,7 la 1.000. În mod similar, valoarea predictivă negativă pentru un deces fetal în interval de o săptămână de la un BPP „de încredere", BPP modificat şi CST negativ este >99,9%.

5. Ultrasonografia Doppler a **fluxului sanguin al arterelor ombilicale fetale** este o tehnică noninvazivă de evaluare a rezistenţei în aval (placentare). Placenta cu o funcţie scăzută, cu vasospasm extins sau infarct, are o rezistenţă crescută la debit care este deosebit de vizibilă în diastola fetală. O măsurare a velocităţii fluxului Doppler în arterele ombilicale este un instrument de supraveghere primară pentru sarcinile cu FGR şi utilizează shiftul frecvenţei sistolice de vârf (S) şi shiftul frecvenţei telediastolice (D). Studiul PORTO a demonstrat recent asocierea creşterii morbidităţii/mortalităţii ca fiind întâlnită în special în rândul acelor nou-născuţi cu FGR cu studii Doppler anormale ale arterelor uterine (indice de pulsatilitate >percentila 95 sau flux telediastolic absent/inversat). Analiza histologiei placentare cu flux Doppler ombilical anormal a sugerat că pierderea de 70% din funcţie se reflectă în investigaţiile Doppler cu flux absent/inversat. Cei doi indicatori de flux utilizaţi în mod obişnuit sunt raportul sistolo-diastolic (S/D) şi indicele de rezistenţă (S-D/S). Velocimetria Doppler pe arterele ombilicale pot să îmbunătăţească prognosticul perinatal numai în cazul sarcinilor cu diagnostic prezumtiv al FGR şi nu ar trebui să fie folosit ca un test de screening în general în obstetrică. Utilizarea velocimetriei Doppler ale arterei ombilicale împreună cu alte teste de stare de bine a fătului, pot reduce mortalitatea perinatală în FGR cu aproape 40%. Măsurătorile Doppler ale arterei cerebrale medii pot fi, de asemenea, utilizate în evaluarea fătului care prezintă risc pentru FGR sau anemie. Pot fi evidenţiate dovezi ale progresiei insuficienţei uteroplacentare prin evaluarea ecografică a ductului venos. Absenţa sau chiar inversarea fluxului telediastolic prin acest vas, este considerată o constatare nefastă. Utilizarea clinică rămâne controversată întrucât beneficiile potenţiale de prelungire ale unei sarcini premature nu sunt justificate odată cu depistarea fluxurilor venoase anormale, fapt ce se corelează cu insuficienţă uteroplacetară extremă.

6. **Indicaţii pentru supravegherea fetală.** Sarcinile cu creşteri continue ale riscului de deces fetal (hipertensiune cronică, diabet zaharat pregestaţional, diabet gestaţional netratat corect, restricţie de creştere, vârstă maternă avansată, creşterea masei corporale a mamei sau boală vasculară) sau cu un risc nou apărut (scăderea mişcărilor fetale, traumatisme abdominale, sângerări vaginale) sunt candidate pentru supravegherea fetală. Majoritatea supravegherii fetale se începe la 32 săptămâni, deşi în stabilirea FGR, în special, se poate face iniţierea înainte de 32 de săptămâni. Frecvenţa monitorizării este în mod tipic săptămânală, deşi, în condiţii de risc înalt sau în cele în care statusul mamei se schimbă, monitorizarea va fi mai frecventă.

B. **Evaluarea intrapartum a stării de bine a fătului** este importantă în managementul travaliului.

1. **Monitorizarea electronică continuă a fătului** este folosită pe scară largă, în ciuda faptului că rolul său în reducerea mortalităţii perinatale a fost pus la îndoială; nu reduce rata de leziuni neurologice comparativ cu auscultaţia de către personalul calificat. Totuşi, a crescut incidenţa naşterilor cu ajutorul vacuumului/forcepsului. Atunci când sunt utilizate, monitoarele înregistrează simultan FHR şi activitatea uterină pentru evaluarea continuă. Pentru pacienţii cu risc scăzut, monitorizarea este acceptată fie continuu, fie intermitent.

a. FHR poate fi monitorizat în una din cele trei moduri. Metodele noninvazive sunt monitorizarea ecografică şi monitorizarea cu electrozi pe abdomenul matern. Metoda cea mai precisă, dar invazivă este de a plasa un mic electrod pe pielea fetală care înregistrează direct electrocardiograma fetală. Plasarea necesită ruptura membranelor. Când electrodul este poziţionat corect, acesta este asociat cu un risc foarte scăzut de leziuni fetale. Aproximativ 4% din feţii monitorizaţi dezvoltă o infecţie uşoară la locul electrodului şi cei mai mulţi răspund prin dezinfecţie locală.

b. Activitatea uterină poate fi înregistrată indirect sau direct. Un tocodinamometru poate fi conectat la abdomenul matern pentru a înregistra timpul şi durata contractiilor, precum şi intensitatea relativă. Atunci când este necesară o evaluare mai precisă, un cateter intrauterin de presiune poate fi inserat după ruperea membranelor pentru a înregistra direct şi cantitativ presiunea în timpul contracţiilor. Monitorizarea invazivă este asociată cu o incidenţă crescută a corioamnionitei şi a infecţiilor materne postpartum.

c. **Parametrii înregistrării monitorizării fetale** includ următoarele:

i. **Frecvenţa cardiacă de bază** este în mod normal între 110 şi 160 bpm. Linia de bază trebuie să fie evidentă pentru cel puţin 2 minute în orice segment de 10 minute şi nu include modificări episodice, perioade ale variabilităţii FHR marcate sau a segmentelor de bază care diferă cu K25 bpm. Bradicardia fetală, definită ca FHR ĮĮ10 bpm, poate rezulta din bloc cardiac congenital asociat cu malformaţii cardiace congenitale sau lupus eritematos sistemic matern. Tahicardia, definită ca FHR K160 bpm, poate rezulta în urma unei febre materne, infecţii, medicamente sau droguri ce stimulează cordul şi hipertiroidism. Aritmiile fetale sunt de obicei asociate cu FHR >200 bpm. Singură, tahicardia este un factor predictiv slab pentru hipoxemie sau acidoză fetală, cu excepţia cazului în care este însoţită de reducerea variabilităţii bătaie cu bătaie sau a decelerațiilor recurente.

ii. **Variabilitatea bătaie cu bătaie** este înregistrată din calculul fiecărui interval RR. Sistemul nervos vegetativ al unui făt sănătos, treaz, la termen variază în mod constant ritmul fetal bătaie cu bătaie la aproximativ 5-25 bpm. Reducerea variabilităţii ritmului bătaie cu bătaie poate rezulta din depresia sistemului nervos central fetal datorată imaturităţii fetale, hipoxiei, somnului fetal sau medicamentelor materne specifice cum ar fi narcotice, sedative, β-blocante şi sulfatul de magneziu intravenos.

iii. **Acceleraţiile FHR** sunt liniştitoare, aşa cum sunt în timpul unui NST.

iv. **Decelerațiile FHR** pot fi benigne sau pot să indice suferinţa fetală, în funcţie de formă şi sincronizarea lor cu contracţiile uterine.

a) Decelerațiile precoce sunt de formă simetrică şi sunt în legătură strânsă cu contracţiile uterine la momentul debutului, duratei şi terminării acestora. Sunt benigne şi, de obicei, însoţesc o bună variabilitate bătaie cu bătaie. Aceste decelerații sunt mai frecvent văzute în travaliul activ atunci când capul fetal este comprimat în pelvis, fiind stimulat sistemul nervos parasimpatic.

b) Decelerațiile tardive sunt scăderi vizibile în FHR în asociere cu contracţiile uterine. Debutul, vârful şi scăderea decelerației apare după începutul, vârful şi sfârşitul contracţiei respective. O scădere a ritmului cardiac cu 10-20 bpm faţă de linia de bază (chiar dacă este încă cuprins în intervalul de 110-160 bpm) este semnificativă. Decelerațiile tardive sunt rezultatul insuficienţei uteroplacentare şi a posibilei hipoxii fetale. Pe măsură ce insuficienţa/hipoxia uteroplacentară se agravează, (i) variabilitatea bătaie cu bătaie va fi redusă şi apoi se va pierde, (ii) decelerațiile vor dura mai mult, (iii) vor începe mai devreme imediat după declanşarea unei contracţii, (iv) vor reveni mai târziu la linia de bază şi (v) ritmul la care inima fetală încetineşte va fi scăzut. Decelerațiile tardive repetate necesită demararea unor acţiuni.

c) Decelerațiile variabile se modifică în funcţie de forma lor şi de debutul lor comparativ cu contracţiile. De obicei, rezultă din compresia cordonului ombilical fetal. Decelerațiile variabile sunt o cauză îngrijorătoare dacă sunt severe (până la o rată de 60 bpm sau o durată de 60 de secunde sau mai mult, sau ambele) asociate cu variabilitate scăzută bătaie cu bătaie, sau alternate cu decelerații tardive. Comprimarea cordonului ombilical secundară unui volum scăzut de lichid amniotic (oligohidramnios) poate fi ameliorată prin amnioinfuzie de ser fiziologic în cavitatea uterină în timpul travaliului.

Tabelul 1.1. Clasificarea monitorizării intrapartum

Categoria I	Înregistrările care îndeplinesc aceste criterii sunt predictive pentru un echilibru acido-bazic fetal normal la momentul examinării	Toate aceste criterii trebuie să fie prezente: ■ Frecvenţa cardiacă de bază: 110-160 bpm ■ Variabilitatea FHR moderată în linia de bază ■ Nu există decelerații tardive sau variabile ■ Pot fi prezente sau absente decelerații precoce ■ Pot fi prezente sau absente acceleraţii
Categoria a II-a	Înregistrarea FHR nu îndeplineşte toate criteriile pentru a fi în Categoria I sau a III-a şi este considerată nedeterminată.	
Categoria a III-a	■ Traseele de categoria III sunt predictive pentru un echilibru acido-bazic fetal anormal la timpul examinării ■ Evaluarea promptă şi intervenţia sunt indicate.	Fie 1 sau 2 este prezent: 1. Absenţa variabilităţii FHR a liniei de bază şi oricare dintre următoarele: ■ Decelerații tardive recurente ■ Decelerații variabile recurente ■ Bradicardie 2. Pattern sinusoidal

FHR, ritm cardiac fetal

2. Clasificarea **Institutului Naţional de Sănătate şi Patologie a Copilului** privind monitorizarea intrapartum a FHR

a. Conform Colegiului American de Obstetrică şi Ginecologie, a fost introdusă o clasificare pe trei nivele a monitorizării intrapartum în 2008 pentru a promova o interpretare sistematică şi a răspunde la natura subiectivă a interpretărilor monitorizării fetale. Categoria I este caracteristică unui făt cu echilibru acido-bazic normal, dar care necesită examinări repetate. Categoria III necesită o intervenţie promptă, iar în cazul în care nu sunt rezolvate imediat probemele, se decide naşterea. Traseele din categoria II sunt asociate cu diferiţi factori de precipitare, iar dacă nu se reuşeşte îndepărtarea acestora, atunci se recomandă naşterea (vezi Tabelul 1.1).

3. Poate fi obţinută o **probă de sânge din scalpul fetal pentru analiza gazelor sanguine**, care confirmă sau infirmă suspiciunea de hipoxie fetală. Un pH recoltat intrapartum din scalp de >7,20 cu un deficit de baze

<6 mmol/l este normal. Cu toate acestea, kiturile nu mai sunt fabricate în Statele Unite. Multe unităţi obstetricale au înlocuit prelevarea de sânge din scalpului fetal cu tehnici neinvazive pentru evaluarea statusului fetal. Acceleraţiile FHR ca răspuns la mecanica stimulării scalpului fetal (atingerea uşoară cu degetul examinatorului sau cu o clemă Allis la nivelul prezentaţiei – vertex) sau la stimularea vibroacustică sunt liniştitoare.

Bibliografie

Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009;114(6): 1189–1196.

Alfirevic Z, Devane D, Gyte GM. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD006066.

Alfirevic Z, Gosden CM, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000055.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 12: intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2000;95(1).

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):192–202.

Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, et al. Genetic amniocentesis in women 20–34 years old: associated risks. *Prenat Diagn* 2000;20(3):247–250.

Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):10–17.

Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomized trial. *Lancet* 2015; 385(9983):2162–2172.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001–2011.

Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(5, Pt 1):1075–1080.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(9):782–786.

Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, et al. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84(3):420–423.

Platt LD, Greene N, Johnson A, et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):661–666.

Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):290.e1–290.e6.

2 Diabetul zaharat matern

Aviva Lee-Parritz

PUNCTE CHEIE

- Cu o conduită terapeutică adecvată, care asigură un control glicemic bun, gravidele cu diabet zaharat şi cu o boală microvasculară incipientă se pot aştepta la rezultate ale sarcinii comparabile cu populaţia generală.
- Femeile cu diabet zaharat de tip 1 şi de tip 2 prezintă un risc semnificativ crescut de tulburări hipertensive, cum ar fi preeclampsia, care este potenţial dăunătoare pentru bunăstarea maternă şi fetală.
- Calea de naştere a unui făt afectat de diabetul matern este determinată de greutatea fetală estimată prin ultrasonografie, starea materno-fetală şi antecedentele obstetricale.
- Controlul precoce al glicemiei pentru femeile cu diabet zaharat pregestaţional poate reduce riscul apariţiei anomaliilor congenitale aproape ca în populaţia generală.
- Controlul strict al glicemiei poate reduce macrosemia fetală atât în diabetul pre-gestaţional cât şi în cel gestaţional. Dozarea glicemiei postprandial este mai eficientă decât măsurarea numai anteprandial pentru reducerea supradezvoltării fetale.
- Femeile care suferă de diabet zaharat şi boli microvasculare sunt expuse riscului de naştere prematură datorită agravării stării materne sau fetale.
- Controlul atent al glicemiei intrapartum este important pentru reducerea stresului oxidativ fetal şi al hipoglicemiei neonatale.
- Femeile cu diabet zaharat pregestaţional în special cele care alăptează pot avea redus profilul glicemic şi necesarul de insulină postpartum.

I. DIABETUL ŞI EVOLUŢIA SARCINII. Îmbunătăţirea managementului diabetului zaharat şi progresele în obstetrică au redus incidenţa rezultatelor perinatale adverse în sarcinile complicate de diabet. Printr-o gestionare adecvată, femeile cu un control glicemic bun şi o boală microvasculara minimă pot aştepta rezultate ale sarcinii comparabile cu cele din populaţia generală. Femeile cu afecţiuni microvasculare avansate, cum ar fi hipertensiunea, nefropatia şi retinopatia, prezintă un risc de naştere prematură de 25% din cauza înrăutăţirii stării materne sau a preeclampsiei. Sarcina nu are un impact semnificativ asupra progresiei diabetului. La femeile care încep sarcina cu boală microvasculară,

diabetul se agravează des, dar în cele mai multe cazuri, boala revine la stadiul inițial. Controlul precoce al glicemiei poate reduce rata de complicații la cel mai scăzut nivel ca cel observat în populația generală.

II. DIABETUL ÎN SARCINĂ

A. Principii generale

1. Diabetul zaharat ce antedatează sarcina poate fi asociat cu rezultate fetale și materne nefaste. Cea mai importantă complicație este embriopatia diabetică care are ca rezultat anomalii congenitale. Anomaliile congenitale sunt asociate cu 50% din decesele perinatale ale fetilor femeilor cu diabet zaharat, comparativ cu 25% dintre femeile care nu suferă de diabet. Riscul de anomalii congenitale este legat de profilul glicemic la momentul concepției. Cele mai frecvente tipuri de anomalii includ malformații cardiace și defecte de tub neural. Femeile cu diabet de tip 1 și de tip 2 prezintă un risc semnificativ crescut de tulburări hipertensive, cum ar fi preeclampsia, care este potențial dăunătoare pentru bunăstarea maternă și fetală. Diabetul zaharat gestațional (DZG) este definit ca intoleranță la carbohidrați de severitate variabilă diagnosticată prima dată în timpul sarcinii ce afectează 6-8% din sarcini.
2. **Epidemiologia diabetului gestațional.** Aproximativ 3-5% dintre pacienții cu DZG au de fapt diabet de tip 1 sau de tip 2, dar sarcina este prima ocazie de testare. Factorii de risc pentru DZG includ vârstă maternă avansată, gestația multifetală, indicele de masă corporală crescut și incidența crescută a diabetului zaharat în familie. Anumite grupuri etnice, cum ar fi americanii nativi, asiaticii și afroamericanii, au un risc crescut de a dezvolta DZG.
3. **Fiziologia unică a femeilor ce tentează sarcina.** În prima jumătate a sarcinii, ca rezultat al greturilor și vărsăturilor, **hipoglicemia** poate fi la fel de importantă ca și **hiperglicemia**. Hipoglicemia, urmată de hiperglicemia cauzată de hormonii de contrareglare, poate complica controlul asupra glicemiei. Hiperglicemia maternă conduce la hiperglicemie și hiperinsulinemie fetală, ceea ce provoacă o dezvoltare excesivă a fătului. Gastropareza din diabetul de lungă durată poate fi de asemenea un factor. Nu pare să existe o relație directă doar între hipoglicemie și efectele perinatale adverse. În timpul sarcinii, **necesarul de insulină** crește datorită creșterii producției de hormoni placentari care antagonizează acțiunea insulinei. Acest lucru este evident în trimestrul trei și necesită monitorizarea intensivă a glicemiei și ajustarea frecventă a medicamentelor pentru controlul glicemiei.

B. Complicațiile date de diabetul de tip 1 și 2 în timpul sarcinii

1. **Cetoacidoza** este o complicație mai puțin frecventă în timpul sarcinii. Cu toate acestea, cetoacidoza are un risc de 50% de moarte fetală, mai ales dacă apare înainte de trimestrul al treilea. Cetoacidoza poate fi prezentă chiar și în hiperglicemia ușoară (200 mg/dl) și ar trebui să fie exclusă la fiecare pacient cu diabet zaharat de tip 1 care prezintă hiperglicemie și simptome precum greață, vărsături sau dureri abdominale.

2. **Moartea fetală** rămâne o complicație mai puțin frecventă a diabetului zaharat în timpul sarcinii. Acesta este cel mai adesea asociat cu un control glicemic slab, anomalii fetale, vasculopatie severă și restricție de creștere intrauterină (RCIU), precum și preeclampsie severă. Distocia de umăr care nu poate fi rezolvată poate duce de asemenea la moartea fetală.
3. **Polihidramniosul** nu este o descoperire neobișnuită în sarcinile complicate de diabet. Poate fi secundar diurezei osmotice datorată hiperglicemiei fetale. Este necesară o examinare ultrasonografică atentă pentru a exclude anomaliile structurale, cum ar fi atrezia esofagiană, ca etiologie, atunci când este prezent polihidramniosul.
4. **Vasculopatia maternă severă**, în special nefropatia și hipertensiunea arterială, este asociată cu insuficiența uteroplacentală, care poate determina IUGR, intoleranță fetală la travaliu și complicații neonatale.

III. CONDUITA TERAPEUTICĂ A DIABETULUI ÎN TIMPUL SARCINII

A. Principii generale pentru diabetul de tip 1 sau de tip 2. Conduita terapeutică a diabetului de tip 1 sau tip 2 în timpul sarcinii începe înainte de concepție. Controlul riguros al glicemiei este esențial în timpul perioadei periconcepționale și în timpul sarcinii. Controlul optim al glicemiei necesită o coordonare între endocrinologi, specialiști în medicina materno-fetală, personal de asistență și nutriționiști. S-a dovedit că testarea de control a glicemiei reduce riscul de apariție a anomaliilor congenitale aproape de cel al populației generale. Cu toate acestea, <30% din sarcini sunt planificate. Medicii ar trebui să discute planificarea sarcinii sau să recomande contracepția pentru toate femeile diabetice de vârstă fertilă până când controlul glicemic este optimizat.

B. Principii generale pentru diabetul gestational. În Statele Unite, majoritatea femeilor sunt examinate pentru GDM la 24-28 săptămâni de gestație printr-un test de toleranță la glucoză 50 grame, la 1 oră. Un rezultat pozitiv al unei doze de glucoză în sânge ≥140 mg/dl este urmat de un test diagnostic de toleranță la glucoză pe cale orală (GTT) de 100 g, timp de 3 ore. Un test pozitiv este definit ca două sau mai multe valori ridicate la GTT. Există o tendință de a trece la un singur test de diagnostic, constând într-un GTT de 75 grame, la 2 ore, o metodă care este utilizată uniform în afara Statelor Unite. Diabetul pregestațional și gestațional necontrolat poate duce la macrosomie fetală și, concomitent, la riscul de leziuni fetale la naștere. GDM împarte multe caracteristici cu diabetul de tip 2. Femeile diagnosticate cu GDM au un risc de 60% de a dezvolta diabet zaharat tip 2.

1. **Testarea (primul trimestru) pentru diabetul de tip 1 și de tip 2**
   a. Măsurarea hemoglobinei glicozilate în primul trimestru poate oferi o evaluare a riscului pentru anomaliile congenitale prin reflectarea concentrațiilor de glucoză în perioada de organogeneză.
   b. Precizia datării sarcinii se obține prin ultrasonografie.
   c. Examenul oftalmologic este obligatoriu deoarece retinopatia poate progresa datorită normalizării rapide a concentrației de glucoză în primul trimestru. Femeile cu retinopatie au nevoie de examinări perio-

dice pe parcursul sarcinii și sunt candidate pentru fotocoagularea cu laser în funcție de indicație.

d. Funcția renală este evaluată fie printr-un raport al proteinei/creatininei, fie prin microalbumina urinară, urmată de o colectare de urină pe 24 de ore pentru excreția proteinei și clearance-ul creatininei, dacă este anormală. Creatinina serică ar trebui de asemenea evaluată la pacienții cu diabet zaharat pregestațional de lungă durată. Deoarece incidența preeclampsiei este semnificativ crescută la femeile cu diabet zaharat, identificarea proteinuriei de bază poate influența diagnosticul de preeclampsie mai târziu în timpul sarcinii.

e. Funcția tiroidiană ar trebui evaluată.

f. Transluciditatea nucală și screening-ul seric pentru aneuploidie. Deși diabetul în sine nu este un factor de risc pentru aneuploidie, acesta face parte din îngrijirea de rutină a sarcinii. Evaluarea transluciditătii nucale este deosebit de importantă deoarece un rezultat anormal este de asemenea asociat cu anomalii structurale, pacienții din acest grup prezentând un risc crescut pentru acestea.

2. **Testarea (al doilea trimestru) pentru diabetul de tip 1 și de tip 2**

a. Screening-ul seric matern pentru defectele tubului neural se efectuează în săptămânile 15-19 de gestație. Femeile cu diabet zaharat au un risc de 10 ori mai mare ca fetii lor să dezvolte defecte de tub neural comparativ cu populația generală.

b. Toți pacienții trec printr-un **studiu ecografic** complet, inclusiv ecocardiografia fetală pentru anomaliile structurale.

c. Femeile cu vârste mai mari de 35 de ani sau cu alți factori de risc pentru aneuploidia fetală primesc teste **prenatale neinvazive sau stabilirea cariotipului prin eșantionarea vilusului corionic sau amniocenteză.**

3. **Testarea (trimestrul III) pentru diabetul de tip 1 și de tip 2, GDM**

a. Examinările ecografice sunt efectuate lunar în trimestrul al treilea pentru măsurarea creșterii fetale.

b. Supravegherea fetală săptămânală sau de două ori pe săptămână, utilizând teste non stres sau profiluri biofizice, sunt implementate în săptămânile 28-32 de gestație, în funcție de controlul glicemic și alte complicații.

C. Tratamentul pentru toate tipurile de intoleranță la glucoză

Controlul strict al diabetului este realizat cu modificări nutriționale, exerciții fizice și medicamente, cu obiectivele tradiționale ale concentrației de glucoză a jeun <95 mg/dl și valori postprandiale <140 mg/dl în 1 oră și 120 mg/dl în 2 ore. Datele recente au sugerat că, la femeile gravide, euglicemia poate fi chiar mai scăzută, cu niveluri de glucoză a jeun în intervalul de 60 mg/dl și niveluri de glucoză postprandiale de <105 mg/dl. Terapia cu insulină are cel mai lung record de realizare a siguranței perinatale. S-a demonstrat că analogii de insulină umană nu traversează placenta. Mai recent, agenții hipoglicemianți orali, cum ar fi gliburida și metformina, s-au dovedit a fi la fel de eficienți ca și insulina în tratamentul GDM și pot fi folosiți la femeile cu diabet pregestațional.

IV. CONDUITA TERAPEUTICĂ A TRAVALIULUI ȘI NAȘTERII FEMEILOR CU DIABET

A. Principii generale. Riscul travaliului prematur spontan nu este crescut la pacientele cu diabet zaharat, deși riscul de naștere prematură iatrogenă este crescut pentru pacientele cu boală microvasculară ca urmare a IUGR, testarea fetală nespecifică și hipertensiunea maternă. Corticosteroizii antenatali pentru inducerea maturității pulmonare fetale (FLM) ar trebui să fie utilizați în indicațiile obstetricale obișnuite. Corticosteroizii pot determina hiperglicemie temporară; prin urmare, este posibil ca pacienții să fie nevoiți să primească infuzii de insulină intravenoasă continuă până când efectul steroizilor se va pierde. **Naşterea este planificată** pentru 39-40 săptămâni, cu excepția cazului în care alte complicații ale sarcinii dictează naşterea anterioară. Naşterea electivă după 39 de săptămâni nu necesită testare FLM. Naşterea indicată înainte de 39 de săptămâni de gestație ar trebui efectuată fără testare FLM. **Tipul naşterii** se determină prin greutatea fetală estimată ultrasonografic, condițiile materne și fetale și istoria obstetrică anterioară. Greutatea estimată ultrasonografic la care se recomandă o naştere electivă prin cezariană este o chestiune controversată, Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie recomandând discuția despre naşterea cezariană la o greutate estimată a fetusului >4.500 g datorită riscului crescut de distocie a umărului.

B. Tratament. Concentrația glucozei din sânge este controlată strict în timpul travaliului și naşterii. Dacă este planificată o inducție a travaliului, pacientele sunt instruite pentru a lua jumătate din insulina lor bazală uzuală în dimineața naşterii. În timpul travaliului spontan sau indus se măsoară concentrația glucozei la fiecare 1-2 ore. Concentrația glucozei din sânge mai mare de 120-140 mg/dl este tratată cu o perfuzie cu insulină cu acțiune scurtă iv. Insulina iv este cu acțiune foarte scurtă, permițând un răspuns rapid la modificările concentrației de glucoză. Travaliul activ poate fi de asemenea asociat cu hipoglicemia deoarece uterul contractant utilizează combustibili metabolici circulanți. **Monitorizarea fetală continuă** este obligatorie în timpul travaliului. Operația de cezariană este indicată. Riscul de operație cezariană pentru complicații obstetricale este de aproximativ 50%. Pacientele cu **boală microvasculară avansată** au risc crescut de naştere prin cezariană, din cauza incidenței crescute a IUGR, preeclampsiei și stării de agitație fetală. Un istoric al retinopatiei, care, a fost tratată în trecut nu este neapărat o indicație pentru operație cezariană. Pacientele cu retinopatie proliferativă activă care este instabilă sau activă hemoragic pot beneficia de naştere electivă cezariană. **Postpartum,** pacientele prezintă un risc crescut de hipoglicemie, în special în perioada postoperatorie cu un aport oral minim. Pacientele cu diabet zaharat pregestațional pot de asemenea să experimenteze o perioadă de „lună de miere" imediat după naştere, cu reducerea semnificativă a necesarului de insulină care poate dura până la câteva zile. Lactația este de asemenea asociată cu o utilizare semnificativă a glucozei și hipoglicemie potențială, în special în perioada imediat postpartum. Pentru femei cu diabet zaharat de tip 2, utilizarea metforminei și gliburidei este compatibilă cu alăptarea.

Bibliografie

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians–gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):675–685.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Ostet Gynecol* 2013;122(2, Pt 1):406–416.

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477–2486.

de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333(19):1237–1241.

Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991;265:731–736.

Landon MB, Langer O, Gabbe SG, et al. Fetal surveillance in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:617–621.

Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(14):1339–1348.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343(16):1134–1138.

Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991–2002.

Miller EM, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331–1334.

Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):55–59.

Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA* 1996;275(15):1165–1170.

Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24(8):1319–1323.

Philipps AF, Porte PJ, Stabinsky S, et al. Effects of chronic fetal hyperglycemia upon oxygen consumption in the ovine uterus and conceptus. *J Clin Invest* 1984;74(1):279–286.

Starikov R, Bohrer J, Goh W, et al. Hemoglobin A1c in pregestational diabetic

3 Preeclampsia și stările asociate

Bahaeddine Sibai și Cristina Wallace

PUNCTE CHEIE

- Tulburările hipertensive în timpul sarcinii sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă, reprezentând 15-20% din decesele materne la nivel mondial.
- Tratamentul curativ al preeclampsiei este nașterea. Însă severitatea bolii, dilatarea/ștergerea colului uterin, vârsta gestațională la momentul diagnosticului și maturitatea pulmonară a fătului influențează managementul obstetrical.
- Datorită riscurilor de deteriorare rapidă, pacientele cu preeclampsie și cu factori de risc de severitate înaltă ar trebui să fie spitalizate după stabilirea diagnosticului într-un centru cu resurse materne și neonatale adecvate, precum și cu personal disponibil pentru a oferi monitorizare și îngrijire atentă.
- Tensiunea arterială crescută în timpul sarcinii este asociată cu un risc crescut de apariție a bolilor cardiovasculare, boală renală cronică și diabet zaharat.

I. CATEGORII DE TULBURĂRI HIPERTENSIVE ASOCIATE SARCINII.

A. Hipertensiunea arterială cronică. Hipertensiunea arterială anterioară sarcinii sau diagnosticată pentru prima dată înainte de 20 de săptămâni de gestație

B. Hipertensiunea cronică cu preeclampsie suprapusă. Agravarea hipertensiunii și apariția de novo a proteinuriei alături de posibila asociere cu trombocitopenie sau creșteri ale transaminazelor după săptămâna a 20-a de gestație la o femeie cu hipertensiune cronică cunoscută. Poate fi ulterior clasificată în: cu/fără caracteristici grave.

C. Hipertensiunea gestațională. Hipertensiune fără proteinurie și fără simptome sau teste de laborator anormale după 20 de săptămâni de gestație (Tabelul 3.1)

D. Preeclampsia. Tensiune arterială >140 mm Hg sistolica sau 90 mm Hg diastolica cu proteinurie după 20 de săptămâni de gestație. Poate fi ulterior clasificată în: cu/fără caracteristici grave

E. Eclampsia. Convulsii tonico-clonice generalizate la o femeie însărcinată fără antecedente de tulburări convulsive

F. Sindromul de hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocitopenie. Clinic se constată hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocitopenie.

Tabelul 3.1. Diagnosticul preeclamsiei versus cel al hipertensiunii gestaţionale

Recomandări	Hipertensiunea gestaţională	Preeclampsia
HTN >20 săptămâni	Da	Da
Anterior normotensivă	Da	Da
SBP: 140-159 mmHg	Da	Da
DBP: 90-109 mm Hg	Da	Da
Persistentă timp de 4 ore	Da	Da
Persistenţa simptomelor	Nu	Nu
Teste de sânge normale	Da	Da
Proteinuria: ≥300 mg/24 ore Raport proteine/creatinina ≥0,3 Bandeletă urinară ≥1+	Nu	Da

HTN, hipertensiune; SBP, tensiune arterială sistolică; DBP, tensiune arterială diastolică.

II. INCIDENŢĂ ŞI EPIDEMIOLOGIE. Tulburările hipertensive în timpul sarcinii sunt o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate maternă, reprezentând 15-20% din decesele materne la nivel mondial. În Statele Unite ale Americii, tulburările hipertensive sunt a doua cauză principală de mortalitate maternă după complicaţiile trombotice/hemoragice. După 20 de săptămâni de gestaţie, preeclampsia complică 5-8% din sarcini, iar preeclampsia cu caracteristici grave complică <1% din sarcini. Eclampsia însăşi este mult mai puţin frecventă, fiind întâlnită în 0,1% din sarcini. S-au identificat mai mulţi factori de risc, prezentaţi în Tabelul 3.2.

Preeclampsia a fost numită „boala teoriilor" întrucât au fost propuse numeroase etiologii. Clar este însă că există o predispoziţie a disfuncţiei endoteliului matern. Niveluri crescute ale receptorilor solubili *sFLT1* şi *endoglin* în circulaţia maternă pentru factorul de creştere al endoteliului vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor) şi factorul-β de transformare a creşterii (TGF-β, transforming growth factor-β) pot fi asociate cu fiziopatologia preeclampsiei. Nivelurile circulante mari ale acestor receptori solubili scad biodisponibilitatea VEGF, factorul de creştere placentar (PlGF, placental growth factor) şi TGF-β, ducând la disfuncţie endotelială în sistemul circulator matern. Această disfuncţie se poate manifesta atât prin creşterea tonusului arterial (hipertensiune arterială) cât şi prin permeabilitate capilară crescută (edem/proteinurie/congestie pulmonară). Nu este clar ce disfuncţie provoacă creşterea iniţială a sFLT1 şi a endoglinului la unele femei comparativ cu altele. O sugestie a fost că invazia trofoblastică anormală a arterelor din decidua maternă se află la baza acestei condiţii, cu un răspuns imun matern anormal. Această implantare anormală a placentei duce la o scădere a perfuziei placentare şi la o ischemie placentară relativă. Atât sFLT1 cât şi endoglinul sunt proteine proangiogene şi pot reprezenta un răspuns compensator placentar. Studiile recente au pus totuşi sub semnul întrebării cauzalitatea implicită din această ipoteză; la începutul sarcinii, când se formează placenta, nivelurile de sFLT1 şi P1GF nu reuşesc să prezică cu fiabilitate apariţia preeclampsiei.

Tabelul 3.2. Factorii de risc pentru tulburările hipertensive

Factori de risc
Nuliparitatea
Vârsta >40 ani
Obezitatea
Preeclamsia la o sarcină anterioară
Istoric familial de preeclamsie
Preexistenţa hipertensiunii cronice
Boală renală cronică
Istoric de trombofilie
Diabet (tip 1 sau tip 2)
Sarcina multiplă
Lupus eritematos sistemic
Fertilizare *in vitro*
Sarcină molară
Hidrops fetal

Sursa: După American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy. Accessed May 28, 2016; and Moussa H, Arian S, Sibai B. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2014;10(4):385–404.

III. DIAGNOSTIC. Definiţia clasică a preeclampsiei este hipertensiunea şi proteinuria după 20 de săptămâni de gestaţie. Unele paciente vor avea, de asemenea, edeme independent apărute, dar acestea nu mai fac parte din criteriile de diagnosticare pentru preeclampsie. Spectrul clinic al preeclampsiei variază de la uşor la sever. Majoritatea pacientelor au o formă nesemnificativă a bolii care se dezvoltă târziu, în al treilea trimestru (Fig. 3.1).

A. Criterii pentru diagnosticarea preeclampsiei fără caracteristici severe

1. **Hipertensiunea** definită ca o creştere a tensiunii arteriale până la 140 mm Hg sistolica sau 90 mm Hg diastolica în două măsurători, la

Preeclampsia cu caracteristici severe

GHTN-preeclampsie şi oricare dintre următoarele:

- SBP ≥160 mm Hg sau DBP ≥110 mm Hg
  - *Două valori ale tensiunii arteriale măsurate la interval de 4 ore de odihnă în pat*
  - *Odată ce se utilizează antihipertensive*
- Tulburări cerebrale/vizuale persistente
- Edem pulmonar
- Durere RUQ/epigastrică persistentă severă care nu răspunde la Rx
- Trombocite scăzute <100.000
- Enzimele hepatice crescute (>2 ori mai mari decât valorile normale)
- Creatinină serică >1,1 mg/dl

Figura 3.1. Diagnosticarea preeclamsiei cu caracteristici severe. GHTN, hipertensiune arterială gestaţională; SBP, tensiune arterială sistolică; DBP, tensiune arterială diastolică; RUQ, cadran superior drept; Rx, medicamente.

distanţă de cel puţin 4 ore. Măsurătorile trebuie efectuate în poziţie şezândă, la nivelul inimii, şi trebuie asigurată o dimensiune corectă a manşetei.

2. **Proteinuria** definită ca cel puţin 300 mg de proteine într-o perioadă de 24 de ore sau un raport proteine urinare pe creatinină urinară ≥0,3 mg/mg.

B. Criterii pentru diagnosticarea preeclampsiei cu caracteristici severe
De notat că nu aveţi nevoie de toate criteriile enumerate aici pentru a pune un diagnostic.

1. **Tensiunea arterială** >160 mm Hg sistolica sau 110 mm Hg diastolica la două citiri diferite la o distanţă de cel puţin 4 ore, sau hipertensiunea severă poate fi verificată în câteva minute pentru a acţiona prin administrarea terapiei antihipertensive.
2. **Simptome sugestive pentru disfuncţii ale organelor ţintă.** Tulburări vizuale nou apărute cum ar fi scotoamele, diplopia, orbirea sau durerile de cap persistente severe. Alte simptome cum ar fi durerea severă persistentă în cadranul abdominal superior drept sau durerea epigastrică severă, care nu răspunde la medicamente şi nu este atribuită unei alte cauze medicale, sunt sugestive pentru preeclampsia cu caracteristici grave.
3. **Edemul pulmonar**
4. **Insuficienţa renală** este definită prin creatinina serică >1,1 mg/dl
5. **Trombocitopenia** este definită ca trombocite <100.000
6. **Disfuncţie hepatocelulară.** Valori crescute ale transaminazelor (de două ori mai mari decat limita normală)

C. Sindromul HELLP se referă la hemoliză, enzime hepatice crescute şi trombocite scăzute. Acesta reprezintă o variantă alternativă a preeclampsiei şi reflectă dereglări sistemice la nivelul organelor ţintă. Sindromul HELLP poate apărea fără hipertensiune sau proteinurie.

IV. COMPLICAŢII. Complicaţiile preeclampsiei conduc la o rata a mortalităţii materne de 3 la 100.000 de nou-născuţi vii în Statele Unite. Morbiditatea maternă poate include complicaţii ale sistemului nervos central (ex. convulsii, hemoragie intracerebrală şi orbire), coagularea intravasculară diseminată (DIC, disseminated intravascular coagulation), insuficienţă hepatică sau ruptură hepatică, edem pulmonar şi *dezlipire de placentă* ceea ce duce la hemoragie maternă şi/sau insuficienţă renală acută. Mortalitatea fetală creşte semnificativ severitatea procesului patologic. Morbiditatea fetală poate include restricţia de creştere intrauterină, acidoza fetală şi complicaţiile legate de prematuritate.

V. CONSIDERAŢII LEGATE DE MANAGEMENT

A. Tratamentul curativ al preeclampsiei este naşterea. Cu toate acestea severitatea bolii, dilatarea/ştergerea colului uterin, vârsta gestaţională la momentul diagnosticului şi maturitatea pulmonară fetală influenţează managementul obstetrical. Naşterea este indicată în mod obişnuit dacă testele la un făt viabil nu prezintă anomalii (cardiotocografia) sau dacă starea maternă devine instabilă, indiferent de vârstă gestaţională sau de maturitatea fetală.

B. Naşterea trebuie luată în considerare pentru toate pacientele cu sarcini ≥37 de săptămâni cu hipertensiune gestaţională sau preeclampsie.

C. Sarcina prematură poate continua la pacientele cu preeclampsie fără caracteristici grave/hipertensiune gestaţională, sub atentă observaţie, aşa cum se evidenţiază în secţiunea VI, până la 37 de săptămâni de gestaţie sau până în momentul în care apar alte evenimente, cum ar fi progresia spre preeclampsie cu caracteristici severe, anomalii cardiace fetale sau instabilitate maternă.

D. Dacă pacienta prezintă preeclampsie cu caracteristici severe, tratamentul variază în funcţie de severitatea bolii şi a vârstei gestaţionale. Dacă sarcina are >34 de săptămâni, recomandarea Colegiului American de Obstetrică şi Ginecologie (ACOG) este de a efectua naşterea. Înainte de 34 de săptămâni există trei opţiuni: naşterea imediată, administrarea betametazonei şi apoi declanşarea naşterii sau managementul „de aşteptare". Momentul naşterii este discutat în detaliu în secţiunea VII.

E. Managementul „de aşteptare" implică spitalizare şi monitorizare frecventă materno-fetală. Acest lucru trebuie efectuat cu atenţie după o perioadă iniţială de observaţie pentru a asigura stabilitatea femeii însărcinate. Monitorizarea acestor paciente include zilnic examinarea materno-fetală, semnele vitale de rutină şi monitorizarea simptomelor de preeclampsie. Pacientelor li se pot administra medicamente antihipertensive orale pentru scăderea tensiunii arteriale. Femeile cu hipertensiune arterială necontrolată în ciuda dozei maxime de medicaţie antihipertensivă, trombocitopenie, disfuncţie hepatocelulară, edem pulmonar, insuficienţă renală, dureri de cap persistente sau modificări vizuale nu sunt candidate pentru managementul de aşteptare.

F. Modul de naştere nu trebuie neapărat să fie prin operaţie cezariană. Trebuie să fie evaluaţi mai mulţi factori inclusiv poziţia fetală, statutul matern, vârsta gestaţională, starea colului uterin şi starea fetală. La o vârstă de gestaţie prematură nu se contraindică un proces de inducţie a travaliului

la pacientele cu preeclampsie cu caracteristici grave; dar tot odată, rata de succes este scăzută. Managementul echipei trebuie să echilibreze riscurile de progresie a bolii faţă de timpul necesar pentru a induce travaliul.

VI. MANAGEMENTUL CLINIC AL PREECLAMPSIEI FĂRĂ CARACTERISTICI SEVERE

A. Managementul antepartum. Managementul conservativ al preeclampsiei fără caracteristici grave constă, în general, în evaluarea zilnică a simptomelor materne şi mişcărilor fetale, verificarea tensiunii arteriale de 2 ori pe săptamână şi evaluări săptămânale ale numărului de trombocite şi ale enzimelor hepatice. Este recomandat să nu se prescrie acestor femei odihna strictă la pat şi restricţia de sare.

1. Evaluarea fetală

a. Iniţial trebuie efectuată o ecografie la momentul diagnosticului pentru a exclude restricţia de creştere fetală intrauterină şi/sau oligohidroamniosul. Un test nonstres (NST, nonstress test) sau un profil biofizic poate fi de asemenea indicat.

b. Se recomandă ecografia la fiecare 3 săptămâni pentru evaluarea creşterii. La două săptămâni se recomandă efectuarea NST cu măsurători ale indicelui lichidului amniotic. Frecvenţa acestor teste poate fi schimbată pe baza constatărilor făcute în timpul evaluărilor.

c. Orice **modificare a statusului matern** ar trebui să determine evaluarea statusului fetal.

d. Indicaţiile fetale pentru naştere includ testarea ritmului cardiac fetal. Dacă se observă restricţie de creştere severă şi/sau oligohidroamnios, se recomandă evaluarea fătului prin investigaţii Doppler ale arterei ombilicale.

2. Evaluarea maternă

a. Femeile ar trebui **evaluate pentru semne şi simptome** de preeclampsie cu caracteristici grave.

b. Evaluarea iniţială de laborator include numărul de trombocite, transaminazele, hemoglobină/hematocrit, creatinină şi raportul proteine urinare/creatinină urinară.

c. Dacă criteriile pentru preeclampsie cu caracteristici grave nu sunt îndeplinite, investigaţiile de laborator trebuie să fie efectuate la intervale săptămânale pentru a evalua posibila agravare a bolii.

d. Indicaţiile materne pentru naştere includ o vârstă gestaţională ≥37 săptămâni; trombocitopenie (<100.000); deteriorarea progresivă a funcţiei renale; dezlipirea de placentă şi dureri de cap persistente severe, modificări vizuale sau dureri epigastrice.

e. Agenţii antihipertensivi nu sunt administraţi în mod obişnuit întrucât s-a demonstrat că îmbunătăţesc rezultatele în cazurile de preeclampsie fără caracteristici grave.

f. Când se indică naşterea prematură se preferă calea vaginală. Operaţia cezariană trebuie rezervată pentru cazurile cu suferinţă fetală, atunci când evaluarea fetală nu este posibilă, sau când starea maternă se deteriorează rapid (ex. sindromul HELLP cu scăderea numărului de trombocite, dezlipire de placentă).

B. Managementul preeclampsiei intrapartum

1. Sulfatul de magneziu nu este recomandat în mod obişnuit femeilor cu preeclampsie fără caracteristici severe sau hipertensiune arterială gravă, cu excepţia cazurilor în care se observă simptome de agravare a bolii, cum ar fi tensiunea arterială sistolică >160 mm Hg, tensiune arterială diastolică >110 mm Hg sau simptome importante materne.

2. Terapia antihipertensivă nu este recomandată decât în cazul unei presiuni sistolice >160 mm Hg sau presiuni arteriale diastolice >110 mm Hg.

3. Se recomandă monitorizarea electronică continuă a fătului având în vedere o posibilă disfuncţie placentară în situaţiile de preeclampsie. Monitorizarea trebuie stabilită în timpul evaluării iniţiale, inducerii travaliului şi în timpul naşterii în sine. Monitorizarea continuă nu este recomandată în timpul intervalelor de aşteptare prelungite. Patternuri care sugerează suferinţă fetală includ: tahicardie persistentă, variabilitatea frecvenţei cardiace fetale minimă sau absentă, a decelerărilor variabile sau tardive recurente, care nu răspund la măsurile standard de resuscitare.

4. Pacientelor li se poate administra în condiţii de siguranţă **anestezie epidurală** dacă numărul trombocitelor este >70.000 şi nu există nici o dovadă a DIC. Ar trebui să se acorde atenţie la plasarea precoce a cateterului epidural când numărul de trombocite este rezonabil şi există o îngrijorare că acesta este în scădere. Orice anestezie ar trebui să fie administrată de personal cu pregătire adecvată în îngrijirea femeilor cu preeclampsie, având în vedere hemodinamica modificărilor şi condiţiile asociate. Ar trebui să se asigure o presarcină adecvată debitului cardiac pentru scăderea riscului de hipotensiune arterială.

5. Monitorizarea centrală invazivă a mamei este rar indicată, chiar şi în stabilirea preeclampsiei cu caracteristici severe.

C. Managementul postpartum. Starea mamei se poate agrava imediat după naştere. Cu toate acestea, semnele şi simptomele încep de obicei să dispară în decurs de 24-48 de ore după naştere, iar la majoritatea femeilor dispar, de obicei, în 1-2 săptămâni.

VII. MANAGEMENTUL PREECLAMPSIEI CU CARACTERISTICI SEVERE (Fig. 3.2)

A. Timpul naşterii

1. Dacă sarcina are >23 de săptămâni sau **<34 de săptămâni de gestaţie,** este indicată naşterea.

2. Înainte de 34 de săptămâni se poate încerca **managementul „de aşteptare“,** dacă nu există dovezi de eclampsie, edem pulmonar, DIC, hipertensiune arterială severă necontrolată, făt neviabil, rezultate anormale ale testelor fetale, dezlipire placentară sau deces fetal intrapartum. În aceste situaţii, scopul este stabilizarea mamei şi apoi naşterea. Dacă pacienta prezintă dovezi ale simptomatologiei persistente, sindrom HELLP, sindrom HELLP parţial, restricţie de creştere fetală cu oligohidramnios sever (cel mai mare buzunar vertical al cavităţii uterine <2 cm), flux end-diastolic inversat la investigaţia Doppler a arterei ombilicale, este deja în travaliu sau asociază disfuncţie re-

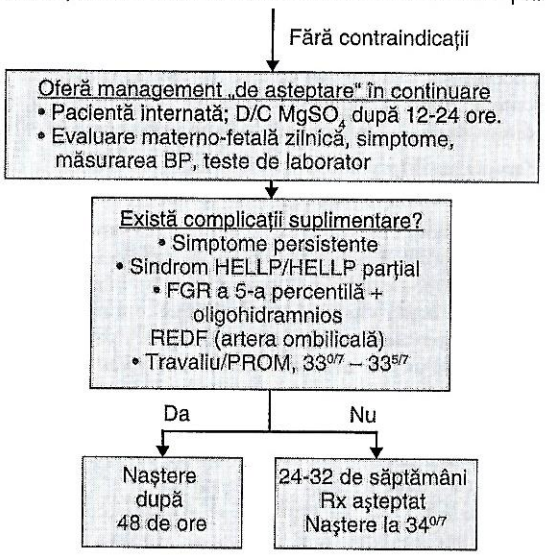


Figura 3.2. Gestionarea preeclampsiei premature cu carateristici severe. D/C discontinuă; MgSO4, sulfat de magneziu; BP, tensiune arterială; HELLP, hemoliză, enzime hepatice crescute şi trombocite scăzute; FGR, restricţie de creştere fetală; REDF, flux end-diastolic inversat; PROM, ruptură prematură a membranelor; Rx, reacţie.

nală semnificativă, scopul este administrarea betametazonei pentru maturitatea pulmonară fetală şi amânarea naşterii cât se poate după 48 de ore. Dacă pacienta nu îndeplineşte niciunul dintre criteriile de naştere, managementul „de aşteptare" este recomandat până la 34 de săptămâni sau naşterea poate fi efectuată mai devreme dacă pacienta prezintă dovezi de agravare a bolii. Două studii randomizate efectuate în Statele Unite au comparat naşterea imediată cu managementul „de aşteptare" la mamele cu caracteristici de preeclampsie severă. Aceste studii au arătat că managementul „de aşteptare" a condus la prelungirea sarcinii cu aproximativ 7 zile, cu o reducere semnificativă în totalul complicaţiilor neonatale de la 75% la 33%. Dezavantajul managementului „de aşteptare" este că preeclampsia cu caracteristici severe poate duce la complicaţii acute şi pe termen lung pentru pacientă, inclusiv la deteriorarea progresivă a stării materne şi fetale.

3. Din cauza riscurilor de deteriorare rapidă, pacientele care prezintă preeclampsie cu caracteristici severe ar trebui să fie spitalizate după diagnosticare la un centru cu resurse materne şi neonatale adecvate, precum şi cu disponibilitatea rapidă a personalului pentru monitorizarea şi îngrijirea strictă.

B. Managementul intrapartum

1. Sulfatul de magneziu (6 g intravenos [IV] urmat de 2 g/oră în perfuzie) este folosit ca profilaxie în epilepsii. Acesta este iniţiat atunci când se ia

decizia de a continua travaliul şi se continuă cel puţin 24 de ore postpartum. Sulfatul de magneziu s-a dovedit a fi agentul de elecţie în profilaxia convulsiilor, fapt evidenţiat într-un studiu clinic dublu-orb randomizat ce a comparat eficacitatea acestuia atât cu placebo, cât şi cu antiepileptice convenţionale. La pacientele cu miastenia gravis sau hipocalcemie, sulfatul de magneziu este contraindicat şi nu trebuie administrat. Deoarece acest preparat se excretă renal, cantitatea de urină trebuie monitorizată cu atenţie. Semnele şi simptomele toxicităţii materne includ abolirea profundă a reflexelor osteo-tendinoase, somnolenţă, depresie respiratorie, aritmie cardiacă, şi, în cazuri extreme, colaps cardiovascular.

2. **Monitorizarea atentă a balanţei de lichide** este deosebit de importantă deoarece preeclampsia este asociată cu disfuncţie endotelială ce duce la scăderea volumului intravascular, edem pulmonar şi oligurie. Trebuie măsurat nivelul seric al magneziului dacă se suspectează o funcţie renală redusă în timp ce se administrează sulfat de magneziu. În plus, în cazul în care pacientul prezintă semne ale funcţiei renale reduse, spre exemplu creatinina serică >1,1 mg/dl, doza de întreţinere a sulfatului de magneziu poate fi începută la 1 g/oră după bolusul iniţial. Dacă creatinina pacientei este >2,5 mg/dl, poate să nu fie necesară o doză de întreţinere.
3. **Se recomandă monitorizarea continuă a ritmului cardiac fetal.** Scăderea variabilităţii frecvenţei cardiace fetale poate, de asemenea, să rezulte din administrarea maternă a sulfatului de magneziu.
4. **Hipertensiunea severă** poate fi controlată cu agenţi precum hidralazină IV, labetalol IV sau nifedipină pe cale orală. Trebuie evitată administrarea nitroprusiatului de sodiu înainte de naştere din cauza toxicităţii potenţiale a compuşilor „cian" la făt. Este important să se evite scăderile mari sau bruşte ale tensiunii arteriale, deoarece scăderea volumului intravascular şi perfuzia uteroplacentală slabă poate duce la insuficienţă acută placentară şi la pierderea bunăstării fătului.

C. Managementul postpartum

1. Deoarece convulsiile postpartum în eclampsie apar în general în primele 48 de ore şi, cel mai frecvent în primele 24 de ore după naştere, profilaxia cu sulfat de magneziu trebuie continuată timp de cel puţin 24 de ore. Trebuie atent monitorizată balanţa hidrică. Cât timp pacienta se află în tratament cu sulfat de magneziu , trebuie atent monitorizate tensiunea arterială maternă, diureza, funcţia pulmonară şi reflexele osteotendinoase pentru evidenţierea semnelor de toxicitate ale sulfatului de magneziu.
2. Hipertensiunea arterială ≥150 mm Hg sistolică sau 100 mm Hg diastolică măsurată cel puţin de două ori în 4-6 ore, trebuie tratată în perioada postpartum cu medicaţie antihipertensivă. Unele paciente, deşi sunt suficient de stabile pentru a fi externate, pot necesita medicamente antihipertensive timp de până la 8 săptămâni după naştere.
3. În mod obişnuit, tensiunea arterială tinde să scadă în primele 48 de ore după naştere şi poate creşte apoi după 3-6 zile. Se recomandă monitorizarea atentă a tensiunii arteriale timp de 72 de ore după naştere, de preferinţă în spital, şi pacienta trebuie să revină apoi în clinică după 7-10 zile de la naştere pentru a

reevalua tensiunea arterială. Dacă pacienta dezvoltă între timp simptome de preeclampsie, ea ar trebui să fie evaluată din nou, mai devreme.

4. În general, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie evitate în perioada postpartum la pacientele cu hipertensiune arterială severă şi la acelea cu preeclampsie suprapusă. Aceste medicamente pot creşte tensiunea arterială şi retenţia de sodiu.

VIII. MANAGEMENTUL ECLAMPSIEI

A. Aproximativ jumătate dintre **convulsiile prezente în cadrul eclampsiei** apar înainte de naştere, 20% pot apărea în timpul naşterii, iar alte 30% pot să apară în perioada postpartum. Deşi nu există o simptomatologie clară care să prezică momentul când pacientele vor prezenta o criză de eclampsie, cefaleea este cel mai frecvent simptom raportat pentru anunţarea crizei, dar cele mai multe femei cu preeclampsie şi cefalee nu dezvoltă convulsii.

B. **Principiile de bază ale resuscitării materne** care ar trebui urmate, în primul rând, pentru gestionarea unei crize de eclampsie sunt: asigurarea căilor respiratorii, suplimentarea cu oxigen, poziţia în decubit lateral stâng pentru a preveni comprimarea venei cave de către uterul gravid, abord intravenos şi controlul tensiunii arteriale.

C. Trebuie iniţiat tratamentul cu sulfat de magneziu pentru **prevenirea crizelor recurente**. Zece la sută din femeile cu crize de eclampsie vor avea crize recurente după iniţierea sulfatului de magneziu.

D. **Bradicardia fetală tranzitorie** este de obicei observată în timpul convulsiilor şi este urmată apoi de o tahicardie fetală tranzitorie cu pierderea variabilităţii. În mod ideal, fătul ar trebui să fie resuscitat in utero.

E. **Eclampsia este o indicaţie pentru naştere, dar nu neapărat o indicaţie pentru operaţia cezariană.** Nicio intervenţie nu trebuie iniţiată până când mama nu este stabilizată şi fără a avea crize de eclampsie. Din cauza riscului de DIC, trebuie evaluaţi parametrii coagulării şi trebuie să se verifice dacă există produşi de sânge sau derivaţi ai acestora, în caz de necesitate.

F. Un **examen neurologic** trebuie efectuat odată ce pacienta se recuperează după criza de eclampsie. Dacă convulsia este atipică sau orice deficit neurologic persistă, se vor face investigaţii **imagistice cerebrale.**

G. Dacă pacienta are convulsii recurente după ce i s-a administrat sulfat de magneziu, se va face o reîncărcare cu o doză de 2 g de sulfat de magneziu, administrată de una-două ori. În cazul crizelor persistente, după două bolusuri suplimentare de sulfat de magneziu, se ia în considerare adăugarea de lorazepam IV.

IX. RISCUL DE RECURENŢĂ. Pacientele care au antecedente de preeclampsie prezintă un risc crescut pentru a dezvolta hipertensiune arterială la o sarcină ulterioară. Riscul de recidivă este de până la 40% la femeile cu preeclampsie înainte de 32 de săptămâni de gestaţie, şi de 10% sau mai puţin la femeile cu preeclampsie aproape de termen. HTA severă şi eclampsia sunt, de asemenea, asociate cu recidivele. Există diferenţe rasiale, femeile afro-americane au rate de recidivă mai mari. Rata de recidivă pentru sindromul HELLP este de aproximativ 5%.

X. RISCUL DE HIPERTENSIUNE CRONICĂ. Tensiunea arterială crescută în timpul sarcinii, indiferent de tipul şi chiar fără factori de risc cunoscuţi, poate prezice un risc crescut de boală cardiovasculară, boală cronică de rinichi şi diabet zaharat mai târziu în viaţă. În plus, femeile cu preeclampsie recurentă, femeile cu preeclampsie cu debut precoce şi multiparele cu diagnostic de preeclampsie (chiar dacă nu este recidivată) pot prezenta un risc şi mai mare decât cele care au doar hipertensiune gestaţională. Având în vedere acest risc ridicat de morbiditate ulterioară, Grupul privind Hipertensiunea Arterială în timpul Sarcinii din cadrul ACOG recomandă ca femeile cu antecedente de preeclampsie ce au născut înainte de 37 de săptămâni sau care au prezentat recurenţe ale preeclampsiei, să fie monitorizate anual prin măsurarea tensiunii arteriale, lipidelor, glicemiei a jeun şi a indicelui de masă corporală.

XI. INOVAŢII ŞI TRATAMENTE PROPUSE

A. Mai multe teste analitice bazate pe nivelurile de proteine sFLT1, PIGF şi pe nivelul endoglinei solubile la începutul trimestrului al doilea, sunt în curs de validare. Utilitatea clinică a acestor analize nu a fost încă determinată. Unele studii recente arată că aceşti biomarkeri, în combinaţie cu investigaţia Doppler a arterelor uterine, pot fi predictivi pentru preeclampsia cu debut precoce. În plus, studiile randomizate sunt în curs de desfăşurare pentru a evalua modalităţile de prelungire a sarcinii în timpul managementului „de aşteptare" pentru preeclampsia cu debut precoce.

B. **Aspirina în doză mică** este recomandată femeilor cu un istoric de preeclampsie la <34 săptămâni sau preeclampsie la mai mult de o sarcină anterioară. Doza recomandată este cuprinsă între 60 şi 80 mg şi ar trebui să fie începută la sfârşitul primului trimestru.

C. Deşi studiile anterioare au sugerat că **suplimentele prenatale de calciu** pot reduce incidenţa tulburărilor hipertensive în sarcină, un studiu clinic controlat cu placebo, organizat de Institutul Naţional al Sănătăţii, nu a arătat niciun beneficiu când aceste suplimente au fost administrate femeilor nulipare sănătoase. Acest lucru se aplică în special în populaţii precum cele din Statele Unite, unde există un consum de calciu adecvat.

D. Entuziasmul recent pentru terapia antioxidantă a scăzut după un studiu clinic bine realizat în care s-a constatat că suplimentele de vitamina E au fost asociate în timpul sarcinii cu un risc crescut de apariţie a reacţiilor adverse în comparaţie cu placebo.

XII. IMPLICAŢII PENTRU NOU-NĂSCUT

A. Copiii născuţi din mamele cu preeclampsie cu caracteristici severe, sau preeclampsie suprapusă, pot prezenta dovezi ale **IUGR** (restricţie de creştere intrauterină) şi frecvent, naşterea este prematură. Ei pot tolera prost travaliul şi, prin urmare, necesită resuscitare.

B. **Medicamentele folosite ante- sau intrapartum** pot afecta fătul.

1. **Sechelele pe termen scurt ale hipermagneziemiei** cum ar fi hipotonia şi detresa respiratorie, sunt uneori întâlnite. Administrarea pe termen lung de sulfat de magneziu la mamă a fost asociată, foarte rar, cu anomalii neonatale ale paratiroidelor sau alte anomalii ale homeostaziei calciului.
2. **Medicamentele antihipertensive,** inclusiv blocante ale canalelor de calciu, pot avea efecte negative asupra fătului, inclusiv hipotensiune la nou-născut. Medicamentele antihipertensive şi sulfatul de magneziu, în general, nu sunt contraindicate în timpul alăptarii.
3. Se pare că **terapia cu aspirină în doze mici** nu creşte incidenţa hemoragiei intracraniene, echimozelor asimptomatice, hemoragiei în cazul circumciziei sau a hipertensiunii pulmonare persistente.
4. Aproximativ o treime din copiii născuţi din mame cu debut precoce de preeclampsie, cu caracteristici severe, au **numărul de trombocite scăzut la naştere,** dar valorile cresc rapid atingând niveluri normale. Aproximativ 40-50% dintre nou-născuţi au neutropenie ce se remite înainte de vârsta de 3 zile. Acesti nou-născuţi sunt predispuşi la infecţii neonatale.

Bibliografie

Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002:359:1877–1890.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. **http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy.** Accessed May 28, 2016.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–683.

Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013;127(6):681–690.

Markham KB, Funai EF. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, et al., eds. *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* 7th ed, Philadelphia, PA: WB Saunders; 2014:756–784.

Moussa H, Arian S, Sibai B. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2014;10(4):385–404.

Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indication. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):514.e1–514.e9.

4 Resuscitarea în sala de naşteri

Steven A. Ringer

PUNCTE CHEIE

- Anticiparea este esenţială pentru a asigura pregătirea adecvată pentru un nou-născut care ar putea necesita resuscitare la naştere.
- Obiectivul principal în resuscitarea neonatală trebuie să fie asigurarea unei căi respiratorii adecvate şi a ventilaţiei
- Confortul termic ar trebui să constituie o preocupare importantă şi trebuie luate anumite măsuri pentru asigurarea unei temperaturi normale a nou-născutului pe măsură ce acesta se adaptează la viaţa extrauterină.

I. PRINCIPII GENERALE. O persoană calificată în resuscitarea neonatală de bază , a cărei responsabilitate primară este nou-născutul, ar trebui să fie prezentă la fiecare naştere. În mod ideal, naşterea tuturor copiilor cu risc ridicat ar trebui să fie însoţită de personal care posedă abilităţile necesare pentru a efectua o resuscitare completă.

Cel mai înalt standard de îngrijire necesită: (i) cunoaşterea fiziologiei perinatale şi principiile resuscitării, (ii) dobândirea unor competenţe tehnice necesare şi (iii) o înţelegere clară a rolurilor altor membri ai echipei cât şi coordonarea între aceştia. Acest lucru permite anticiparea fiecărei reacţii a persoanei într-o situaţie dată şi asigură acordarea unei îngrijiri complexe în timp util şi complet. Finalizarea programului de resuscitare al nou-născuţilor (NRP, Newborn Resuscitation Program) al Academiei Americane de Pediatrie/ Asociaţiei Americane de Cardiologie de către fiecare neonatolog, contribuie la asigurarea unei abordări coerente a resuscitării şi a înţelegerii rolului fiecăruia în echipă. NRP oferă o abordare a resuscitării care are succes într-un procent ridicat de cazuri şi ajută clinicienii să identifice mai rapid cazurile neobişnuite în care pot fi necesare intervenţii specializate.

A. Fiziologia perinatală. Eforturile de resuscitare la naştere sunt menite să ajute nou-născutul să realizeze tranziţia respiratorie şi circulatorie imediat după naştere: plămânii se extind, lichidul pulmonar fetal este eliminat, schimbul eficient de aer este stabilit, iar şunturile circulatorii dreapta-stânga se închid. Perioada critică pentru aceste schimbări fiziologice este reprezentată de primele câteva respiraţii care duc la expansiunea pulmonară şi a creşterii presiunii parţiale a oxigenului (PO_2) atât în alveole, cât şi în circulaţia arterială. Creşterea PO_2 la nivel fetal de la aproximativ 25 mm Hg la valori de 50-70 mmHg este asociată cu: (i) scăderea rezistenţei vasculare pulmonare, (ii) scăderea şuntului

dreapta-stânga prin canalul arterial, (iii) creșterea întoarcerii venoase la nivelul atriului stâng, (iv) creșterea presiunii atriale stângi și (v) închiderea șuntului dreapta-stânga prin foramen ovale. Rezultatul final este conversia patternului circulator al perioadei fetale către cea de tranziție și respectiv cea neonatală. Oxigenarea adecvată în circulația arterială sistemică rezultă din perfuzia unor plămâni bine expansionați, bine ventilați și a unei circulații adecvate.

Anumite situații apărute la naștere pot compromite capacitatea fătului de a face tranzițiile necesare. În cele din urmă, modificările perfuziei tisulare și ale oxigenării duc la depresia funcției cardiace, dar inițial, fătul răspunde la hipoxie prin apnee. Chiar și o perioadă relativ scurtă de deprivare de oxigen poate duce la această **apnee primară**. Recuperarea rapidă din această stare este în general realizată prin stimulare adecvată și oxigenoterapie. În cazul în care perioada de hipoxie continuă, nou-născutul va prezenta gasp-uri neregulate și ulterior **apnee secundară**. Această stare poate să apară la distanță de naștere sau în perioada peripartum. Acești nou-născuți necesită resuscitare cu ventilație asistată și oxigenoterapie (a se vedea secțiunea III.B).

B. Timpul de clampare al cordonului ombilical. Următoarea discuție se axează pe nou-născuții care necesită o anumită manevră de resuscitare după naștere. Pentru majoritatea nou-născuților nu sunt necesare manevre suplimentare în afara ștergerii, oferirii confortului termic și a stimulării inițiale. Dacă copilul respiră spontan la naștere, cordonul ombilical nu trebuie clampat și secționat înainte de 30-60 de secunde. Copilul trebuie plasat pe pieptul mamei sau pe abdomen, să fie uscat și menținut la caldură.

Pentru acei nou-născuți care necesită resuscitare, dincolo de pașii inițiali, întrucât efortul respirator este neadecvat sau absent, cordonul ombilical trebuie clampat și secționat la scurt timp după naștere. Studiile actuale continuă să evalueze fezabilitatea și eficiența efectuării resuscitării cu cordonul ombilical intact.

C. Obiectivele resuscitării sunt următoarele:

1. **Minimizarea imediată a pierderilor de căldură** prin ștergerea nou-născutului și asigurarea căldurii, reducând astfel consumul de oxigen al copilului.
2. **Stabilizarea respirației normale și expansionarea pulmonară** prin eliberarea căilor respiratorii superioare și utilizarea ventilației cu presiune pozitivă, dacă este necesar.
3. **Creșterea PO_2** arterial prin asigurarea unei ventilații alveolare adecvate. Utilizarea de rutină a oxigenului suplimentar nu este justificată, dar această terapie poate fi necesară în anumite situații.
4. **Susținerea funcției cardiace adecvate.**

II. PREGĂTIREA.

Anticiparea este cheia pentru a asigura o pregătire adecvată în cazul în care nou-născutul necesită resuscitare la naștere. Se estimează că până la 10% dintre nou-născuți au nevoie de asistență la naștere pentru o tranziție normală, în timp ce <1% necesită măsuri de resuscitare extinse.

A. Condiții perinatale asociate nașterilor cu risc ridicat. În mod ideal, obstetricianul ar trebui să informeze medicul neonatolog cu mult timp înaintea

nașterii. Apoi, neonatologul poate revizui istoricul obstetrical și evenimentele care au condus la nașterea cu risc ridicat și se poate pregăti pentru problemele specifice pe care le anticipează. Dacă timpul permite, problemele trebuie discutate cu părintele (părinții). Următoarele evenimente antepartum și intrapartum justifică prezența unei echipe de resuscitare la naștere:

1. **Dovezi privind starea fetală îngrijorătoare**
   - **a.** Categoria III în monitorizarea fetală prin cardiotocografie include fie un model sinusoidal, fie absența frecvenței cardiace fetale (FHR, fetal heart rate) și oricare dintre următoarele: decelerații tardive, decelerații variabile recurente sau bradicardie
   - **b.** Istoricul unui eveniment perinatal acut (ex. dezlipire placentară, prolapsul cordonului ombical, rezultate anormale ale monitorizării fetale sau un pH recoltat din arterele scalpului de 7,20 sau mai puțin)
   - **c.** Istoric de mișcări fetale reduse, restricția de creștere sau anomalii ale fluxului Doppler al nivelul vaselor ombilicale
2. **Dovada unei patologii fetale sau a condițiilor potențial grave** (vezi Capitolul 1)
   - **a.** Impregnarea meconială a lichidului amniotic și/sau alte dovezi ale unei posibile suferințe fetale (vezi Capitolul 35)
   - **b.** Prematuritatea (<37 săptămâni), postmaturitatea (>42 săptămâni), greutatea estimată ca fiind scăzută la naștere (<2,0 kg) sau greutatea la naștere ridicată (>4,5 kg)
   - **c.** Majoritatea anomaliilor congenitale diagnosticate prenatal
   - **d.** Hidrops fetal
   - **e.** Sarcina multiplă (vezi Capitolul 11)
3. **Aspecte legate de travaliu și de naștere**
   - **a.** Sângerări vaginale semnificative
   - **b.** Prezentație fetală anormală
   - **c.** Travaliu prelungit sau neobișnuit
   - **d.** Preocuparea pentru o posibilă distocie de umăr

B. Următoarele condiții nu necesită prezența unei echipe pediatrice, dar personalul ar trebui să fie disponibil pentru evaluare și triaj.

1. **Condiții neonatale**
   - **a.** Anomalii congenitale neprevăzute
   - **b.** Insuficiență respiratorie
   - **c.** Depresia respiratorie neonatală neprevăzută, de exemplu, scorul Apgar <6 la 5 minute
2. **Condiții materne**
   - **a.** Semne de infecție maternă
     - **i.** Febra maternă
     - **ii.** Membranele rupte de >24 de ore
     - **iii.** Lichid amniotic cu miros fetid
     - **iv.** Istoric de boli cu transmitere sexuală
   - **b. Patologie maternă sau alte condiții**
     - **i.** Diabetul zaharat
     - **ii.** Izoimunizare în sistem Rh sau altă izoimunizare fără evidențierea hidropsului fetal
     - **iii.** Hipertensiune arterială cronică sau hipertensiune indusă de sarcină

iv. Tulburări renale, endocrine, pulmonare sau cardiace
v. Alcool sau alte abuzuri de substanțe

c. **Modul de naștere**
În absența altor factori de risc prenatali, extragerea prin operație cezariană cu anestezie regională la >37 și până la 39 de săptămâni nu scade riscul probabilității ca un nou-născut să necesite intubație endotraheală (ET, endotracheal), comparativ cu nașterea vaginală, la termen.

C. **Echipamentul necesar** trebuie să fie prezent și să funcționeze corespunzător. Fiecare sală de nașteri trebuie să fie echipată cu următoarele:

1. **Masă radiantă.** Masa radiantă ar trebui să fie pornită și verificată înainte de naștere. Pentru o naștere a unui copil cu greutate foarte mică (VLBW, very low birth weight), ar trebui să fie disponibile tehnici suplimentare de încălzire care ar putea include preîncălzirea camerei de naștere la 26°C, folii de plastic pentru acoperirea copilului sau utilizarea unei saltele exotermice. Atunci când se utilizează în combinație, trebuie luate măsuri de precauție împotriva hipertermiei.
2. **O sursă de oxigen mixat (ajustabilă între 21% și 100%)** cu debitmetru reglabil și o lungime adecvată a tubulaturii. Sunt necesare umidificatorul și încălzitorul.
3. **Pulsoximetru** disponibil pentru utilizare, atunci când se anticipează terapia cu oxigen.
4. **Balon** de resuscitare conectat la ventilator cu valvă ajustabilă de limitare presională sau balon de resuscitare autogonflabil cu rezervor. Balonul trebuie să aibă o dimensiune adecvată pentru nou-născuți (în general aproximativ 750 ml) și să fie capabil să livreze oxigen 100%.
5. **Masca** (măștile) cu mărime adecvată pentru nou-născutul așteptat
6. **O pompă** pentru aspirație
7. **Stetoscop** special pentru nou-născuți
8. **Cutie de urgență echipată corespunzător sau cărucior**
   a. Laringoscopul cu lame nr. 0 și nr. 1. Pentru nașterea unui copil cu greutatea extrem de scăzută, poate fi preferată o lamă nr. 00.
   b. Baterii suplimentare
   c. Sonde cu diametrul uniform pentru intubația-orotraheală (diametre interne 2,5; 3,0 și 3,5 mm), două din fiecare.
   d. Medicamente, inclusiv epinefrina (1:10,000) și NaCl 0,9% (ser fiziologic). Bicarbonatul de sodiu (0,50 mEq/ml) și naloxona sunt rareori utile și nu fac parte din algoritmul obișnuit de resuscitare.
   e. Kituri pentru cateterism ombilical cu catetere de 3,5 și 5 French.
   f. Seringile (1,0; 3,0; 5,0; 10,0 și 20,0 mL), ace (18-25 G), conectori în „T", robineți
9. Incubatorul de transport cu sursă de căldură acționată de baterii și sursa de oxigen portabilă ar trebui să fie disponibilă dacă sala de nașteri nu este aproape de secția de neonatologie.
10. Pulsoximetria se recomandă atunci când se administrează oxigen și/sau dacă ventilația cu presiune pozitivă este folosită mai mult decât pentru câteva respirații. Poate fi aplicată imediat după naștere și folosită cu succes pentru a oferi informații despre saturația oxigenului și frecvența cardiacă. Poate dura aproximativ 60-90 de secunde până se obține o citire corectă; pulsoximetria poate eșua dacă debitul cardiac este scăzut.
11. Electrocardiografia poate fi utilizată dacă se suspicionează o afecțiune cardiacă. Electrozii pot fi rapid aplicați și ritmul cardiac se determină în aproximativ 30 de secunde. Persoanele care acordă îngrijire nou-născutului trebuie să fie conștiente de faprul că activitatea electrică fără puls poate să apară la nou-născutul deprimat respirator.
12. Monitor/indicator ce măsoară CO_2 la sfârșitul expirului pentru a confirma poziția sondei ET după intubare.

D. **Pregătirea echipamentului.** La sosirea în sala de nașteri, verificați dacă incubatorul de transport este conectat, cald și dacă are un rezervor de oxigen plin. Neonatologul trebuie să se prezinte obstetricianului, anestezistului, mamei (dacă este trează) și tatălui (dacă este prezent). În timp ce se obține istoricul sarcinii sau o actualizare a acestuia, ar trebui să se efectueze următoarele:

1. Asigurați-vă că masa radiantă este pornită și că sunt disponibile pături uscate și calde.
2. Porniți sursa de oxigen sau amestecul aer-oxigen și reglați debitul la 5-8 l/min. Reglați concentrația de oxigen la nivelul inițial dorit.
3. Verificați balonul (dacă este utilizabil) și valva ajustabilă de limitare presională pentru un flux adecvat. Asigurați-vă că este prezentă o mască cu dimensiuni corespunzătoare.
4. Asigurați-vă că laringoscopului îi funcționează lumina și are o lamă corespunzătoare pentru copilul anticipat (numărul 1 pentru nou-născuții la termen, numărul 0 pentru nou-născuții prematuri, 00 pentru nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere).
5. Introduceți o sondă adecvată pentru greutatea preconizată (3,5 mm pentru nou-născuții la termen, 3,0 mm pentru copiii prematuri >1.250 g și 2,5 mm pentru nou-născuții mai mici). NRP recomandă un tub de 4,0 mm pentru nou-născuții mai mari, dar acest lucru este rareori necesar. Pentru toți nou-născuții, tubul trebuie să aibă o lungime de 13 cm. Poate fi utilizat un stilet pentru intubație dacă vârful este păstrat la cel puțin 0,5 cm de capătul distal al sondei ET.
6. Dacă situația clinică sugerează că este posibilă o resuscitare extinsă pot fi necesare următoarele acțiuni:
   a. Pregătiți un kit de cateterism venos ombilical.
   b. Pregătiți seringa cu epinefrină 1:10.000 și ser fiziologic pentru spălarea cateterului și resuscitare volemică.
   c. Verificați dacă există și sunt pregătite alte medicamente potențial necesare administrării.

E. **Precauții universale.** Expunerea la sânge sau la alte fluide corporale este inevitabilă în sala de naștere. Precauțiile universale trebuie să fie practicate prin purtarea de bonete, ochelari, mănuși și halate impermeabile până când cordonul este tăiat, iar nou-născutul este uscat și învelit.

III. ÎN TIMPUL NAŞTERII. Echipa ar trebui să fie conştientă de tipul şi durata anesteziei, gradul de sângerare maternă şi problemele apărute recent precum circulara de cordon sau lichidul amniotic impregnat meconial.

A. Imediat după naştere, începeţi un proces de evaluare, decizie şi acţiune (resuscitare)

1. Plasaţi nou-născutul pe masa radiantă.
2. Uscaţi complet copilul şi aruncaţi scutecele umede, inclusiv cele pe care a stat copilul. Uscarea ar trebui să fie amplă, dar delicată; evitaţi frecarea viguroasă sau încercarea de a curăţa tot sângele sau vernixul copilului. Asiguraţi-vă că bebeluşul rămâne cald. Copiii foarte mici pot necesita tehnici suplimentare de încălzire, cum ar fi împachetarea corpului şi a extremităţilor într-o folie sau pungă de plastic sau utilizarea unei saltele exotermice.
3. Aşezaţi copilul cu capul în poziţie mediană, cu o uşoară extensie a gâtului.
4. Aspiraţi bine gura, orofaringele şi nările cu o sondă de aspiraţie dacă există obstrucţie evidentă sau dacă nou-născutul are nevoie de ventilaţie cu presiune pozitivă. Stimularea profundă a faringelui cu o sondă de aspiraţie poate provoca aritmii care probabil sunt de origine vagală şi ar trebui evitate. Dacă este prezent lichidul amniotic impregnat meconial fiţi vigilenţi deoarece poate să apară obstrucţia căilor aeriene superioare şi pregătiţi-vă echipamentul pentru aspiraţie (vezi secţiunea IV.A şi Capitolul 35).

B. Evaluarea nevoii de oxigen suplimentar. În mediul fetal normal, nivelul de saturaţie a oxigenului este cu mult sub cel necesar în timpul vieţii extrauterine. Acest nivel nu creşte la valoarea postnatală normală decât după un interval de aproximativ 10 minute după naştere, iar nivelul de saturaţie al oxigenului de 70-80% este normal pentru câteva minute. În acest timp, bebeluşul poate fi cianotic, deşi s-a demonstrat că evaluarea clinică a cianozelor nu este un indicator fidel al saturaţiei efective în oxihemoglobină. Cu toate acestea, oxigenarea insuficientă sau excesivă poate fi dăunătoare nou-născutului.

1. **Pulsoximetria.** S-a cercetat prin mai multe studii modificarea nivelurilor de saturaţie ale oxigenului în minutele de după naştere şi au fost realizate grafice cu percentile pentru nou-născuţii la termen fără patologii. Cele mai bine definite date au fost obţinute folosind citiri efectuate „preductal" (ex. membrul superior drept) pentru a evita eventualele confuzii date de efectul de şunt din timpul tranziţiei spre un sistem circulator de tip adult. Senzorii special concepuţi pentru nou-născuţi pot oferi citiri fiabile în 1-2 minute sau mai puţin; cu toate acestea, măsurătorile de saturaţie a oxigenului pot fi incorecte atunci când debitul cardiac şi perfuzia pielii sunt scăzute. Se recomandă ca oximetria să fie disponibilă în sala de naştere astfel încât acesta să se utilizeze atunci când:
   a. Resuscitarea poate fi anticipată, după cum s-a menţionat anterior.
   b. Ventilaţia cu presiune pozitivă este utilizată pentru mai mult de câteva respiraţii.
   c. Cianoza este persistentă în ciuda intervenţiilor.
   d. Se administrează oxigen suplimentar.

C. Concentraţia de oxigen utilizată pentru a începe resuscitarea rămâne încă un aspect în dezbatere. Mai multe studii au arătat că supravieţuirea este îm-

Tabelul 4.1. SPO_2 preductal ţintă în timpul primelor 10 minute după naştere

1 minut	60%–65%
2 minute	65%–70%
3 minute	70%–75%
4 minute	75%–80%
5 minute	80%–85%
10 minute	85%–95%

bunătăţită atunci când se iniţiază resuscitarea cu aer din încăpere, comparativ cu oxigen 100% la nou-născuţii la termen, dar nu există studii care să evalueze alte concentraţii de oxigen. Studiile privind nou-născuţii prematuri, au arătat că utilizarea aerului atmosferic sau o concentraţie minimă de amestec aer-oxigen ca şi gaz iniţial, a dus la o creştere corespunzătoare a nivelurilor saturaţiei oxigenului după naştere. Odată ce ventilaţia asistată sau utilizarea suplimentară de oxigen este începută, concentraţia oxigenului trebuie ajustată astfel încât valoarea saturaţiei în oxigen măsurată preductal să se situeze într-un interval de referinţă specific în funcţie de minute (Tabelul 4.1), conform recomandărilor din NRP. Cea mai bună referinţă disponibilă este intervalul de saturaţii măsurat la nou-născuţii la termen, sănătoşi, născuţi natural. Nu au fost determinate intervale diferite pentru nou-născuţii prematuri sau pentru cei născuţi prin cezariană sau natural.

Tabelul 4.2. Scorul Apgar

	Scor		
Semne	**0**	**1**	**2**
Ritmul cardiac	Absent	<100 bpm	>100 bpm
Efortul respirator	Absent	Încet (neregulat)	Plânge viguros
Tonus muscular	Flasc	Câteva flexii ale extremităţilor	Mişcări active
Reflexe, iritabilitate	Nu răspunde	Grimase	Tuşeşte sau strănută
Coloraţie	Albastru, palid	Corp rozat, extremităţi cianotice	Rozat complet

Sursa: Adaptare după Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260–267.

Întrucât atunci când utilizați aceste ghiduri concentrația oxigenului administrat este ghidată de măsurarea saturației în oxigen, alegerea concentrației inițiale este dificilă, însă are sens și o abordare uniformă.Folosim **aerul din cameră** ca o concentrație inițială pentru nou-născuții la termen și **21-30% oxigen** pentru nou-născuții prematuri <32 de săptămâni de gestație.

1. Ar trebui să se folosească aer dacă nu este disponibil oxigenul mixat.
2. În cazul bradicardiei, concentrația de oxigen trebuie crescută la 100% (ritm cardiac <60 bpm) dacă nu se îmbunătățește după 90 de secunde de resuscitare, în timp ce se utilizează o concentrație mai scăzută de oxigen.

D. Secvența intervenției. Deși scorurile Apgar (Tabelul 4.2) sunt atribuite la 1 și 5 minute, eforturile de resuscitare ar trebui să înceapă în timpul stabilizării neonatale. NRP recomandă ca la momentul nașterii, nou-născutul să fie evaluat prin punerea a trei întrebări de bază: (i) Este la termen? (ii) Are nou-născutul un tonus muscular bun? (iii) Nou-născutul, plânge sau respiră? Dacă răspunsul la oricare dintre aceste întrebări este „Nu", pașii inițiali de resuscitare ar trebui să înceapă. La nou-născut, în mod esențial, toate problemele de resuscitare din perioada postnatală inițială apar ca rezultat al efortului respirator inadecvat sau a unei obstrucții a căilor respiratorii. Prin urmare, atenția inițială trebuie să fie acordată asigurării unei căi aeriene și respirației adecvate.

În primul rând, evaluați dacă copilul **respiră spontan**. Apoi evaluați dacă **ritmul cardiac este >100 bpm.** În cele din urmă, evaluați dacă **nou-născutul este rozat** (acrocianoza este normală) sau dacă nivelul saturației în oxigen este adecvat (a se vedea Tabelul 4.1). Dacă aveți oricare dintre aceste trei caracteristici anormale, se iau măsuri imediate pentru a corecta deficiența și se va reevalua copilul la fiecare 15-30 de secunde până când toate caracteristicile sunt prezente și stabile. În acest caz se va acorda un sprijin adecvat, intervențiile vor fi extrem de viguroase și trebuie evitate atunci când nou-născuții fac progrese adecvate pe cont propriu. Această abordare va ajuta la evitarea apariției complicațiilor cum ar fi laringospasmul, aritmiile cardiace datorate aspirației excesive sau pneumotoraxul datorat ventilației excesive. Unele intervenții sunt necesare în circumstanțe specifice.

1. **Copilul respiră spontan, ritmul cardiac este >100 bpm și coloratia este aproape de a deveni roz (scorul Apgar de la 8 la 10).** În această situație nu este nevoie și nici nu există indicație pentru măsurarea directă a saturației în oxigen. Această situație se regăsește la >90% din totalul nou-născuților, cu un timp mediu de apariție a primei respirații de aproximativ 10 secunde. După (sau în timpul) încălzirii, uscării, poziționării și al aspirării orofaringiene, nou-născutul trebuie evaluat. Dacă respirațiile, ritmul cardiac și culoarea sunt normale, această evaluare inițială se poate face în timp ce copilul este plasat pe pieptul mamei.

   Unii nou-născuți nu stabilesc imediat respirația spontană dar vor răspunde rapid la stimularea tactilă, inclusiv la stimularea viguroasă a tălpilor sau frecarea spatelui (ex. cazurile de **apnee primară**). Stimularea mai energică sau alte tehnici de stimulare nu au valoare terapeutică și sunt potențial dăunătoare. Dacă respirația nu apare după **două** încercări de stimulare tactilă, trebuie luată în considerare **apneea secundară** și ar trebui inițiat suportul respirator. Este mai bine să supradiagnosticați

apneea secundară în această situație decât să continuați încercările de stimulare fără succes.

2. **Copilul respiră spontan, ritmul cardiac este >100 bpm, dar coloratia este cianotică (scorul Apgar de 5 până la 7).** Această situație nu este deloc rară și poate urma apneei primare. Un pulsoximetru ar trebui să fie plasat pe extremitatea superioară dreaptă (de obicei la mână) cât mai curând posibil după naștere. Dacă nivelurile măsurate sunt sub intervalul din Tabelul 4.1 la timpul specific după naștere, ar trebui să se administreze oxigen începând cu aproximativ 30% la o rată de 5 l/min prin mască sau printr-un tub ținut la aproximativ 1 cm de față. Dacă saturația se îmbunătățește, concentrația de oxigen trebuie ajustată sau scăzută treptat pentru a menține nivelurile saturației în intervalul de referință.

   Este înalt recomandată inițierea timpurie a presiunii pozitive continue în căile respiratorii (CPAP, continuous positive airway pressure) la un nou-născut prematur care respiră spontan, dar prezintă depresie respiratorie în sala de naștere. În unele studii asupra copiilor născuți la <29 de săptămâni de sarcină s-a demonstrat că CPAP-ul inițiat la scurt timp după naștere este la fel de eficient și în prevenirea decesului sau necesității de oxigen la vârsta de 36 de săptămâni postmenstrual comparativ cu intubarea inițială și ventilația mecanică. Utilizarea precoce a CPAP-ului a redus necesitatea intubării, ventilației mecanice și administrării exogene a surfactantului, dar a fost asociată într-un studiu cu o incidență mai mare a pneumotoraxului. La nou-născuții prematuri care respiră spontan dar prezintă detresă respiratorie, utilizarea de CPAP în sala de naștere este o alternativă rezonabilă la intubare și ventilație mecanică. Se preferă folosirea de mijloace de administrare reglate de presiune, cum ar fi un resuscitator cu piesă în „T" sau un ventilator. Cu toate că instituțiile individuale au diferite preferințe asupra tipului de dispozitiv CPAP, nu există dovezi că un anumit mijloc de administrare este superior.

3. **Copilul este apneic în ciuda stimulării tactile sau are o frecvență cardiacă <100 bpm, în ciuda efortului respirator aparent (scorul Apgar de 3 până la 4).** Aceasta reprezintă apnee secundară și necesită ventilație cu balon și mască. Când începeți această intervenție, solicitați asistență dacă echipa dumneavoastră nu este deja prezentă. Se va conecta un balon cu volum de aproximativ 750 ml la un blender aer-oxigen (concentrația inițială în funcție de vârsta de gestație ca în secțiunea III.C) cu un flux de 5-8 l/min și cu o mască de mărime adecvată. Masca ar trebui să acopere bărbia și nasul, dar să lase ochii neacoperiți. După poziționarea capului nou-născutului pe linia mediană în ușoară extensie, respirația inițială trebuie administrată la o presiune de vârf adecvată pentru a produce extensia corespunzătoare a toracelui; adesea, aceasta este de 20 cm H_2O, dar poate fi necesară o presiune de 30-40 cm H_2O la nou-născutul la termen. Aceasta va stabili capacitatea reziduală funcțională, iar respirațiile ulterioare vor fi eficiente la presiuni inspiratorii inferioare.

   Presiunile inspiratorii pentru respirațiile ulterioare trebuie ajustate; asigurați-vă că există o extensie adecvată a toracelui, dar nu excesivă. La nou-născuții cu plămânii normali, această presiune inspiratorie nu este de obicei >15-20 cm H_2O. La copiii cu patologie cunoscută sau suspectată ce determină scăderea complianței pulmonare, presiunile inspiratorii continue trebuie să depășească 20 cm H_2O. Dacă nu se poate obține o extensie

a toracelui, în ciuda faptului că este aparent adecvată presiunea și nu există nicio dovadă a unei obstrucții mecanice, ar trebui să se recurgă la intubare. Mai ales la nou-născuții prematuri, trebuie depuse toate eforturile pentru a folosi presiunea minimă necesară pentru extensia toracelui și pentru întreținerea nivelurilor normale ale saturației oxigenului. Trebuie folosită o frecvență de 40-60 respirații pe minut, iar copilul trebuie reevaluat în 15-30 de secunde. De obicei, este de preferat să se urmărească o frecvență mai apropiată de 40 bpm, întrucât mai mulți resuscitatori consideră că respirațiile sunt mai puțin adecvate utilizând frecvențe mai mari. Suportul ar trebui continuat până când respirațiile sunt spontane și ritmul cardiac este >100 bpm, iar eficiența poate fi asigurată prin îmbunătățirea tonusului și saturației în oxigen înainte de respirațiile spontane.

Astfel de nou-născuti moderat deprimați vor prezenta acidoză, dar sunt în general capabili să corecteze această acidoză respiratorie spontan după ce își reglează respirațiile. Acest proces poate dura până la câteva ore, cu excepția pH-ului constant <7,25, acidoza nu necesită tratament suplimentar.

a. Dacă ventilația cu presiune pozitivă este continuată după câteva respirații, și în special în cazul în care copilul este intubat, utilizarea unui resuscitator cu piesă în „T" (Neopuff Infant T-Piece Resuscitator, Fisher & Paykel Inc, Irvine, CA) sporește capacitatea de a furniza o respirație reglată prin presiune. Acesta este un dispozitiv cu declanșare manuală, limitat de presiune care este acționat manual ciclic, prevăzut cu un debitmetru. El oferă un control mai mare asupra ventilației manuale prin furnizarea de respirații de dimensiuni reproductibile (presiuni de vârf și end-expiratorii) fiind o metodă simplificată de control a frecvenței respiratorii.

b. Măștile laringiene sunt ușor de inserat și sunt eficiente pentru ventilația nou-născuților >2.000 g. Acestea ar trebui să fie luate în considerare atunci când ventilația mecanică cu balon și mască nu este eficientă și intubația nu reușește sau nu există o persoană calificată imediat disponibilă pentru intubare. Modelele actuale ale măștilor laringiene nu sunt utile pentru aspirațiile traheale și nu au fost studiate ca mijloace de administrare a medicamentelor intratraheale.

4. **Copilul este apneic și ritmul cardiac este <100 bpm în ciuda a 30 de secunde de ventilație asistată (scorul Apgar de la 0 la 2).** Dacă ritmul cardiac este >60 bpm, ventilația cu presiune pozitivă ar trebui continuată și frecvența cardiacă reverificată în 30 de secunde. Este necesar să se evalueze cu atenție eficacitatea suportului respirator în acest timp, utilizând următorii pași:

a. Adaptarea ventilației este cea mai importantă și trebuie evaluată prin observarea mișcării peretelui toracic și auscultația pentru flux egal, dreapta și stânga la nivelul liniilor medioaxilare. Copilul trebuie ventilat cu 40-60 respirații pe minut, folosind presiunea minimă ce va mișca toracele și va produce sunete de respirație audibile. Nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie, hipoplazie pulmonară sau ascită trebuie ventilați la presiuni mai mari. Echipamentul trebuie verificat foarte rapid și trebuie să existe o bună etanșeitate între mască și fața copilului. În același timp, poziția capului copilului ar trebui să fie verificată și readusă, după cum este necesar, la linia mediană și în ușoară extensie. Căile respiratorii trebuie să fie libere, după necesități.

b. Creșteți concentrația de oxigen la 100% pentru nou-născuții de orice vârstă gestațională în cazul în care resuscitarea a fost începută folosind un amestec aer-oxigen. Continuați ventilația mecanică cu balon și mască și reevaluați pacientul în 15-30 de secunde. Cea mai importantă măsură de verificare a adaptării ventilației este răspunsul copilului. În cazul în care, în ciuda intrării bune a aerului, frecvența cardiacă nu crește și culoarea/saturația oxigenului rămâne inadecvată, trebuie luată în considerare intubarea. Pierderile de aer (ex. pneumotoraxul) ar trebui excluse (vezi Capitolul 38).

c. Intubația este absolut indicată numai atunci când se suspectează o hernie diafragmatică sau o anomalie similară. Se recomandă utilizarea unei căi alternative aeriene atunci când ventilația mecanică cu balon și mască este ineficientă, când se efectuează masaj cardiac, când este necesară o sondă ET pentru administrarea de medicamente în urgență sau când copilul necesită transport pentru mai mult de o mică distanță după stabilizare.

Chiar și în aceste situații, ventilația eficientă cu balon și mască poate să se facă pentru perioade lungi de timp și este de preferat față de încercările de intubare fără succes în repetate rânduri, sau încercările personalului nesupravegheat, ce nu cunoaște astfel de proceduri. Atunci când sunt disponibile doar persoane fără experiență, trebuie luată în considerare o mască laringiană dacă este necesară o cale aeriena alternativă.

Intubarea trebuie realizată rapid de către o persoană calificată. Dacă ventilația necorespunzătoare a fost singura cauză a bradicardiei, intubarea reușită va duce la o creștere a frecvenței cardiace >100 bpm și o îmbunătățire rapidă a saturației în oxigen. Măsurarea dioxidului de carbon expirat printr-un detector colorimetric este un mijloc eficient de confirmare pentru poziționarea corespunzătoare a sondei, în special la nou-născuții mici.

Cheia pentru o intubare reușită este poziționarea corectă a copilului și a laringoscopului și cunoașterea reperelor anatomice. Dacă bărbia, sternul și ombilicul copilului sunt aliniate într-un singur plan și dacă, după introducerea în cavitatea bucală a copilului, mânerul laringoscopului și lamele sunt aliniate în acest plan și apoi ridicate vertical la aproximativ un unghi de 60 de grade față de pieptul copilului, doar unul din următoarele patru repere anatomice va fi vizibil pentru persoana care intubează: dinspre cranio-caudal, acestea includ partea posterioară a limbii, valecula și epiglota, laringele (traheea și corzile vocale) sau esofagul. Persoana care intubează va vedea vârful laringoscopului și un punct de reper, și ar trebui să știe apoi dacă reperul observat este cranial sau caudal laringelui. El poate ajusta poziția lamei cu mai mulți milimetri astfel încât să localizeze corzile vocale. Sonda ET poate fi apoi introdusă sub vizualizare directă (vezi Capitolul 69).

d. Circulația. Dacă după intubare sau după 30 de secunde de ventilație cu oxigen 100%, ritmul cardiac rămâne <60 bpm, ar trebui să fie inițiat **masajul cardiac**. Cea mai bună tehnică este de a cuprinde toracele cu ambele mâini, așezând policele peste treimea inferioară a sternului, cu celelalte degetele se înfășoară și sprijină spatele. Dacă copilul este intubat, acest lucru se poate face eficient în timp ce o altă persoană stă la capul patului lângă persoana care efectuează ventilația și înconjoară toracele cu policele îndreptate către picioarele copilului. Această abordare asigură și accesul asistentelor la nou-născut pentru evaluare și/sau plasarea unui cateter ombilical. Pe de altă parte, se poate sta pe partea copilului și să

Tabelul 4.3. Resuscitarea neonatală

Medicamente	Doza/kg	Greutate (kg)	Volumul		Metoda	Indicații
			IV (ml)	IT (ml)		
Epinefrina 1:10.000 0,1 mg/ml	0,01–0,03 mg/kg IV 0,03–0,10 mg/kg IT	1 2 3 4	0,2 0,4 0,6 0,8	0,6 1,2 1,8 2,4	Se administrează IV sau IT. Pentru IT dozele nu necesită diluare sau spălare cu ser fiziologic. Nu se administrează într-o arteră; nu se amestecă cu bicarbonat; repetă în 5 min PRN	Asistolie sau bradicardie severă
Volum expanderi Ser fiziologic Albumină plasmatică 5% Sânge integral	— 0,1–0,2 mg/kg	1 2 3 4	10 ml 20 ml 30 ml 40 ml		Se administrează IV în 5-10 minute. Mai lent la prematuri	Hipotensiunea datorită pierderii de volum intravascular (vezi Capitolul 40)
Naloxona (Narcan) 0,4 mg/ml	0,1–0,2 mg/kg	1 2 3 4	0,25–0,50 0,50–1,00 0,75–1,50 1,0–2,0		Se administrază IV, IM, SQ sau IT; se repetă PRN de 3 ori dacă nu răspunde; dacă se suspectează o dependență narcotică, nu se administrează; nu seamestecă cu bicarbonat (vezi Capitolul 12)	Dependență narcotică

Dopamina	30/60/90 mg/100 ml de soluție	—	—	Se administrează ca infuzie continuă	Hipotensiune datorată debitului cardiac scăzut (vezi Capitolul 40)
Cardioversie/ defibrilare (vezi Capitolul 41)	1-4 J/kg creștere până la 50% de fiecare dată	—	—	—	Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară
Sonda ET (vezi Capitolul 66)	—	—		Diametrul intern (mm)	Distanța capătului tubului ET
		<1.000 g 1.000–2.000 g 2.000–4.000 g >4.000 g		2,5 diametrul 3,0 diametrul 3,5 diametrul 3,5–4,0 diametrul	7 cm (nazal) 8 cm (intubare) 9 cm (încă 2 cm) 10 cm
Lama laringoscopului (see Chapter 69)		<2.000 g >2.000 g			0 (straight) 1 (straight)

IV, intravenos; IT, intratraheal; PRN, pro re nata, după cum este necesar; IM, intramuscular; SQ, subcutanat; ET, endotraheal.

se înconjoare toracele cu ambele mâini, o poziție care este „inversată" față de prima metodă. Oricare dintre metode veți utiliza, comprimați sternul aproximativ o treime din diametrul toracelui cu o frecvență de 90 de compresii pe minut într-un raport de trei compresii pentru fiecare respirație. Ventilația cu presiune pozitivă ar trebui să fie continuată cu o frecvență de 30 de respirații pe minut, intercalate în perioada respectivă după fiecare a treia compresie. Determinați eficacitatea compresiilor prin palparea pulsului femural, brahial sau cordonului ombilical.

Periodic (la fiecare 45-60 de secunde), se pot suspenda pe termen scurt atât ventilațiile cât și compresiile pentru a evalua frecvența cardiacă; pe de altă parte, întreruperile frecvente de compresii vor compromite întreținerea perfuziei sistemice și coronariene. Dacă frecvența este >60 bpm, compresiile toracice trebuie întrerupte iar ventilația trebuie să continue până când respirația este spontană. Daca nu se observă îmbunătățiri, compresia și ventilația ar trebui continuate.

Nou-născuții care necesită suport ventilator și circulator sunt semnificativ deprimați și necesită o resuscitare imediată și viguroasă. Acest lucru va necesita cel puțin trei persoane instruite.

e. Medicamente. Dacă, în ciuda ventilației adecvate cu oxigen 100% și comprimării toracelui nu a fost atinsă o frecvență cardiacă >60 bpm după 1-2 minute de la naștere, ar trebui administrate medicamente precum agenții cronotropi și inotropi pentru a sprijini miocardul; asigurați un status lichidian adecvat; în unele situații trebuie corectată acidoza (Vezi Tabelul 4.3 pentru medicamente, indicații și doze.) Medicamentele furnizează substrat în stimularea cardiacă, astfel încât să poată susține circulația oxigenului și a nutrienților către creier. Pentru calcule rapide, folosiți 1, 2 sau 3 kg ca estimare a greutății la naștere.

i. Cea mai accesibilă cale intravenoasă (IV) pentru administrarea de medicamente nou-născuților este cateterizarea venei ombilicale (a se vedea Capitolul 69), care se poate face rapid și aseptic. Deși cateterul încărcat cu ser fiziologic poate fi avansat în vena cavă inferioară (8-10 cm), la 60-70% din nou-născuți, cateterul poate rămâne blocat într-o locație nedorită sau periculoasă (ex. vena hepatică, portă sau pulmonară). Prin urmare, cateterul ar trebui avansat numai la aproximativ 2-3 cm după peretele abdominal (4-5 cm cu totul la un nou-născut la termen), până la punctul unde sângele se întoarce cu ușurință, într-o poziție sigură pentru injectarea medicației. În această poziție, vârful cateterului va fi în sau chiar sub ductul venos. Este important să spălați cateterul înainte de administrarea medicamentelor deoarece nu există nici un flux prin vas după secționarea cordonului.

ii. Terapia medicamentoasă ca adjuvant al oxigenoterapiei are rolul de a susține miocardul și de a corecta acidoza. Bradicardia continuă este o indicație pentru administrarea **epinefrinei**, odată cu o ventilare eficientă stabilită. Epinefrina este un puternic agonist adrenergic și are efect atât la adulți cât și la nou-născuți prin inducerea unei vasoconstricții intense și îmbunătățirea perfuziei arterei coronariene (și cerebrale). Doza recomandată este extrapolată din doza aparent eficace la adulți și se bazează atât pe răspunsurile

măsurate cât și pe experiența empirică. Doza IV de 0,1-0,3 ml/kg (până la 1,0 ml) dintr-o soluție de epinefrină de 1:10.000 ar trebui să fie administrată în mod ideal prin cateterul venos ombilical și implicit în circulația centrală. Această doză poate fi repetată la fiecare 3-5 minute, dacă este necesar, și nu există niciun beneficiu aparent la doze mai mari.

Atunci când accesul la circulația centrală este dificil sau se întârzie, epinefrina poate fi administrată printr-o sondă ET pentru absorbția transpulmonară, deși un efect pozitiv al acestei terapii s-a observat în studii numai la animale, la doze mult mai mari decât cele recomandate în prezent. Această cale de administrare poate fi luată în considerare în timp ce se stabilește accesul IV, utilizând doze de 0,5-1,0 ml/kg diluție 1:10.000 (0,05-0,10 mg/kg). Aceste doze mai mari nu trebuie diluate pentru a mări volumul total. Dacă două doze de epinefrină nu produc îmbunătățiri semnificative, pot fi administrate doze suplimentare, dar trebuie luate în considerare și alte cauze pentru starea generală continuu alterată.

iii. Expansiunea volemică. Dacă s-a asigurat ventilația și oxigenarea copilului dar tensiunea arterială este încă scăzută sau perfuzia periferică slabă, se poate indica expansiunea volemică. În majoritatea cazurilor este eficientă utilizarea a 10 ml/kg de ser fiziologic, dar în anumite cazuri specifice, utilizarea de urgență a sângelui integral poate fi mai bună (vezi secțiunea IV.B). Indicații suplimentare pentru expansiunea volemică includ dovezi de sângerare acută sau răspuns slab la eforturile de resuscitare. Nu se efectuează expansiune volemică la nou-născuții la care cauza hipotensiunii este reprezentată de afectarea miocardică secundară asfixiei, mai degrabă decât hipovolemiei. Pentru a determina statusul volemic corect trebuie să se țină seama de corelarea tensiunii arteriale cu vârsta gestațională și greutatea la naștere – nomograme (vezi Capitolul 40).

În cele mai multe situații, administrarea de bicarbonat sau alte medii tampon nu are nicio valoare în timpul resuscitării imediate. Deoarece există riscuri potențiale, precum și beneficii pentru toate medicamentele (vezi Tabelul 4.3), administrarea medicamentului prin intermediul venei ombilicale ar trebui să fie rezervată pentru acei nou-născuți la care persistă bradicardia în ciuda furnizării adecvate de oxigen și a ventilației după stabilirea unei căi aeriene corespunzătoare. Odată ce a fost stabilită o cale aeriană adecvată, s-a obținut o ventilație corespunzătoare iar ritmul cardiac depășește 100 bpm, copilul trebuie mutat în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU), unde examenul fizic, determinarea semnelor vitale și rezultatele testelor de laborator, inclusiv cele ale radiografiei toracice vor ajuta la identificarea mai precisă a nevoilor de intervenții specifice.

iv. Este rar necesară anularea depresiei narcotice în timpul primiilor pași de resuscitare și nu se recomandă. În cazul în care mama a primit analgezie narcotică cu câteva ore înainte de naștere, nou-născutul poate manifesta depresie respiratorie și poate necesita asistență respiratorie continuă până când efectul medicamentului scade.

IV. SITUAŢII SPECIALE

A. Aspiraţia de meconiu (vezi Capitolul 35)

1. În prezenţa unui lichid amniotic impregnat meconial, obstetricianul ar trebui să evalueze rapid copilul în timpul procesului de naştere pentru prezenţa secreţiilor sau a lichidului amniotic abundent. Nu se recomandă aspirarea de rutină a lichidului impregnat meconial, ci doar în prezenţa lichidului sau secreţiilor în cantităţi semnificative, în gură şi faringe trebuie aspirate cu o sondă după ieşirea capului înainte ca acesta să respire.
2. Nou-născutul ar trebui să fie imediat evaluat pentru a determina dacă acesta este viguros, prezintă respiraţii eficiente, are tonusul muscular bun şi o frecvenţă cardiacă >100 bpm. Nou-născuţii care sunt viguroşi trebuie trataţi în mod normal, în ciuda prezenţei lichidului impregnat meconial. Dacă atât echipa de obstetrică cât şi echipa de neonatologie sunt de acord că nou-născutul este viguros, nu este necesar să luaţi copilul de la mamă după naştere.

   Dacă copilul nu este viguros, trebuie luate măsuri adecvate de resuscitare. Aspirarea traheală nu este recomandată, dar este important să se menţină vigilenţa pentru posibila obstrucţie a căilor respiratorii prin secreţii vâscoase şi să se aspire după cum este necesar.
3. Pentru nou-născuţii cu risc de sindrom de aspiraţie de meconiu care prezintă iniţial simptome respiratorii, trebuie monitorizate nivelurile saturaţiei oxigenului şi păstrate în intervalul normal prin administrarea oxigenului suplimentar adecvat.

B. Şocul. Unii nou-născuţi prezintă paloare şi şoc în sala de naşteri (vezi Capitolele 40 şi 43). Şocul poate să apară intrapartum, cu pierderi de sânge în cantitate semnificativă din cauza separării de placentă, hemoragie materno-fetale, avulsia cordonului ombilical sau placentă praevia, incizia din operaţia cezariană printr-o placentă situată anterior, sindrom transfuzor-transfuzat, sau ruptura unui viscer abdominal (ficat sau splină) în timpul unei naşteri dificile. De asemenea, poate apărea ca urmare a vasodilataţiei sau a pierderii tonusului vascular din cauza septicemiei, hipoxemiei sau acidozei. Aceşti nou-născuţi vor fi palizi, tahicardici (>180 bpm), tahipneici şi hipotensivi, cu timpul de recolorare crescut şi puls slab.

După iniţierea suportului respirator se va efectua transfuzie imediată cu masă eritrocitară 0-negativ şi poate fi necesară adminstrarea de bolusuri de ser fiziologic dacă pierderea acută de sânge este cauza principală. Un volum de 20 mL/kg poate fi administrat printr-un cateter venos ombilical. În cazul în care nu sunt îmbunătăţiri clinice, cauzele pierderii ulterioare de sânge ar trebui să fie căutate mai viguros şi ar putea fi nevoie de o posibilă înlocuire cu coloid. Este important să ne amintim că hematocritul poate fi normal imediat după naştere dacă pierderea de sânge a apărut acut, în timpul perioadei intrapartum.

Cu excepţia cazurilor de pierdere acută, masivă de sânge, utilizarea în mod uzual a sângelui nu este necesară, iar stabilizarea acută poate fi realizată cu soluţii cristaloide. Serul fiziologic este alegerea principală ca şi lichid de înlocuire. Astfel se acordă timp pentru a obţine produse adecvate de la banca de sânge, dacă acestea sunt necesare ulterior. Cu excepţia situaţiei de extremă urgenţă în care nu există alt tratament terapeutic, nu se recomandă utilizarea sângelui autolog din placentă.

Pneumotoraxul. Dacă un copil nu răspunde la resuscitare în ciuda unei ventilaţii aparent eficiente, a compresiilor toracice şi a medicamentelor, luaţi în considerare posibilitatea unui sindrom de pierdere de aer. Pneumotoraxul (uni- sau bilateral) şi pneumopericardul ar trebui excluse prin transilluminare sau diagnosticate prin toracocenteză (vezi Capitolul 38) şi tratate dacă sunt prezente.

C. Prematuritate. Copiii prematuri necesită o atenţie specială, la naştere incluzând utilizarea amestecurilor de oxigen-aer, monitorizarea prin pulsoximetrie şi măsuri de precauţie cum ar fi pungi din plastic şi/sau utilizarea meselor exotermice pentru a preveni pierderea de căldură datorată pielii mai subţiri sau creşterii raportului dintre suprafaţa corporală-greutate. Apneea secundară insuficienţei respiratorii este mai probabilă la vârstele gestaţionale mici, iar suportul trebuie să fie asigurat. Plămânii cu deficit de surfactant prezintă o complianţă scăzută şi astfel, se pot utiliza presiuni ventilatorii mai ridicate pentru prima şi următoarele respiraţii. În funcţie de motivul naşterii premature, infecţia perinatală este mai probabilă la nou-născuţii prematuri, ceea ce creşte riscul depresiei perinatale.

V. SCORUL APGAR.

Evaluarea şi deciziile privind măsurile de resuscitare ar trebui să fie ghidate de evaluarea respiraţiei, ritmului cardiac şi a culorii tegumentului/a saturaţiei în oxigen. Din acest motiv, scorul Apgar este atribuit în mod convenţional după naştere şi înregistrat în graficul nou-născutului. Scorul Apgar este format din totalul punctelor atribuite celor cinci semne obiective observate la nou-născut. Fiecare semn, în urma evaluării primeşte un scor de 0, 1 sau 2. Se notează de obicei scorul total la 1 şi 5 minute după naştere. Dacă scorul la 5 minute este 6 sau mai puţin, nota este apoi reevaluată la intervale de 5 minute până este >6 (vezi Tabelul 4.2). Un scor de 10 indică faptul că un copil este într-o condiţie perfectă; acest lucru este destul de neobişnuit, deoarece majoritatea copiilor au un anumit grad de acrocianoză. Punctajul, dacă este făcut în mod corespunzător, oferă următoarele informaţii:

A. Scorul Apgar la un minut. Acest scor se corelează în general cu pH-ul sângelui din cordonul ombilical şi este un indice al depresiei intrapartum. Nu se corelează cu prognosticul. Copiii cu un scor de la 0 la 4 s-au dovedit a avea un pH semnificativ mai scăzut, o presiune parţială mai mare a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) şi un nivel al bazelor tampon mai mic decât cei cu scoruri Apgar >7. La nou-născuţii VLBW, scorul Apgar scăzut nu indică neapărat o detresă respiratorie severă. Mai mult de 50% dintre nou-născuţii cu vârsta de gestaţie de 25-26 de săptămâni şi scoruri Apgar de la 0 la 3 au un pH al sângelui în cordonul ombilical >7,25. Prin urmare, un nou-născut VLBW şi cu un scor Apgar scăzut nu poate fi considerat a fi sever deprimat. Cu toate acestea, astfel de nou-născuţi ar trebui să fie resuscitaţi activ şi, de obicei, vor răspunde mai prompt şi după mai puţine măsuri invazive decât nou-născuţii ale căror scoruri Apgar reduse reflectă acidoza.

B. Scorul Apgar după 1 minut reflectă schimbarea de stare a copilului şi eficacitatea eforturilor de resuscitare. Persistenţa unui scor Apgar scăzut indică necesitatea unor eforturi terapeutice suplimentare şi, severitatea patologiei subiacente a copilului. La evaluarea eficacităţii resuscitării cea mai frecventă problemă este inflaţia pulmonară inadecvată şi ventilaţia. Este important să verificaţi etanşeitatea măştii, plasarea corectă a sondei ET şi presiunea

de vârf inspiratorie aplicată balonului dacă scorul Apgar nu reușește să se îmbunătățească pe măsura progresiei resuscitării.

Cu cât perioada de detresă severă a fost prelungită (ex. scor Apgar 3), cu atât este mai probabil ca prognosticul neurologic pe termen lung să fie nefavorabil. Cu toate acestea, mulți nou-născuți cu detresă respiratorie prelungită (>15 minute) prezintă un examen clinic normal la examinările ulterioare. Cu atât mai mult, majoritatea nou-născuților cu anomalii motorii pe termen lung, cum ar fi paralizia cerebrală, nu au avut episoade de depresie după naștere și au avut un scor Apgar normal (vezi Capitolul 55). Scorul Apgar a fost conceput pentru a monitoriza tranziția neonatală și eficacitatea resuscitării, iar utilitatea lui rămâne în esență limitată la aceste lucruri. Aceste scoruri sunt oarecum subiective, mai ales în evaluarea nou-născuților prematuri. Academia Americană de Pediatrie recomandă în prezent un formular extins de scor Apgar, care detaliază atât scorul numeric, cât și intervențiile de resuscitare.

VI. EVOLUȚIA PRACTICILOR.

Practica resuscitării neonatale continuă să evolueze cu disponibilitatea unor dispozitive noi și o mai bună înțelegere a celei mai bune abordări a resuscitării.

A. Capnografia sau detectoarele de CO_2 la sfârșitul expirului sunt deja utilizate pe scară largă pentru a ajuta confirmarea plasării adecvate a sondei ET. Aceste dispozitive pot avea, de asemenea, utilitate în timpul ventilației cu balon și mască pentru a ajuta la identificarea obstrucției căilor respiratorii. Nu s-a stabilit dacă acestea pot ajuta la asigurarea unei ventilații adecvate sau pot evalua restabilirea circulației spontane.

B. Hipotermia indusă terapeutic este terapia standard pentru cei născuți la ≥36 de săptămâni de gestație, care manifestă encefalopatie hipoxic-ischemică moderată până la severă. Majoritatea protocoalelor includ inițierea terapiei în decurs de 6 ore de la naștere, dar în prezent nu se știe dacă inițierea anterioară acestui intervaal poate crește eficacitatea sau dacă inițierea ulterioară are valoare. Nou-născuții ușor afectați pot beneficia de această terapie în anumite circumstanțe, dar acest lucru rămâne de domeniul studiului. Răcirea pasivă necesită în mod similar o evaluare și mai completă, dar nu are sens să se evite încălzirea activă a unui nou-născut pentru care această terapie este luată în considerare în timp ce aveți grijă să vă asigurați că temperatura copilului nu scade sub aproximativ 33,5°C. Evitarea **hipertermiei** materne sau neonatale este justificată și poate împiedica apariția leziunilor neurologice subtile (vezi Capitolul 55).

C. Lipsa inițierii sau stoparea manevrelor de resuscitare. Este indicată resuscitarea la naștere pentru acei nou-născuți care ar putea avea o rată ridicată de supraviețuire și o probabilitate scăzută de morbiditate severă, inclusiv cei cu vârsta gestațională de ≥25 de săptămâni. În acele situații în care supraviețuirea este puțin probabilă sau morbiditatea asociată este foarte mare, dorințele părinților pentru nou-născut ar trebui să ghideze deciziile privind inițierea resuscitării (vezi Capitolul 19).

Dacă nu există semne de viață la un copil după 10 minute de resuscitare, fără dovezi pentru alte cauze ale stării nou-născutului, se întrerup eforturile de resuscitare. Sunt date care sugerează că odată cu disponibilitatea hipotermiei terapeutice

la nou-născuții ≥36 de săptămâni de gestație, prognosticul în această situație nu poate să fie la fel de sumbru cum se credea înainte, dar generalizarea acestor aspecte rămâne sub semnul întrebării. În fiecare caz, decizia de a opri resuscitarea ar trebui să fie individualizată, luând în considerare incertitudinea cu privire la durata asistoliei și dacă intervențiile de resuscitare au fost optimizate. De asemenea, este adecvat să se evalueze: disponibilitatea unei terapii intensive avansate inclusiv hipotermia terapeutică, vârsta gestațională a copilului și orice circumstanțe specifice înainte de naștere legate de presupusa etiologie, cât și secvența în timp a evenimentelor perinatale. Dacă este posibil, poate fi foarte utilă oportunitatea de a înțelege dorințele părinților, în aceste circumstanțe.

Bibliografie

Burchfield DJ. Medication use in neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 1999;26: 683–691.

Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV. Endotracheal suction for nonvigorous neonates born through meconium stained amniotic fluid: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2015;166(5):1208.e1–1213.e1.

Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, et al. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364: 1329–1333.

Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F87–F91.

Kasdorf E, Laptook A, Azzopardi D, et al. Improving infant outcome with a 10 min Apgar of 0. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(2):F102–F105.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700–708.

Ostrea EM Jr, Odell GB. The influence of bicarbonate administration on blood pH in a "closed system": clinical implications. *J Pediatr* 1972;80:671–680.

Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:20–25.

Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. *Semin Neonatol* 2001;6:233–239.

Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial. *Pediatrics* 1998;102:e1.

Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial: the Resair 2 study. *Lancet* 2004;364:597–602.

Weiner G, Zaichkin J, eds. *Textbook of Neonatal Resuscitation.* 7th ed. Dallas, TX: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2016.

5 Hidropsul fetal nonimun

Kenneth J. Moise Jr și Suzanne Lopez

PUNCTE CHEIE

- Hidropsul fetal a fost definit clasic ca prezența lichidului extracelular în cel puțin două compartimente ale corpului fetal.
- Prin utilizarea de rutină a imunoglobulinei Rhesus (Rh) pentru a preveni izoimunizarea Rh, 95% din cazurile de hidrops sunt clasificate ca nonimune.
- Tratamentul se axează pe etiologia hidropsului, deși multe cazuri rămân idiopatice.
- Planurile de resuscitare neonatală trebuie să țină seama de localizarea și severitatea colecțiilor de lichide extravasculare și să evalueze necesitatea unei intervenții imediate de drenaj ca parte a resuscitării inițiale.

I. DEFINIȚIE. Hidropsul fetal a fost clasic definit ca prezența lichidului extracelular în cel puțin două compartimente ale corpului fetal. Aceste colecții de lichide includ edemul pielii (>5 mm grosime), efuziunea pericardică, revărsatele pleurale și ascita; toate sunt ușor de recunoscut la ecografiile prenatale (Fig. 5.1-5.4). Anomaliile frecvent asociate sunt polihidramniosul (cel mai adânc buzunar vertical cu >8 cm de lichid amniotic sau indicele lichidului amniotic >24 cm) și placentomegalie (grosime >4 cm în al doilea trimestru sau grosime >6 cm în al treilea trimestru).

II. INCIDENȚĂ. Incidența raportată a hidropsului fetal nonimun (NIHF, nonimmune hydrops fetalis) variază între 1 la 1.700-3.700 de sarcini.

III. ETIOLOGIE (Tabelul 5.1). Apariția utilizării pe scară largă a imunoglobulinei Rh pentru prevenirea aloimunizării RhD a dus la o schimbare în favoarea etiologiilor nonimune a hidropsurilor fetale. În 1970, McAfee et al. a raportat că 82% dintre cazurile de hidropsuri fetale au fost legate de aloimunizarea celulelor roșii, în timp ce într-o serie mai recentă, 95% dintre cazuri erau reprezentate de hidropsuri clasificate ca nonimune. Etiologia NIHF este diversă. O revizuire sistematică a rapoartelor din literatură care implică >10 cazuri a fost întreprinsă de Bellini et al. între 1997 și 2007. Cincizeci și unu de lucrări au îndeplinit criteriile stricte ale autorilor și au implicat 5.437 de pacienți. Autorii au descoperit malformații cardiovasculare care au reprezentat cea mai frecventă

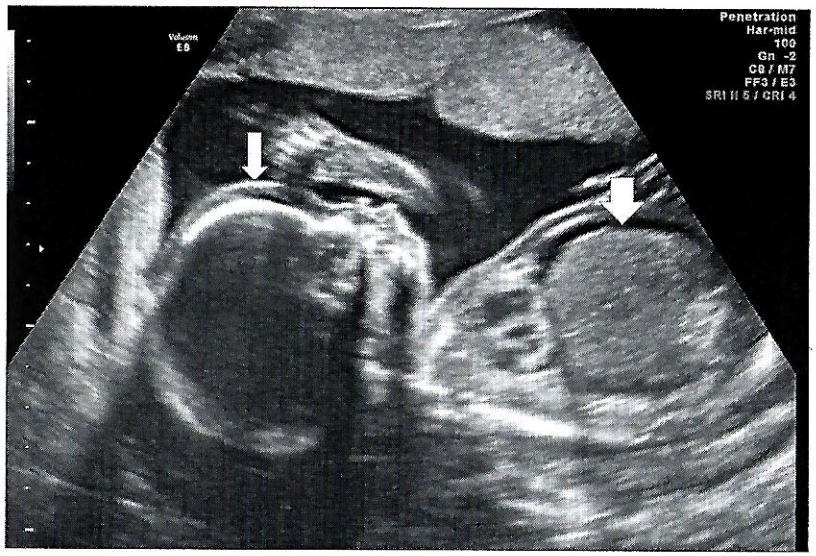


Figura 5.1. Edem al scalpului (*săgeată mică*) și ascită (*săgeată mai mare*) într-un caz de hidrops fetal nonimun secundar Parvovirusului la 22 săptămâni de gestație.

etiologie urmată de cauze idiopatice, anomaliile cromozomiale și cele hematologice. O revizuire ulterioară de către aceiași autori în perioada 2007-2013 a relevat încă 24 de lucrări implicând 1.338 de pacienți. Comparând cele două perioade, s-a observat o tendință descrescătoare a anomaliilor cromozomiale, anomaliilor toracice, malformațiilor de tract urinar și a sindroamelor transfu-

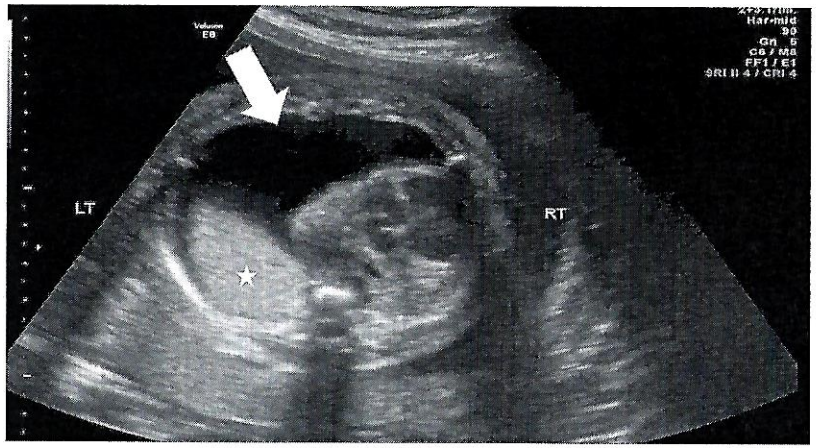


Figura 5.2. Revărsat pleural stâng în cantitate mare (*săgeată*) la un făt la 28 de săptămâni de gestație cu displazie bronho-pulmonară (leziunea indicată de *stea*).

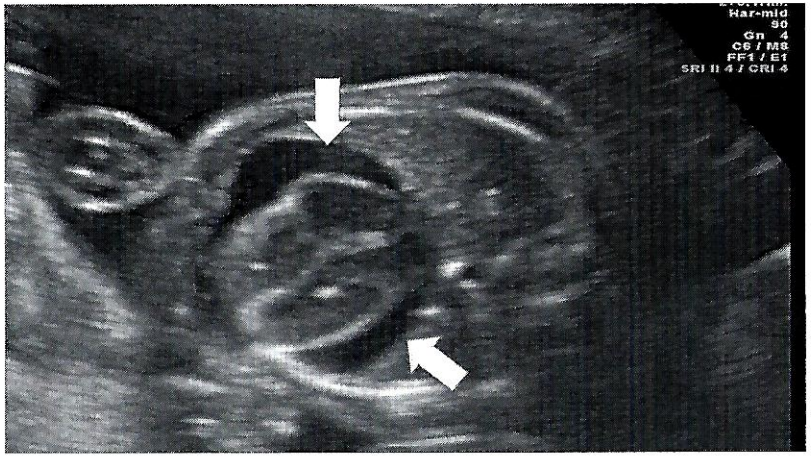


Figura 5.3. Revărsat pericardic (între *săgeți*) la fătul primitor într-un caz sever de sindrom transfuzor-transfuzat la 24 de săptămâni de gestație

zor-transfuzat în timp ce displaziile limfatice și cauzele gastro-intestinale par să fi crescut în etiologia hidropsului. Contribuțiile globale ale diferitelor etiologii din cele două serii sunt notate în Tabelul 5.1.

O revizuire sistematică recentă a abordat problema bolilor de stocaj lizozomal în cazurile de NIHF. În cele 676 de cazuri care au fost evaluate în mod specific pentru aceste condiții, incidența a fost de 5,2% din toate cazurile testate și de 17,5% din cazurile inițial considerate a fi idiopatice. Cele trei patologii incriminate cel mai frecvent au fost mucopolizaharidoza tip VII, boala Gaucher și gangliozidoza GM1.

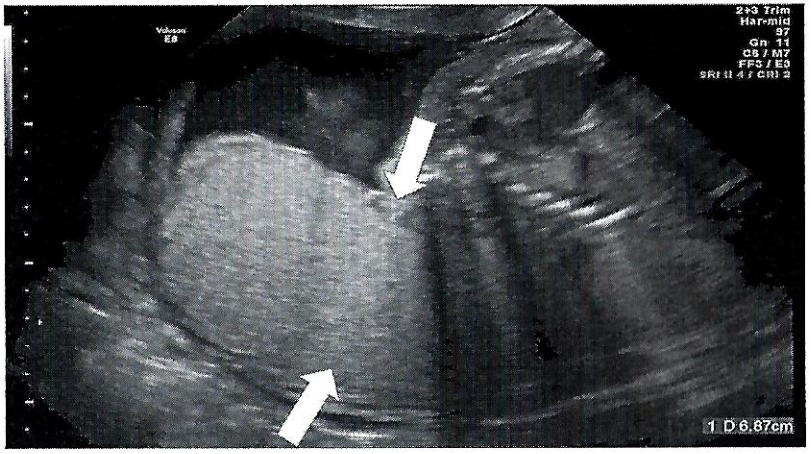


Figura 5.4. Placentomegalie (între *săgeți*) la 25 4/7 săptămâni de sarcină asociată cu hidropsul fetal nonimun la un făt cu canal atrioventricular neechilibrat și sindrom heterotaxic (situs ambiguus).

Tabelul 5.1. Etiologia hidropsului nonimun

Categorie	%	Cauze tipice
Cardiovascular	21,4	Cord stâng hipoplazic, anomalie Ebstein, defecte septale, bradiaritmie/tahiaritmie
Idiopatic	18,2	—
Cromozomial	12,5	45 X0, trisomia 21, trisomia 18
Hematologic	10,1	α-talasemie, hemoragie materno-fetală
Displazie limfatică	7,5	Displazie limfatică congenitală
Infecții	6,8	Parvovirus, CMV, adenovirus, enterovirus
Toracic	5,3	CCAM, hernie diafragmatică, sechestrare extrapulmonară, hidrotorax, chilotorax
Sindrom transfuzor-transfuzat	5,3	Făt donator/primitor (mai frecvent)
Sindroame	4,6	Sindromul Noonan
Diverse	3,7	—
Malformații ale tractului urinar	2,0	Obstrucție uretrală, sindrom prune belly
Erori înnăscute ale metabolismului	1,1	Boala de stocaj lizozomal
Tumori extratoracice	0,7	Tumori vasculare, teratoame, leucemie, tumori hepatice, neuroblastom
Gastrointestinal	0,7	Peritonită meconială, obstrucție GI

CMV, citomegalovirus; CCAM, malformație adenomatoasă chistică congenitală; GI, gastro-intestinal.
Sursa: Modificat după Bellini C, Domarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet* 2015;167A:1082–1088.

IV. FIZIOPATOLOGIE. Deoarece etiologia NIHF este atât de diversă, puține studii au abordat fiziopatologia acestei afecțiuni. Drenajul limfatic al lichidul interstițial în spațiul vascular este fie inadecvat, fie compromis. Anatomic, obstrucția este prezentă în cazurile de sindrom Turner sau displazie limfatică, în timp ce o obstrucție funcțională poate apărea datorită presiunii ridicate din atriul drept, observate în cazurile de anemie fetală severă (parvovirus) sau

tahiaritmie. Anumite malformații cardiace (anomalia Ebstein) sau tumori intratoracice (malformații adenomatoase chistice) sunt asociate cu creșterea presiunii venoase și creșterea producției de fluid interstițial. Pe de altă parte, vasculita datorată infecțiilor (citomegalovirus) poate avea ca rezultat pierderea proteinelor intravasculare și producerea în exces a lichidului interstițial.

S-a constatat pe o serie de 20 de fetuși cu NIHF că presiunea venoasă ombilicală a avut valori mari în 65% din cazuri la momentul cordocentezei. Corectarea unor leziuni a condus la normalizarea presiunii venoase, fiind însoțită ulterior de rezoluția hidropsului. Acești autori au concluzionat că o presiune venoasă ombilicală crescută a semnalat un debit cardiac inadecvat drept cauză a NIHF. Normalizarea presiunii venoase după corectarea anomaliei fetale a dus în mod invariabil la creșterea supraviețuirii perinatale.

V. EVALUARE (Tabelul 5.2). Diagnosticul inițial al NIHF este adesea stabilit în timpul unei examinări ecografice de rutină (Fig. 5.5). În alte momente, mama se plânge de o scădere a mișcării fetale sau de o creștere rapidă în greutate sau abdominală – semne ale unui polihidramnios semnificativ. Trebuie efectuată o examinare ecografică cuprinzătoare. Accentul ar trebui să se pună în special pe evaluarea structurilor cardiace și a ritmului cardiac. Dacă este necesar, trebuie efectuată o cardiotocografie fetală. Viteza vârfului sistolic în artera cerebrală medie (MCA, middle cerebral artery) măsurată ca fiind ridicată, cu o valoare de >1,5 multipli de mediană, corectată pentru vârsta gestațională se asociază cu anemie fetală în cazurile de NIHF.

Ar trebui să se documenteze un istoric atent al mamei și al reproducerii. Acesta ar trebui să includă întrebări privind expunerea la copii cu boala a cincea (boala „obrajilor pălmuiți" provocată de Parvovirusul B19). Simptomele materne ar indica o infecție însoțită de febră, artralgii și exantem pe hemicorpul superior; cu toate acestea, aproximativ o treime din infecțiile materne nu sunt însoțite de simptome. Istoric obstetrical anterior precum nașterea unui făt mort sau a unui făt cu hidrops, ar trebui să-l conducă pe investigator să caute boli de stocare lizozomală. În mod similar, se pot suspecta ca etiologie bolile autozomal recesive dacă mama este implicată într-o relație de cosangvinizare. Dacă un cuplu provine din Estul îndepărtat, trebuie investigat volumul corpuscular mediu al hematiilor materne (MCV, mean corpuscular volume) (<82 = anormal) și trebuie să conducă la o evaluare pentru α-talasemie.

Următorul pas în evaluarea diagnostică implică, de obicei, puncția venoasă maternă. Testele trebuie să includă un sceening pentru anticorpi antihematii, testul rapid pentru sifilis și un test Kleihauer-Betke sau marcarea celulelor fetale prin citometrie în flux. Serologiile materne pentru toxoplasmoză, citomegalovirus și parvovirus sunt adesea solicitate (toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirusul și herpesul, virusul simplex [panelul TORCH]). Din păcate, aceste teste pot fi, nespecific, crescute și așteptarea rezultatului poate duce la o întârziere semnificativă pentru inițierea tratamentului.

Amniocenteza este justificată pentru finalizarea investigațiilor „acute". Probele se trimit către hibridizare fluorescentă *in situ* (FISH, fluorescent in situ hybridization), microarray computerizat și testul reacției de polimerizare în lanț (PCR, polymerase chain reaction) pentru toxoplasmoză, citomegalovirus, parvovirus, adenovirus și enterovirus. Amniocitele cultivate pot fi păstrate de rezervă și trimise ulterior în laboratoare specifice pentru efectuarea panelurilor de boli de stocaj lizozomal.

Tabelul 5.2. Evaluarea hidropsului fetal

Evaluarea prenatală (făt viu)	Evaluare prenatală (deces intrauterin)
▪ Istoric matern* ▪ Grupul sanguin matern* ▪ Cardiotocografie fetală ▪ Ecografia obstetricală ▪ MCA Doppler* ▪ Analiza lichidului amniotic (PCR viral, cariotipul, FISH, CMA) ▪ MRI	▪ Necropsia ▪ ADN fetal ▪ Cultură fibroblastică ▪ Studiu scheletal ▪ Studii imunohistochimice ▪ Fotografii ▪ Țesuturi congelate
Evaluare postnatală (nou-născut viu)	**Evaluare postnatală (deces neonatal)**
▪ Examinare psihologică ▪ Ecocardiogramă* ▪ Ecografie: cap și abdomen ▪ Cromozomi ▪ Culturi virale ▪ Gaze sanguine* ▪ Leucocite* ▪ Grupa sanguină + test Coombs* ▪ Electroliți ▪ Sumar urină ▪ Analiza lichidului (ascită, efuziune pleurală) ▪ Funcție hepatică ▪ Radiografii	▪ Autopsie (+ placentă) ▪ ADN fetal ▪ Cultură fibroblastică ▪ Studiul scheletal ▪ Studii imunohistochimice ▪ Fotografii ▪ Țesuturi congelate

*Evaluări efectuate la hidropsul fetal imun.
MCA, artera cerebrală mijlocie; MRI, imagistică prin rezonanță magnetică.
Sursa: Modificat după Bellini C, Domarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet* 2015;167A:1082–1088.

VI. TRATAMENTUL PRENATAL. Un număr limitat de cazuri de NIHF pot fi tratate intrauterin; totuși, aceste cazuri se bazează pe o determinare precisă a etiologiei specifice (vezi Tabelul 5.1).

A. Infecția cu parvovirus. Parvovirusul a fost asociat cu anemia fătului și hidropsul fetal, atunci când infecția maternă are loc înainte de 20 săptămâni de gestație (vezi Capitolul 48). Într-o serie de 1019 femei gravide cu seroconversie, riscul pentru hidrops fetal a fost de 3,9%. Evaluarea Doppler a MCA poate să fie utilizată într-un mod analog pentru a confirma anemia atunci când există o viteză sistolică maximă >1,5 multiplii de mediană. Cu toate că serologia maternă (imunoglobulină M pozitivă [IgM] sau prezența

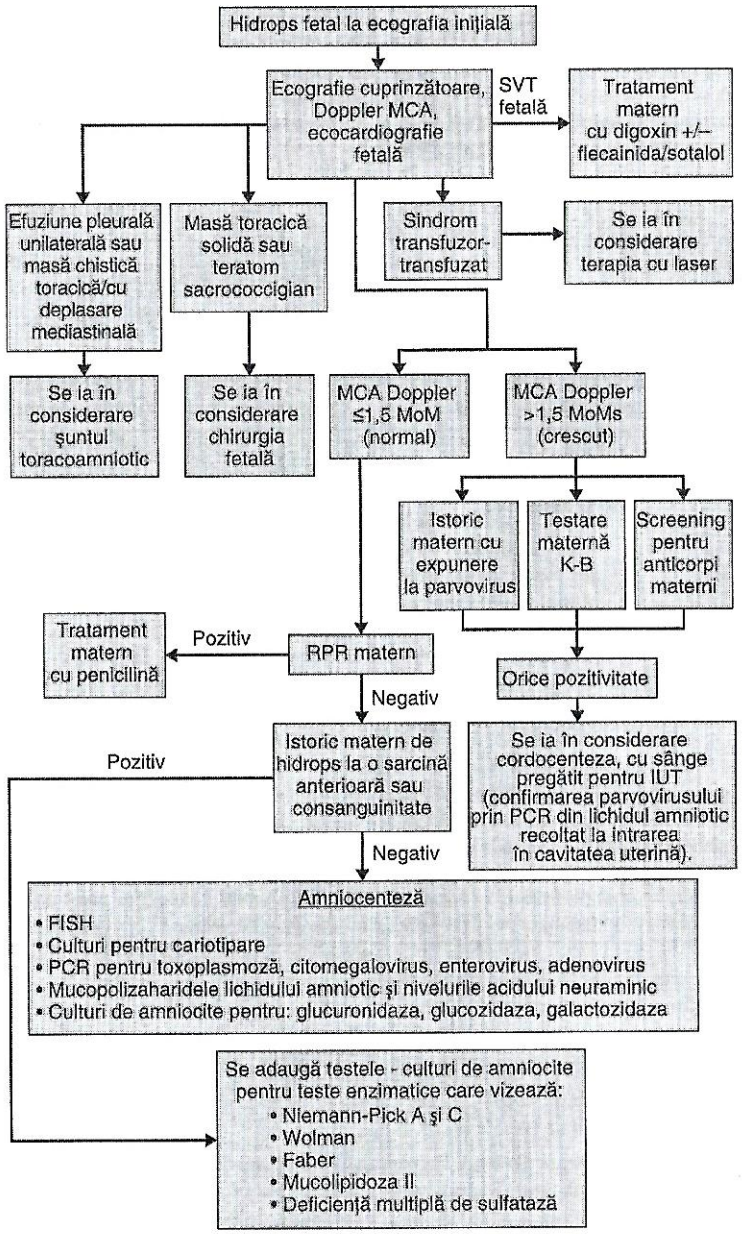


Figura 5.5. Algoritm pentru managementul și tratamentul hidropsului fetal nonimun. MCA, artera cerebrală mijlocie; SVT, tahicardie supraventriculară; MoM, multiplii ai medianei; K-B, Kleihauer-Betke; RPR, rapid plasma reagin; IUT, transfuzie intrauterină; PCR, reacția de polimerizare în lanț; FISH, hibridizare fluorescentă *in situ*.

nouă a anticorpilor IgG la o pacientă care anterior a fost seronegativă) poate fi utilizată pentru a confirma cazurile, amniocenteza pentru determinarea prin PCR a parvovirusului de obicei, este diagnostică în 24-48 de ore. Într-o serie de cazuri, transfuziile intrauterine (IUT, intrauterine transfusion) cu masă eritrocitară au fost asociate cu supraviețuirea în aproximativ 85% din cazuri, în timp ce acele cazuri cu hidrops care au fost universal observate, au avut un rezultat fatal. De asemenea, IUT au dovedit succes în cazurile de hidrops fetal, secundar hemoragiei feto-materne. În cazul în care un declin recurent în hematocritul fetal este detectat datorită sângerării feto-maternale persistente, nu trebuie continuată administrarea de transfuziile suplimentare. α-talasemia fetală cu hemoglobină Bart și NIHF a fost tratată cu IUTS seriate. Se continuă terapia cu transfuzii, chelatori și eventualul transplant de măduvă osoasă după naștere din cauza valorii anormale a hemoglobinei.

B. Alte infecții. Alte infecții bacteriene, parazitare și virale tratabile asociate cu NIHF includ sifilisul, toxoplasmoza și adenovirozele. Infecția fetală cu sifilis care are ca rezultat NIHF se poate remite dacă mama primește tratament cu penicilină; cu toate acestea, riscul complicațiilor cerebrale rămâne ridicat. NIHF asociat cu toxoplasmoză fetală s-a remis după administrarea maternă de pirimetamină, sulfadiazină și acid folinic cu prognostic neurologic bun pe termen scurt. Adenovirusul poate provoaca miocardită fetală, cu hidrops. Administrarea maternă a digoxinei a avut succes în creșterea funcției miocardice fetale și în rezoluția hidropsului.

C. Aritmii cardiace. Atât bradiaritmiile fetale cât și tahiaritmiile au fost asociate cu hidropsul fetal. Bătăile ventriculare <50 bpm datorate leziunilor cardiace structurale sau inflamațiilor secundare anticorpilor anti-Ro materni, nu sunt supuse terapiei. Administrarea de betamimetice mamei nu a reușit să crească frecvența cardiacă fetală. De asemenea au eșuat încercările stimulării fetale directe. Atât flutterul atrial fetal cât și tahicardia supraventriculară sunt asociate cu NIHF. Administrarea digoxinei, urmată de adăugarea flecainidei sau sotalolului, prezintă de obicei succes în convertirea la ritm sinusal cu rezoluție ulterioară a NIHF.

D. Leziuni pulmonare fetale. Efuziunile pleurale unilaterale (de obicei chilotorax) sau o malformație adenomatoidă chistică, predominant congenitală, (CCAM, congenital cystic adenomatoid malformation) a plămânului fetal, reprezintă leziuni care ocupă spațiu și care deplasează mediastinul în partea opusă a toracelui fetal. Prin urmare, aceste leziuni pot provoca o obstrucție a întoarcerii venoase precum și scăderea debitului cardiac și dezvoltarea ulterioară a NIHF. În ambele leziuni, plasarea șunturilor toraco-amniotice sub ghidaj ecografic a reușit să scadă mărimea leziunii ducând la o revenire a mediastinului la poziția sa mediană. Hidropsul se va rezolva, de obicei, în câteva săptămâni. În leziunile CCAM solide cu deplasare mediastinală și NIHF, administrarea steroizilor la mamă a dus la dispariția hidropsului. În cazul sechestrării bronho-pulmonare cu NIHF, terapia cu laser pentru coagularea vasului de alimentare arterială a dus la remiterea hidropsului.

E. Sindromul transfuzor-transfuzat. Geamănul primitor poate prezenta NIHF în până la 7% din cazuri în sindroamele transfuzor-transfuzat. Fotocoagularea cu laser a anastomozelor placentare conduce la rezoluția completă a NIHF cu o supraviețuire perinatală de 80%. Majoritatea cazurilor

de NIHF la geamănul donator apar după o terapie cu laser. Aceste cazuri sunt considerate a fi rezultatul unei anemii acute care poate apărea în timpul procedurii cu laser; ele sunt tranzitorii și se rezolvă spontan.

VII. COMPLICAȚII MATERNE ALE HIDROPSULUI FETAL (vezi Tabelul 5.3).

Hidropsul fetal este adesea asociat cu polihidramnios care conduce astfel la complicații materne precum sindromul de hipotensiune arterială, travaliu prematur și o ruptură prematură a membranelor. Dacă hidropsul placentar este semnificativ, a fost descrisă o complicație suplimentară care pune viața în pericol – sindromul Ballantyne (cunoscut și ca sindromul „în oglindă", triplu edem și pseudotoxemia). Prima dată a fost descrisă asocierea hidropsului secundar aloimunizării Rh materne în 1892, iar ulterior au apărut numeroase descrieri de cazuri NIHF în literatură datorate unei varietăți mari de etiologii. Într-o recenzie recentă, din 56 de cazuri publicate între 1956 și 2009, Braun și colaboratorii au observat clinic și prin investigații de laborator stări similare cu preeclampsia (vezi Tabelul 5.3). Cu toate acestea, spre deosebire de preeclampsie unde hemoconcentrația de regulă este secundară unei scăderi a volumului intravascular, sindromul „în oglindă" pare a fi asociat în mod obișnuit cu un volum intravascular crescut. Hematocritul matern și albumina sunt scăzute, cu o scădere minimă sau fără pierdere de proteine urinare. Deși fiziopatologia este necunoscută, se consideră că hiperplacentoza este cauza centrală. Dispariția simptomelor materne s-a asociat cu rezoluția hidropsurilor fetale după tratamentul in utero. Au fost raportate complicații materne grave (cu edem pulmonar în 25% din cazuri); de asemenea a fost raportată progresia către eclampsie. În aceste situații, ar trebui grăbită nașterea.

Tabelul 5.3. Simptome materne în Sindromul Ballantyne

Simptome	Frecvența%
Edem/creștere în greutate	89,3
Hipertensiune	60,7
Anemie	46,4
Proteinurie	42,9
Creșterea acidului uric/creatininei	25,0
Creșterea enzimelor hepatice	19,6
Oliguria	16,1
Cefalee/tulburări de vedere	14,3

Sursa: Modificat după Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:191–203.

VIII. CONSIDERAȚII PRIVIND NAȘTEREA.

Trebuie depuse toate eforturile pentru a determina etiologia NIHF deoarece, în multe cazuri, aceasta va determina șansa de supraviețuire perinatală. De asemenea, trebuie luat în considerare și statusul matern deoarece semnele timpurii ale sindromului „în oglindă" justifică examinarea pentru naștere, cu excepția cazului în care se poate identifica o etiologie pentru NIHF care poate fi tratată in utero. Trisomia 18 sau anomalia severă Ebstein trebuie comunicate și trebuie realizate consultări cu echipa de îngrijiri paliative deoarece supraviețuirea prelungită după naștere este puțin probabilă. În cazurile de NIHF idiopatică, rata mortalității perinatale este de aproape 50%. Colaborarea între medicina materno-fetală (MFM, maternal-fetal medicine) și neonatologie este esențială.

IX. GESTIONAREA NEONATALĂ A HIDROPSURILOR FETALE

A. Consultația înainte de naștere. Consultația prenatală în ambulatoriu de către neonatolog, servicii de supraspecialitate pediatrică și echipa de îngrijire paliativă perinatală ar trebui să fie luată în considerare într-un centru de îngrijire terțiară cu serviciu de naștere MFM. Consultația prenatală include expunerea îngrijirii după naștere, cu sau fără travaliu prematur, prezentarea unității de terapie intensivă neonatală și oportunitatea de a adresa întrebări specifice (resuscitare, durata spitalizării, prognostic și un posibil plan de naștere). Discuțiile din timpul consultației pot fi înregistrate pentru mamă, pentru comunicarea între servicii și în cazul unei nașteri de urgență la o dată ulterioară. Instituțiile care nu pot oferi nivelul necesar de îngrijire neonatală în maternitate, dacă este posibil, ar trebui să ia în considerare un transfer prenatal matern către un centru terțiar de îngrijire.

B. Managementul în sala de naștere. Atunci când este posibil mobilizați echipa de resuscitare cu mult înainte de naștere. Planurile de resuscitare trebuie să țină cont de localizarea, severitatea colecțiilor de lichide extravasculare, evaluarea acestora și necesitatea drenajului imediat ca parte a resuscitării inițiale. Colecțiile de lichide pleurale în cantitate mare sau ascita pot restricționa sever ventilarea plămânilor până când acestea sunt drenate corespunzător. Ar trebui să fie imediat disponibile în sala de nașteri echipamente adecvate și personal medical cu abilități în procedurile de ventilație și în medicina de urgență (intubație endotraheală, toracocenteză, paracenteză, plasarea tubului prin toracotomie, plasarea unui cateter ombilical) (Tabelul 5.4). Aspectele asociate legate de sănătatea fetală pot justifica prezența unei alte supraspecialități (cardiologie pediatrică, anestezie pediatrică) pentru management (aritmie cardiacă, revărsat pericardic, căi respiratorii anormale) în timpul resuscitării.

C. Managementul după naștere. Managementul după naștere este axat pe tratarea etiologiei hidropsului (dacă este cunoscută) și măsurile de corecție a anomaliilor asociate cu hidropsul. Pacienții cu insuficiență cardiacă vor asocia frecvent insuficiență respiratorie, anemie, hipoproteinemie, acidoză metabolică, hipotensiune arterială, oligurie și hipertensiune pulmonară. Instabilitatea hemodinamică este secundară schimburilor rapide de fluide, în urma drenajului lichidelor extravasculare și prezenței hipoalbuminemiei și hipoproteinemiei.

Tabelul 5.4. Sugestii de echipament și personal pentru hidropsul fetal

Echipament	Personal
Trei kituri de toracocenteză/paracenteză (câte unul pentru fiecare parte a toracelui și unul pentru abdomen)	Șef de echipă (medic neonatolog)
Un kit de pericardocenteză (pregătit dacă se cunoaște o efuziune pericardică)	Câte un membru al echipei de resuscitare pentru fiecare procedură anticipată (minim patru)
Două kituri de toracotomie (disponibile pentru un eventual pneumotorax în timpul resuscitării)	Personalul de asistență medicală pentru administrare de medicamente și pentru înregistrare (de preferință două)
Kituri pentru cateterism ombilical (unul pentru cateter venos ombilical de urgență)	Terapeut în respirație
Ser fiziologic pentru perfuzie (se evită albumina 5%)	Luați în considerare supraspecialistul pediatric când se anticipează o stabilizare medicală sau a căilor respiratorii
Medicamente pentru resuscitare: epinefrină (utilizați doar la greutatea uscată la percentila 50 pentru vârsta gestațională)	
În cazul unei suspiciuni de anemie severă, sânge grup 0, Rh negativ compatibil cu mama	
Seringi pentru recoltat EAB	
Medicamente și foaie de observație	

D. Managementul ventilației poate fi complicat prin hipoplazia pulmonară, reacumularea fluidului pleural și/sau a ascitei și prin persistența hipertensiunii pulmonare. Poate fi necesar un tub de drenaj peritoneal sau toracic pentru evacuarea lichidului ce se reface în spațiul pleural și peritoneal. Administrarea exogenă de surfactant trebuie luată în considerare în cazul în care copilul este prematur sau există dovezi ale deficitului de surfactant.

E. Gestionarea fluidelor ar trebui să se bazeze pe o „greutate uscată" calculată a pacientului (de obicei, percentila 50 pentru vârsta gestațională). Lichidele de întreținere ar trebui să fie administrate cu un ritm de 40-60 ml/kg/zi de soluție de dextroză 10% și ajustate pentru nivelurile serice de glucoză. Evaluarea frecventă a electroliților serici, din urină, compoziția fluidului de drenaj împreună cu aportul total și pierderile de lichide sunt necesare pentru gestionarea fluidelor. Apa liberă și aportul de sare ar trebui restricționate în primele câteva zile, deoarece acești pacienți au un nivel ridicat de apă și sare extravascular. Utilizarea diureticelor trebuie să fie prudentă și impune monitorizarea frecventă a electroliților.

F. Managementul hemodinamic poate necesita utilizarea de inotropi pentru îmbunătățirea debitului cardiac. În plus față de plasarea liniilor centrale venoase și arteriale pentru monitorizare și management, trebuie obținută o ecocardiogramă pentru a evalua funcția ventriculară, umplerea cardiacă și presiunile pulmonare. Cei mai mulți nou-născuții cu hidrops sunt normovolemici, așa că trebuie avut în vedere riscul de supraîncărcare volemică, mai ales dacă există dovezi de insuficiență cardiacă.

G. Managementul hematologic include evaluarea hematocritului și a factorilor coagulării. Se poate lua în considerare transfuzia cu schimb parțial euvolemic la pacientul cu insuficiență cardiacă anemică (hematocrit <30%) pentru îmbunătățirea transportului oxigenului și creșterea hematocritului.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics, American Heart Association. 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. In: American Academy of Pediatrics, American Heart Association. *Neonatal Resuscitation Textbook*. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2011:303–320.

Barton JR, Thorpe EM Jr, Shaver DC, et al. Nonimmune hydrops fetalis associated with maternal infection with syphilis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:56–58.

Bellini C, Domarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet* 2015;167A:1082–1088.

Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:191–203.

Carlton DB. Pathophysiology of edema. In: Polin RA, Fow WW, Abman AH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011:1451–1454.

Carpenter RJ Jr, Strasburger JF, Garson A Jr, et al. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1434–1436.

Laine GA, Allen SJ, Katz J, et al. Effect of systemic venous pressure elevation on lymph flow and lung edema formation. *J Appl Physiol (1985)* 1986;61:1634–1638.

Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):141.e1–141.e8.

McAfee CAJ, Fortune DW, Beischer NA. Non-immunological hydrops fetalis. *J Obstet Gynaecol Br Commw* 1970;77:226–237.

Moïse AA, Gest AL, Weickmann PH, et al. Reduction in plasma protein does not affect body water content in fetal sheep. *Pediatr Res* 1991;29:623–626.

Skinner JR, Sharland G. Detection and management of life threatening arrhythmias in the perinatal period. *Early Hum Dev* 2008;84:161–172.

6 Traumatisme la naștere

Elisa Abdulhayoglu

PUNCTE CHEIE

- Traumatismul la naștere este definit de Raportul Național privind Statisticile Vitale ca fiind „o afectare a funcției sau structurii corpului copilului datorită efectelor adverse care au avut loc la naștere".
- Atunci când mărimea fătului, imaturitatea sau prezentația necorespunzătoare complică nașterea, compresiunile intrapartum normale, contorsionările și forțele aplicate pot determina leziuni asupra nou-născutului.
- Un nou-născut cu risc de lezare la naștere trebuie să aibă parte de o examinare amănunțită, inclusiv o evaluare neurologică detaliată.
- Rata accidentării la naștere a scăzut constant în ultimul deceniu.
- Leziunile pot apărea antenatal, intrapartum sau în timpul manevrelor de resuscitare.
- Nu toate leziunile apărute la naștere pot fi evitate.
- Factori de risc: dimensiunea fătului și/sau prezentația necorespunzătoare, prematuritatea, nașterea cu ajutorul forcepsului, factorii maternali.
- Prognosticul pe termen lung pentru cele mai multe leziuni la naștere este rezoluția fără afectare permanentă.

I. CONTEXT. Traumatismul la naștere este definit de Raportul Național privind Statisticile Vitale ca fiind „o afectare a funcției sau structurii corpului copilului datorită efectelor adverse care au avut loc la naștere". Leziunile pot apărea antenatal, intrapartum sau în timpul resuscitării și pot fi evitate sau inevitabile.

A. Incidența. Rata traumatismelor la naștere și cea de vătămare a scăzut de la 2,6 la 1.000 de nașteri vii în 2004 la 1,9 la 1.000 de născuți vii în 2012.

B. Factori de risc. Atunci când mărimea fătului, imaturitatea sau prezentația necorespunzătoare complică nașterea, compresiunile, contorsionările și forțele normale intrapartum pot duce la lezarea nou-născutului. Instrumentele obstetricale pot mări forțele mecanice, amplificând sau provocând un prejudiciu la naștere. Prezentația pelviană prezintă cel mai mare risc de rănire; totuși, nașterea prin operația de cezariană fără travaliu nu previne toate leziunile de la naștere. Următorii factori pot contribui la creșterea riscului leziunilor la naștere:

1. Primiparitate
2. Statură mică a mamei
3. Anomalii pelviene ale mamei

4. Travaliu prelungit sau neobișnuit de rapid
5. Oligohidroamnios
6. Prezentații necorespunzătoare ale fătului
7. Utilizarea forcepsului sau a vidextractorului
8. Versiunea podalică și extracția
9. Greutate mică la naștere sau prematuritate extremă
10. Macrosomie fetală sau circumferința capului mărită
11. Anomalii fetale
12. Obezitate maternală – Indicele de masă corporală >40 kg/m^2

C. Evaluare. Un nou-născut cu risc de leziuni la naștere trebuie să aibă parte de o examinare amănunțită, inclusiv o evaluare neurologică detaliată. Nou-născuții care necesită resuscitare după naștere ar trebui să fie evaluați deoarece poate fi prezentă o vătămare ocultă. O atenție deosebită ar trebui acordată simetriei structurii și funcției, nervilor cranieni, gamei mișcărilor articulațiilor individuale și integrității scalpului și a pielii.

II. TIPURI DE TRAUME LA NAȘTERE

A. Leziuni la nivelul capului și gâtului

1. **Accidente asociate cu monitorizarea fătului intrapartum.** Plasarea unui electrod pe scalpul fetal sau prezentarea unei părți pentru monitorizarea cardiacă a fătului provoacă ocazional abraziuni superficiale sau lacerații. Aceste leziuni necesită un tratament local minim, dacă este cazul. Traumele oculare sau faciale pot rezulta în urma unui electrod plasat necorespunzător. Abcesele se formează rar la locul plasării electrodului.
2. **Hemoragia extracraniană**

a. Caput succedaneum

i. **Caput succedaneum** de obicei apare la nivel subcutanat și este o colecție extraperiostală ocazional hemoragică. Are margini puțin definite și se poate extinde peste linia mediană și peste liniile de sutură. Acesta se extinde de obicei peste partea prezentă a scalpului și este, asociată cu modelarea capului pentru a facilita vindecarea.

ii. Leziunea se rezolvă, de obicei, spontan, fără sechele în primele câteva zile după naștere. Rareori provoacă pierderi semnificative de sânge sau icter. Există câteva raportări despre necroza scalpului cu cicatrici.

iii. Vacuum caput este un caput succedaneum cu margini bine demarcate de cupa de vid.

b. Cefalhematomul

i. Cefalhematomul este o colecție subperiostală de sânge care rezultă din ruperea venelor superficiale dintre craniu și periost. Leziunea este întotdeauna limitată la liniile de sutură. Poate să apară la aproximativ 2% din toate nașterile vii. Este mai frecvent observată la nașterile la care se folosesc instrumentele obstetricale.

ii. Un **cefalhematom** extins poate duce la hiperbilirubinemie semnificativă. Hemoragia este rareori suficient de gravă pentru a fi

necesară transfuzie de sânge. Infecția este, de asemenea, o complicație rară și apare de obicei în asociere cu septicemia și meningita. Fracturile craniului au fost asociate cu 5% dintre cefalohematoame. Imaginea cu rezonanță magnetică la nivel cerebral trebuie să fie obținută dacă sunt prezente simptome neurologice. Majoritatea cefalhematoamelor se rezolvă în decurs de 8 săptămâni. Ocazional, ele se calcifică și persistă timp de mai multe luni sau ani.

iii. Managementul se limitează la observare în majoritatea cazurilor. Incizia și aspirația unui cefalohematom pot produce infecție și sunt contraindicate. Anemia sau hiperbilirubinemia trebuie tratate după cum este necesar.

c. Hematomul subgaleal

i. Hematomul subgaleal reprezintă hemoragia aflată sub aponevroza scalpului. Este mai des observată după nașterile efectuate cu ajutorul vidului sau forcepsului.

ii. Deoarece spațiul subgaleal sau subaponevrotic se extinde de la creasta orbitală până la ceafă și lateral la urechi, hemoragia se poate extinde la nivelul întregii calvarii.

iii. Prezentarea inițială include de obicei paloare, tonus slab și apariția umfăturii fluctuante la nivelul scalpului. Hematomul poate să crească lent sau rapid și să ducă la șoc. Cu o amploare progresivă, urechile pot fi deplasate anterior și pot apărea umflături periorbitale. Se poate dezvolta echimoza scalpului. Sângele este resorbit încet, iar umflătura se rezolvă treptat. Morbiditatea poate fi semnificativă la sugarii cu hemoragie severă care necesită terapie intensivă pentru această leziune. Rata mortalității poate varia de la 12% la 14%. Moartea este atribuită pierderii semnificative a volumului, rezultând șoc hipovolemic și coagulopatie.

iv. Nu există o terapie specifică. Copilul trebuie supravegheat îndeaproape pentru semne de hipovolemie, iar volumul sanguin trebuie menținut după cum este necesar prin transfuzii. Trebuie asigurată fototerapie pentru hiperbilirubinemie. Trebuie avută în vedere o investigație pentru tulburările de coagulare. Drenajul chirurgical trebuie luată în considerare numai pentru deteriorarea clinică persistentă. Un hematom subgaleal asociat cu abraziunea pielii se poate infecta; acesta trebuie tratat cu antibiotice și poate necesita drenaj.

3. Hemoragie intracraniană (vezi Capitolul 54)

4. Fracturi ale craniului

a. Fracturile craniului pot să fie liniare, de obicei implicând osul parietal sau deprimate, care implică oasele parietale sau frontale. Acestea din urmă sunt adesea asociate cu utilizarea forcepsului. Fracturile oaselor occipitale sunt cel mai adesea asociate cu nașterile din prezentație craniană.

b. Majoritatea nou-născuților cu fracturi craniene lineare sau deprimate sunt asimptomatici, cu excepția cazului în care există o hemoragie intracraniană asociată (ex. hemoragie subdurală sau subarahnoidiană). Osteodiastazia occipitală este o separare a porțiunilor bazale și scuamoase a osului occipital care duce adesea la contuzii cerebrale și hemoragii semnificative. Este posibil să fie o complicație letală în nașterile din

prezentație pelviană. O fractură liniară care este asociată cu o afectare durală poate duce la hernierea meningelor și a creierului, cu dezvoltarea unui chist leptomeningeal.

c. Fracturile liniare necomplicate nu necesită, de obicei, niciun tratament. Diagnosticul se face printr-o radiografie a craniului. IRM-ul cerebral trebuie obținut dacă se suspectează leziuni intracraniene sau dacă se dezvoltă simptome neurologice. Fracturile craniene deprimate necesită o evaluare neurochirurgicală. Unele pot fi ridicate folosind tehnici închise. Fracturile cominutive sau fracturile craniene mari, asociate cu manifestări neurologice necesită o evaluare neurochirurgicală imediată. Dacă se observă pierderea lichidului cefalorahidian prin narine sau urechi, trebuie inițiat tratamentul cu antibiotice și trebuie obținut consultul neurochirurgical. Urmărirea imaginilor trebuie efectuată la 8-12 săptămâni pentru evaluarea unei posibile formări a chisturilor leptomeningeale.

5. Fracturile faciale sau mandibulare

a. Fracturile faciale pot fi cauzate de numeroase forțe, incluzând trecerea naturală prin canalul de naștere, utilizarea forcepsului sau nașterea în prezentație craniană.

b. Fracturile mandibulei, maxilarului și oaselor lacrimale justifică o atenție imediată. Ele se pot prezenta ca o asimetrie facială cu echimoze, edem și crepitații sau detresă respiratorie și cu o alimentație insuficientă. Fracturile netratate pot duce la deformări faciale cu consecutive malocluzii și dificultăți în masticație. Tratamentul trebuie început imediat, deoarece fracturile maxilare și fracturile oaselor lacrimale încep să se vindece în decurs de 7-10 zile, iar fracturile mandibulare încep să se repare de la 10 până la 14 zile. Fracturile tratate de obicei se vindecă fără complicații.

c. Permeabilitarea aeriană ar trebui monitorizată îndeaproape. Este necesar să se consulte un chirurg plastician sau otorinolaringolog și să se obțină investigații radiografice corespunzătoare. Scanarea prin CT sau IRM cerebral pot fi necesare pentru a evalua perturbarea plăcii retro-orbitale sau cribriforme. Antibioticele trebuie administrate pentru fracturile care implică sinusurile sau urechea medie.

6. Leziuni nazale

a. Fractura nazală și dislocarea pot să apară în timpul procesului de naștere. Cea mai frecventă leziune nazală este dislocarea cartilajului nazal, care poate rezulta din presiunea aplicată de simfiza pubiană maternală sau promontoriu sacral. Prevalența dislocării raportate este <1%.

b. Sugarii cu traumatisme nazale semnificative pot dezvolta detresă respiratorie. Similar fracturilor faciale, fracturile nazale încep să se vindece în 7-10 zile și trebuie tratate cu promptitudine. Vindecarea rapidă apare, de obicei, după ce tratamentul este inițiat. Dacă tratamentul este întârziat, deformările sunt frecvente.

c. Un nas diform poate apărea dislocat. Pentru a diferenția dislocarea de o deformare temporară, comprimați vârful nasului. În dislocarea septală, narinele se prăbușesc, iar septul deviat este mai evident. În cazul nasului deformat, nu are loc deviația nazală. Edemul nazal de la aspirația repetată poate imita obstrucția parțială. Permeabilitatea poate fi evaluată cu ajutorul unei fâșii de bumbac sub narine. Managementul implică protecția căilor respiratorii și consultul la otorinolaringolog.

d. Dacă dislocările oaselor nazale sunt lăsate netratate, există un risc crescut de deformare septală pe termen lung.

7. **Leziuni oculare**

a. Hemoragiile retiniene și subconjunctivale sunt frecvent observate după nașterea pe cale vaginală. Ele rezultă din creșterea congestiei venoase și a presiunii din timpul nașterii. Forcepsurile prost poziționate pot provoca leziuni oculare și periorbitale incluzând hipema, hemoragie vitroasă, lacerații, fractură orbitală, leziune a ductului sau a glandei lacrimale și întreruperea membranei Descemet (care poate duce la astigmatism și ambliopie). Traumele oculare semnificative apar în <0,5% din totalul nașterilor.

b. Hemoragiile retiniene se rezolvă de obicei în decurs de 1-5 zile. Hemoragiile subconjunctivale se resorb în interval de 1-2 săptămâni. Nu apar de obicei complicații pe termen lung. Pentru alte leziuni oculare, diagnosticul prompt și tratamentul sunt necesare pentru a asigura un rezultat bun pe termen lung.

c. Managementul. Trebuie obținută o consultație oftalmologică promptă.

8. **Leziunile urechii**

a. Urechile sunt predispuse la leziuni, în special prin aplicarea forcepsului. Leziuni mai semnificative apar în malpozițiile fetale. Se pot dezvolta abraziuni, hematoame și lacerații.

b. În general, abraziunea se vindecă bine cu îngrijirea locală. Hematoamele pavilionului urechii pot duce la dezvoltarea unei urechi de „conopidă". Lacerațiile pot duce la pericondrită. Leziunea osului temporal poate duce la complicații ale urechii medii și interne, cum ar fi hemotimpanul și dezarticulare osiculară.

c. Hematoamele pavilionului ar trebui să fie drenate pentru a preveni formarea cheagurilor și dezvoltarea urechii de conopidă. Dacă sunt implicate cartilajul și osul temporal, trebuie consultat un otolaringolog. Tratamentul cu antibiotice poate fi necesar.

9. **Leziuni ale sternocleidomastoidului (SCM)**

a. Leziunea SCM este menționată și sub numele de torticolis congenital sau muscular. Etiologia este necunoscută. Cea mai probabilă cauză este un sindrom de compartiment al mușchiului, rezultat din poziționarea intrauterină. Torticolisul poate apărea, de asemenea, în timpul nașterii, deoarece mușchiul este în hiperextensie și rupt, cu dezvoltarea unui hematom, fibroza ulterioară și scurtarea lui.

b. Torticolisul se poate prezenta la naștere cu o masă palpabilă de 1-2 cm în regiunea SCM și înclinarea capului în partea laterală a leziunii. Mai des, se remarcă la vârsta de 1-4 săptămâni. Asimetria facială poate fi prezentă asociată cu hemihipoplazie pe partea leziunii. Tratamentul prompt poate reduce sau corecta torticolisul.

c. Alte condiții pot imita torticolisul congenital și ar trebui să fie excluse. Acestea includ anomalii vertebrale cervicale, hemangiom, limfangiomul și teratomul.

d. Tratamentul inițial este conservator. Întinderea mușchiului implicat trebuie să fie facută prompt și să fie efectuată de mai multe ori pe zi. Recuperarea survine de obicei în 3-4 luni în aproximativ 80% din cazuri. Chirurgia este necesară dacă torticolisul persistă după 6 luni de terapie fizică.

e. La aproximativ 10% dintre pacienții cu torticolis congenital, dispalzia congenitală de șold poate fi prezentă. O examinare atentă a șoldului este justificată cu o evaluare suplimentară așa cum este indicat.

10. **Leziuni ale faringelui**

a. Leziunile faringiene minore submucoase pot să apară la aspirația bulbilor postpartum. Leziuni mai grave, cum ar fi perforarea mediastinală sau a cavității pleurale, poate rezulta din palsarea sondelor nasogastrice sau endotraheale. Copii afectați pot avea secreții abundente și dificultăți de înghițire și poate fi dificil să avansezi cu un tub nasogastric.

b. Leziunile ușoare submucoase se vindecă de obicei fără complicații. Trauma mai extinsă necesită diagnostic și tratament prompt pentru rezolvarea completă.

c. Diagnosticul unei fisuri retrofaringiene se face radiografic folosind materiale de contrast solubile în apă. Sugarii sunt tratați cu antibiotice cu spectru larg, iar alimentația pe cale orală este de obicei oprită timp de 2 săptămâni. Examinarea cu soluție de contrast poate fi repetată pentru a confirma vindecarea înainte ca hrănirea să fie reluată. Sugarii cu efuziuni pleurale pot necesita amplasarea tuburilor în torace. Consultarea chirurgicală se obține dacă pierderea persistă sau perforația este mare.

B. Leziuni ale nervilor cranieni, ale măduvei spinării și ale nervilor periferici

1. **Leziuni ale nervilor cranieni**

a. Leziuni ale nervului facial (nervul cranian VII)

i. Leziunea nervului facial este cel mai frecvent nerv periferic lezat la nou-născuți, care apare în proporție de până la 1% din nașterile vii. Incidența exactă este necunoscută, deoarece multe cazuri sunt subtile și se rezolvă ușor. Etiologia include compresia nervului facial prin forțe (în special a forcepsului), presiunea asupra nervului, secundar situării feței fătului care se află la nivelul promontoriului sacral matern sau, rareori, din presiunea unei mase uterine (ex. fibrom).

ii. Lezarea nervului facial apare ca faciesuri plânse asimetrice.

a) Lezarea nervului facial central apare mai rar decât leziunile nervoase periferice. Paralizia este limitată la jumătatea inferioară a două treimi din partea contralaterală, care este netedă fără prezența pliurilor nazolabiale. Colțul gurii este deformat. Mișcarea frunții și pleoapei nu este afectată.

b) Leziunile periferice implică întreaga parte a feței și sunt concordante cu o lezare mai mică a neuronilor motorii. Șanțul nazolabial este aplatizat iar gura este defromată pe partea afectată. Copilul nu este în stare să ridice fruntea și să închidă complet ochiul. Limba nu este implicată.

c) Lezarea ramificației nervului periferic are ca rezultat o paralizie limitată la un singur grup de mușchi faciali: fruntea, pleoapa, sau gura.

iii. Diagnosticul diferențial include sindromul Möbius (agenezie nucleară), hemoragia intracraniană, hipoplazia congenitală a mușchiului orbicular al gurii și absența congenitală a mușchilor faciali sau a ramurilor nervoase.

iv. Prognosticul leziunii nervoase faciale dobândite este excelent, iar revenirea completă se realizează de obicei în 3 săptămâni. Managementul inițial este îndreptat spre prevenirea leziunilor corneene prin folosirea lacrimilor artificiale și protejarea ochiului deschis. Electromiografia poate fi utilă pentru a preciza recuperarea sau potențialele efecte reziduale. Recuperarea completă este foarte probabilă.

b. Lezarea nervului laringeu recurent

i. Paralizia unilaterală a abductorului poate fi determinată de leziuni la nivelul nervului laringeu recurent, în urma tracțiunii excesive a capului fetal în timpul nașterii din prezentație pelviană sau a tracțiunii laterale a capului cu forcepsul. Nervul laringeu recurent este implicat mai des, datorită traiectului său mai lung. Lezarea bilaterală a nervului laringeu recurent poate fi cauzată de traumă, dar se datorează de obicei hipoxemiei sau hemoragiei trunchiului cerebral.

ii. Un nou-născut cu paralizie unilaterală a abductorului este deseori asimptomatic în repaus, dar are răgușeală și stridor inspirator, cu plâns. O leziune unilaterală este uneori asociată cu lezarea nervul hipoglos și se manifestă prin hrănire cu dificultate și secreții abundente. Paralizia bilaterală se manifestă de obicei, cu stridor, detresă respiratorie severă și cianoză.

iii. Diagnosticul diferențial al simptomelor similare din leziunile unilaterale include și malformațiile congenitale ale laringelui. În special în paralizia bilaterală, malformațiile intrinseci ale sistemului nervos central (SNC) trebuie să fie excluse, incluzând malformația Chiari și hidrocefalia. Dacă nu există istoric de traumă la naștere trebuie luate în considerare anomaliile cardiace și masele mediastinale.

iv. Diagnosticul poate fi realizat folosind laringoscopie cu fibră optică sau directă. O înghițitură de bariu modificată și patologia din discurs poate fi utilă pentru a optimiza alimentația. O lezare unilaterală se rezolvă, de obicei, în jurul vârstei de 6 săptămâni fără intervenție și tratament. Paralizia bilaterală are un prognostic variabil; poate fi necesară traheostomia.

2. Leziuni ale măduvei spinării

a. Nașterea pe cale vaginală a unui copil cu un cap sau gât în hiperextensie din prezentație pelviană și distocia severă a umărului sunt factori de risc pentru leziunea măduvei spinării. Cu toate acestea, rănile semnificative ale măduvei spinării sunt rare, cu o rată de prevalență de <0,2 la 10.000 de născuți vii. Leziunile includ hematoame epidurale spinoase, leziuni ale arterei vertebrale, hematomielie cervicală traumatică, ocluzia arterei spinale și secționarea cordonului.

b. Leziunea măduvei spinării se prezintă în patru moduri:

i. Unii sugari cu leziuni cervicale grave sau ale trunchiul cerebral prezentați ca fiind morți sau în stare proastă la naștere, cu detresă respiratorie, șoc și hipotermie. Moartea are loc în general la câteva ore de la naștere.

ii. Sugarii cu o leziune superioară sau mediană prezentă la nivelul centrului respirator. Au paralizie de extremități inferioare, absența reflexelor tendoanelor și senzație în jumătatea inferioară a corpului, retenție urinară și constipație. Poate fi prezentă vătămarea plexului brahial bilateral.

iii. Leziuni la nivelul celei de-a șaptea vertebre cervicale sau inferioare pot fi reversibile. Cu toate acestea, pot apărea complicații neurologice permanente, inclusiv atrofie musculară, contracții, deformări osoase și micțiune constantă.

iv. Leziunea parțială a măduvei spinării sau ocluziile arterelor spinale pot avea ca rezultat semne neurologice subtile și spasticitate.

c. Diagnosticul diferențial include amiotonia congenitală, mielodisplasia asociată cu spina bifida oculta, tumorile maduvei spinării și hipotonia cerebrală.

d. Prognosticul depinde de gravitatea și localizarea leziunii. Dacă este suspectată o leziune a coloanei vertebrale la naștere, eforturile trebuie să se concentreze asupra resuscitării și prevenirii altor vătămări. Trebuie să fie imobilizat capul, gâtul și coloana vertebrală. De asemenea, trebuie efectuate consultații neurologice și neurochirurgicale. Sunt necesare examinări atente și repetate pentru a ajuta la anticiparea pe termen lung. Radiografiile coloanei vertebrale, scanarea CT și IRM pot fi de ajutor.

3. Leziuni ale rădăcinilor nervilor cervicali

a. Lezarea nervului frenic (C3, C4 sau C5)

i. Lezarea nervului frenic poate duce la paralizia diafragmei ipsilaterale și poate rezulta dintr-o leziune de întindere datorată hiperextensiei laterale a gâtului la naștere. Factorii de risc includ prezentația pelviană și nașterile dificile cu forcepsul. Leziunile de la nivelul nervului se crede că apar în cazul în care traversează plexul brahial. Prin urmare, aproximativ 75% dintre pacienți au, de asemenea, leziuni ale plexului brahial. Ocazional, inserția tubului în torace sau intervenția chirurgicală afectează acest nerv.

ii. Deseori sunt observate detresa respiratorie și cianoza. Unii sugari prezintă tahipnee persistentă și murmurul vezicular diminuat la bazele plămânilor. Este posibil să existe o diminuare a mișcărilor în hemitoracele afectat. Radiografia toracică poate arăta o ascensionare a diafragmului afectat, deși acest lucru poate să nu fie evident dacă copilul este tratat prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) sau ventilație mecanică. Dacă copilul respiră spontan și nu pe CPAP, se poate dezolta atelectazia. Diagnosticul este confirmat prin ultrasonografie sau fluoroscopie care arată mișcarea paradoxală (ascendentă) a diafragmei cu inspirație.

iii. Diagnosticul diferențial include cauza cardiacă, pulmonară și altele cauze neurologice ale detresei respiratorii. Acestea pot fi evaluate, de obicei, printr-o examinare atentă și printr-o imagistică corespunzătoare. Absența congenitală a nervului este rară.

iv. Tratamentul inițial este de susținere. CPAP sau ventilația mecanică pot fi necesare, cu atenția la căile respiratorii, pentru a evita atelectazia și pneumonia. Majoritatea sugarilor se recuperează în 1-3 luni fără sechele permanente. Plicatura diafragmatică este luată în considerare în cazurile refractare. Stimularea nervului frenic este posibilă în paralizia bilaterală.

b. Lezarea plexului brahial

i. Incidența leziunii plexului brahial este de 1,5 la 1.000 de nașteri vii în Statele Unite. Cauza este tracțiunea excesivă a capului, gâtului și brațului în timpul nașterii. Factorii de risc includ macrosomia,

distocia de umeri, prezentațiile distocice și instrumentele folosite la naștere. Leziunile implică de obicei rădăcina nervilor, în special la nivelul unirii trunchiurilor nervoase ale plexului.

ii. Paralizia Duchenne-Erb implică trunchiurile superioare (C5, C6 și ocazional C7) și este cel mai frecvent tip de leziune a plexului brahial, reprezentând aproximativ 90% din cazuri. Paralizia totală a plexului brahial are loc în unele cazuri și implică toate rădăcinile de la C5 la T1. Paralizia Klumpke implică C7/C8-T1 și este cea mai puțin frecventă.

a) Paralizia Duchenne-Erb. Brațul este, de obicei, în adducție și rotație internă a umărului. Există extensie și pronație a cotului și flectarea încheieturii și a degetelor în poziția caracteristică a „chelnerului care cere bacșiș". Mușchiul deltoid, infraspinal, biceps, supinator, brahioradial și extensorii încheieturii și degetelor pot fi slabiți sau paralizați. Moro, reflexul bicipial și reflexele radiale sunt absente pe partea afectată. Reflexul de prindere este intact. Senzația este afectată în mod variabil. Paralizia diafragmelor apare în 5% din cazuri.

b) **Lezarea totală a plexului brahial.** Se regăsește în aproximativ 10% din toate cazurile. Întregul braț este flasc. Toate reflexele, inclusiv de prindere și senzație, sunt absente. Dacă fibrele simpatice sunt lezate la nivelul lui T1, sindromul Horner poate fi prezent.

c) **Paralizia Klumpke.** Cea mai rară dintre paralizii, reprezentând <1% din leziunile plexului brachial. Paralizia brațului inferior afectează mușchii intrinseci ai mâinii și flexorii lungi ai încheieturii și degetelor. Reflexul de prindere este absent. Cu toate acestea, reflexul bicipital și radial se păstrează. Există o afectare senzorială pe partea ulnară a antebrațului și a mâinii. Deoarece prima rădăcină toracică este de obicei lezată, fibrele sale simpatice sunt deteriorate, ceea ce duce la un sindrom Horner ipsilateral.

iii. **Diagnosticul diferențial** include o leziune cerebrală, care de obicei are alte simptome asociate ale SNC. Lezarea claviculei, a humerusului superior și a coloanei cervicale inferioare poate imita o leziune a plexului brahial.

iv. Radiografiile umărului și brațului superior trebuie efectuate pentru a exclude afectarea osoasă. Toracele trebuie examinat pentru a detecta paralizia diafragmei. Tratamentul inițial este conservator. Terapia fizică și gama pasivă de exerciții de mișcare împiedică contracturile. Acestea ar trebui să înceapă la 7-10 zile când nevrita nu mai este prezentă. Atelarea în poziția „Statuiei Libertății" ar trebui evitată, deoarece se pot dezvolta contracții în centura scapulară. Atelarea încheieturilor și a degetelor poate fi de ajutor.

v. Prognosticul pentru recuperarea completă variază în funcție de amploarea vătămării. În cazul în care rădăcinile nervoase sunt intacte și nu sunt avulsionate, prognosticul pentru recuperarea completă este excelent (90%). O îmbunătățire clinică notabilă în primele 2 săptămâni după naștere indică faptul că funcția normală sau aproape normală va reveni. Majoritatea copiilor se recuperează complet până la vârsta de 3 luni. La cei cu recuperare lentă, electromiografia și examinarea conducerii nervoase pot distinge o avulsiune dată de o leziune de întindere. Chirurgia a fost cel mai frecvent recomandată atunci când există lipsa funcției bicepsului la vârsta de 3 luni.

C. Leziuni osoase

1. **Fractura claviculară** este cel mai frecvent întâlnită în timpul nașterii, care apare la 2% dintre nou-născuți. Multe fracturi claviculare nu sunt identificate decât după externarea din maternitate.

a. Aceste fracturi sunt întâlnite în prezentațiile craniene cu distocie de umăr sau prezentațiile pelviene atunci când brațele sunt extinse. Macrosomia este un factor de risc.

b. Fracturile „în lemn verde" sau o fractură incompletă poate fi asimptomatică la naștere. Primul semn clinic poate fi un calus la vârsta de 7-10 zile. Semnele unei fracturi complete includ crepitații, neregularitate osoasă palpabilă și spasm al SCM. Brațul afectat poate avea o pseudoparalizie din cauza mișcărilor care produc durere.

c. Diagnosticul diferențial include fractura humerusului sau paralizia plexului brachial.

d. O **fractură claviculară** este confirmată prin radiografie. Dacă mișcarea brațului este diminuată, coloana vertebrală, plexul brahial și humerusul trebuie evaluate. Terapia trebuie să fie îndreptată spre reducerea durerii cu analgezice. Manșeta copilului poate fi fixată pe cămașă pentru a limita mișcarea până când calusul începe să se formeze. De obicei aceste fracturi se vindecă complet.

2. **Leziuni ale osoaselor lungi**

a. **Fracturile humerale** au o prevalență de 0,05 la 1.000 de născuți vii.

i. Fracturile humerale apar în mod tipic în scoaterea dificilă a brațelor din prezentația pelviană și/sau a umerilor din prezentația craniană. Presiunea directă asupra humerusului poate duce, de asemenea, la fracturi.

ii. O fractură în „lemn verde" nu poate fi observată până când nu se formează calusul. Primul semn este în mod obișnuit pierderea mișcării spontane a brațelor, urmată de umflare și durere la mișcarea pasivă. O fractură completă cu fragmente deplasate prezintă o deformare evidentă. Radiografia confirmă diagnosticul.

iii. Diagnosticul diferențial include fractura claviculară și lezarea plexului brahial.

iv. Prognosticul este excelent, cu așteptări complete de vindecare. Durerea trebuie tratată cu analgezice.

a) Un humerus fracturat necesită, de obicei, atelare pentru 2 săptămâni. Fracturile deplasate necesită reducere și ghipsare. Pot fi întâlnite leziuni ale nervilor radiali.

b) Deplasarea epifizei apare atunci când epifiza humerală se separă la stratul cartilaginos hipertrofiat al plăcii de creștere. Deplasarea severă poate avea ca rezultat un compromis semnificativ de creștere. Diagnosticul poate fi confirmat prin ultrasonografie deoarece epifiza nu este osificată la naștere. Terapia include imobilizarea membrelor timp de 10-14 zile.

b. **Fracturile femurale** au o prevalență de 0,17 la 1.000 de nașteri vii.

i. Fracturile femurale au loc după o naștere din prezentație pelviană. Nou-născuții cu hipotonie congenitală prezintă un risc crescut.

ii. Examinarea fizică arată de obicei o deformare evidentă a coapsei. În unele cazuri, lezarea nu poate fi observată timp de câteva zile

până când apare inflamația, diminuarea mișcării sau durere la palpare. Diagnosticul este confirmat prin radiografie.

iii. Este de asteptat vindecarea completă fără scurtarea membrelor.

a) Fracturile, chiar dacă sunt unilaterale, ar trebui să fie tratate prin atelare și imobilizare folosind un ghips sau hamul Pavlik.

b) Separarea epifizei femurale poate fi interpretată greșit drept o dezvoltare de displazie a șoldului deoarece epifiza nu este osificată la naștere. Durerea și sensibilitatea la palpare sunt mai predispuse la separarea epifize decât la dislocare. Diagnosticul este confirmat prin ultrasonografie. Terapia include imobilizarea membrelor timp de 10-14 zile și analgezice pentru durere.

D. Leziuni intra-abdominale. Traumatismele intra-abdominale la naștere sunt mai puțin frecvente.

1. Leziuni hepatice

a. Ficatul este cel mai frecvent organ rănit în timpul nașterii. Macrosomia, hepatomegalia și prezentația craniană sunt factori de risc pentru hematomul hepatic și/sau ruptură. Etiologia este considerată a fi o presiune directă asupra ficatului.

b. Hematoamele subcapsulare nu sunt, în general, simptomatice la naștere. Semnele nespecifice ale pierderii de sânge, cum ar fi hrănire insuficientă, paloare, tahipnee, tahicardie și apariția icterului, se dezvoltă în primele 1-3 zile după naștere. Hematocritul seric poate sugera pierderile de sânge. Ruptura hematomului prin capsulă duce la decolorarea peretelui abdominal și la colaps circulator cu șoc.

c. Diagnosticul diferențial include trauma altor organe intra-abdominale.

d. Managementul include restabilirea volumului sângelui, corecția tulburării de coagulare și consultații chirurgicale pentru o probabilă laparotomie. Diagnosticul precoce și corecția pierderii volumului cresc supraviețuirea.

2. Leziuni ale splinei

a. Factorii de risc pentru leziunile splenice includ macrosomia, prezentația pelviană și splenomegalia (ex. sifilisul congenital, eritroblastoza fetală).

b. Semnele sunt similare cu ruptura hepatică. O masă este uneori palpabilă în cadranul superior stâng și bulele din stomac pot fi deplasate medial pe o radiografie abdominală.

c. Diagnosticul diferențial include lezarea altor organe abdominale.

d. Managementul include înlocuirea volumului și corectarea tulburărilor de coagulare. Trebuie efectuată consultația chirurgicală. Managementul de viitor cu o observare atentă este indicat dacă sângerarea s-a oprit și pacientul este stabilizat. Dacă este necesară o laparotomie, se încearcă salvarea splinei pentru a minimiza riscul de sepsis.

3. Hemoragia suprarenală

a. Dimensiunea relativ mare a glandei suprarenale la naștere poate contribui la lezare. Factorii de risc sunt prezentația pelviană și macrosomia. Nouăzeci la sută din hemoragiile suprarenale sunt unilaterale; 75% apar în partea dreaptă.

b. Rezultatele obținute în urma examenului fizic depind de gradul hemoragiei. Semnele clasice includ febra, masă la nivelul flancului, purpură și paloare. Diagnosticul se face cu ultrasonografie abdominală.

c. Diagnosticul diferențial include alte traume abdominale. În cazul în care este palpabilă o masă, ar trebui luate în considerare neuroblastomul și tumora Wilms.

d. Tratamentul include înlocuirea volumului de sânge. Insuficiența suprarenală poate necesita terapie cu steroizi. Sângerările extinse care necesită intervenție chirurgicală sunt rare.

E. Leziuni ale țesuturilor moi

1. Peteșiile și echimozele sunt frecvent observate la nou-născuți. Istoricul nașterii, localizarea leziunilor, apariția lor timpurie fără dezvoltarea unor leziuni noi și absența sângerărilor din alte locuri ajută la diferențierea peteșiilor și echimozelor secundare în urma traumatismelor la naștere de cele cauzate de o vasculită sau o tulburare de coagulare. Dacă etiologia este incertă, trebuie efectuate studii pentru a exclude coagulopatia și infecția. Majoritatea peteșiilor și echimozelor se rezolvă în decurs de o săptămână. Dacă echimoza este extinsă, se poate dezvolta icter și anemie. Tratamentul este suportiv.

2. Lacerațiile și abraziunile pot fi secundare plasării electrozilor pe scalp și prelevării probelor de sânge de la nivelul scalpului sau rănirii în timpul nașterii. Rănile profunde (ex. leziunile date de scalpel în timpul operației cezariene) pot necesita suturi. Infecția este un risc, în special în cazul leziunilor scalpului și a unui caput succedaneum subiacent sau hematom. Tratamentul include curățarea plăgii și observarea îndeaproape a acesteia.

3. Necroza grăsoasă subcutanată nu este de obicei recunoscută la naștere. Aceasta se prezintă, de obicei, în primele 2 săptămâni după naștere, ca o demarcare bruscă de formă neregulată, dură, placă subcutanată necorodată la nivelul extremităților, față, trunchi sau fese. Zona poate fi incoloră sau poate avea o culoare roșie intensă sau roșu decolorat. Se poate produce calcifierea. Nu este necesar un tratament. Leziunile se rezolvă complet, de obicei peste mai multe săptămâni până la luni.

Bibliografie

Agency for Healthcare Research and Quality. 2014 National Healthcare Quality and Disparities Report. **http://www.ahrq.gov/research/findings/nhqrdr/2014chartbooks/healthyliving/hl-mch4.html**. Accessed May 28, 2016.

Basha A, Amarin Z, Abu-Hassan F. Birth-associated long bone fractures. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;123(2):127–130.

Borschel GH, Clarke HM. Obstetrical brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(1 Suppl):144e–155e.

Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Are all brachial plexus injuries caused by shoulder dystocia? *Obstet Gynecol Surv* 2009;64(9):615–623.

Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Head trauma after instrumental births. *Clin Perinatol* 2008;35:69–83.

Goetz E. Neonatal spinal cord injury after an uncomplicated vaginal delivery. *Pediatr Neurol* 2010;42:69–71.

Moczygemba CK, Paramsothy P, Meikle S, et al. Route of delivery and neonatal birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:361.e1–361.e6.

Rosenberg AA. Traumatic birth injury. *NeoReviews* 2003;4(10):e270–e276.

Uhing MR. Management of birth injuries. *Clin Perinatol* 2005;32:19–38.

7 Nou-născutul cu risc crescut: anticipare, evaluare, management și prognostic

Vincent C. Smith

PUNCTE CHEIE

- Deoarece apariția nou-născuților cu risc înalt se asociază cu anumite condiții materne, placentare sau fetale, neonatologul trebuie să se pregătească pentru stabilizarea și gestionarea acestora.
- Pentru a pune corect în context riscul, medicii trebuie să determine corect vârsta gestațională (GA, gestational age).
- Factori de risc precum nașterea prematură sau cea depășită cronologic, copil mic pentru vârsta de gestație (SGA, small for gestational age) și copil mare pentru vârsta gestațională (LGA, large for gestational age), toate sunt constituie provocări de gestionare clinică de care neonatologul ar trebui să fie conștient.
- Placenta trebuie păstrată în toate cazurile de naștere cu risc ridicat.

I. **NOU-NĂSCUȚII CU RISC CRESCUT** sunt adesea asociați cu anumite afecțiuni materne, placentare, sau fetale; atunci când unul sau mai mulți factori de risc sunt prezenți, personalul maternității ar trebui să fie conștient și pregătit pentru posibile dificultăți. Placenta trebuie să fie păstrată în toate cazurile de naștere cu risc ridicat, inclusiv în cazurile care implică transfer din maternitate, deoarece un diagnostic greu de stabilit, cum ar fi toxoplasmoza, se poate pune pe baza studierii anatomopatologice a placentei. Următorii factori sunt asociați cu nou-născuții cu risc crescut:

A. **Caracteristicile materne și riscul asociat pentru făt sau nou-născut**

1. **Vârsta la naștere**
   a. Peste 40 de ani. Anomalii cromozomiale, macrosomie, restricție de creștere intrauterină (IUGR, intrauterine growth retardation), pierdere de sânge (dezlipire de placentă sau placentă praevia).
   b. Sub 16 ani. IUGR, nașterea prematură, abuzul/neglijarea copilului (mama însăși poate fi abuzată).

2. **Factori personali**
   a. Sărăcie. Naștere prematură, IUGR, infecții.
   b. Fumat. Creșterea mortalității perinatale, IUGR.
   c. Utilizarea de droguri/alcool. IUGR, sindromul de alcoolism fetal, sevraj al nou-născutului, moarte subită a nou-născutului, abuzul/neglijarea copilului.

   d. Dietă carențată. Variază de la IUGR ușoară până la deces fetal prin malnutriție severă.
   e. Trauma (acută, cronică). Decesul fetal, dezlipirea de placentă, naștere prematură.

3. **Condiții medicale**
   a. Diabetul zaharat. Nașterea unui făt mort, macrosomie/leziune la naștere/IUGR în stadii avansate cu insuficiență vasculară, sindrom de detresă respiratorie (RDS, respiratory distress syndrome), hipoglicemie, anomalii congenitale (vezi Capitolul 2)
   b. Boala tiroidiană. Gușă, hipotiroidism, hipertiroidism (vezi Capitolul 61).
   c. Boala renală. Nașterea unui făt mort, IUGR, naștere prematură.
   d. Infecții ale tractului urinar. Naștere prematură, sepsis.
   e. Boală cardiacă și/sau boală pulmonară. Nașterea unui făt mort, IUGR, nașterea prematură
   f. Hipertensiune arterială (legată de sarcină sau cronică). Nașterea unui făt mort, IUGR, naștere prematură, asfixie, policitemie, trombocitopenie, leucopenie.
   g. Anemie. Nașterea unui făt mort, IUGR, hidrops, naștere prematură, asfixie.
   h. Izoimunizare (antigene ale hematiilor). Nașterea unui făt mort, hidrops, anemie, icter.
   i. Trombocitopenie, inclusiv aloimunizare (antigene plachetare). Nașterea unui făt mort, sângerare, inclusiv hemoragie intracraniană (ICH, intracranial hemorrhage)

4. **Istoricul obstetrical**
   a. Istoricul matern de naștere prematură, copil cu icter, RDS, sau anomalii. Aceleași aspecte pentru sarcina actuală.
   b. Medicamentele administrate mamei (vezi Anexa A și B).
   c. Sângerări. Nașterea unui făt mort, naștere prematură, anemie.
   d. Hipertermie. Decesul fetal, anomalii fetale.
   e. Ruptură prematură a membranelor. Infecție/sepsis.
   f. Toxoplasmoza, altele, rubeola, citomegalovirus și infecții cu herpes simplex (TORCH) (vezi Capitolul 48).

B. **Caracteristicile fetale și riscul asociat pentru făt sau nou-născut**

1. **Sarcina multiplă.** IUGR, sindromul transfuzor-transfuzat, naștere prematură, asfixie, traume la naștere.
2. **IUGR.** Deces fetal, anomalii genetice, anomalii congenitale, asfixie, hipoglicemie, policitemie.
3. **LGA și/sau macrosomie.** Anomalii congenitale, traume la naștere, hipoglicemie.
4. **Poziția/prezentația anormală a fătului.** Anomalii congenitale, traume la naștere, hemoragie.
5. **Anomalii cardiace sau ale ritmului cardiac fetal.** Insuficiență cardiacă congestivă, bloc cardiac, hidrops, asfixie.
6. **Scăderea activității.** Decesul fetal, anomalii neurologice, asfixie.
7. **Polihidramnios.** Anencefalie, alte tulburări ale sistemului nervos central (CNS, central nervous system), tulburări neuromusculare, dificultăți la înghițire (ex.

atrezie esofagiană, agnaţia, orice formaţiune la nivelul cavităţii bucale), chilotorax, hernie diafragmatică, omfalocel, gastroschizis, trisomie, tumori, hidrops, izoimunizare, anemie, insuficienţă cardiacă, infecţie intrauterină, diabet matern, sau orice altă tulburare de concentrare a urinii, LGA, naştere prematură.

8. **Oligohidramnios.** Decesul fetal, insuficienţa placentară, IUGR, agenezie renală, hipoplazie pulmonară, deformări, suferinţa intrapartum, naştere depăşită de termen.

C. Caracteristicile travaliului, naşterii şi riscul asociat pentru făt sau nou-născut

1. **Naştere prematură.** RDS, alte probleme legate de naşterea prematură (vezi Capitolul 13).
2. **Naşterea depăşită de termen** (care are loc >2 săptămâni după termen). Naşterea unui făt mort, asfixie, aspiraţie de meconiu (vezi secţiunea IV).
3. **Febra maternă.** Infecţie/sepsis
4. **Hipotensiunea maternă.** Naşterea unui făt mort, asfixia.
5. **Travaliul rapid.** Traumatism la naştere, ICH, reţinere de lichid pulmonar fetal/tahipnee tranzitorie.
6. **Travaliul prelungit.** Naşterea unui făt mort, asfixie, traumă la naştere.
7. **Prezentaţie anormală.** Traumele din timpul naşterii, asfixia.
8. **Tetania/hipertonia uterină.** Asfixie.
9. **Lichidul amniotic impregnat meconial.** Naşterea unui făt mort, asfixia, sindromul de aspiraţie meconială, hipertensiunea pulmonară persistentă.
10. **Prolapsul de cordon ombilical.** Naşterea unui făt mort, asfixia.
11. **Operaţia cezariană.** RDS, reţinerea lichidului pulmonar fetal/tahipneea tranzitorie, hemoragie.
12. **Analgezie şi anestezie obstetricală.** Detresă respiratorie, hipotensiune.
13. **Anomalii placentare**
    a. **Placenta cu dimensiuni mici.** IUGR.
    b. **Placenta cu dimensiuni mari.** Hidrops, diabet matern, nou-născuţi cu greutate mare
    c. **Vase placentare şi/sau ombilicale rupte.** Pierderea de sânge, anemie.
    d. **Inserţie anormală a vaselor în placentă.** Pierderea de sânge, anemie.

D. Starea neonatală imediat după naştere şi riscul asociat pentru făt sau nou-născut

1. **Naşterea prematură.** RDS, alte sechele ale prematurităţii.
2. **Scor Apgar scăzut, la 5 minute.** Tranziţie prelungită (în special respiratorie).
3. **Scor Apgar scăzut, la 10 minute.** Sechele neurologice.
4. **Paloare sau şoc.** Pierderi de sânge.
5. **Mirosul fetid al lichidului amniotic sau al membranelor.** Infecţie.
6. **SGA** (vezi secţiunea V).
7. **LGA** (vezi secţiunea VI). Hipoglicemie, traumatisme la naştere, anomalii congenitale.
8. **Sindromul de postmaturitate** (vezi secţiunea IV).

II. CLASIFICAREA ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTA GESTAŢIONALĂ (GA) ŞI GREUTATEA LA NAŞTERE.

Nou-născuţii trebuie clasificaţi în funcţie de GA, dacă este posibil, şi mai puţin după greutatea la naştere deoarece acest lucru se corelează, în general, mai bine cu prognosticul. Greutatea la naştere devine semnificativă dacă nou-născutul este SGA sau LGA.

A. Clasificarea în funcţie de GA

1. Evaluarea pe baza **informaţiilor obstetricale** este inclusă în Capitolul 1. Reţineţi că estimările GA prin ecografia de prim trimestru sunt valabile până în a 7 a zi de la efectuare. Estimările ecografiilor de trimestru II şi III sunt valabile în jur de 11-14 zile de la efectuare, respectiv 21 de zile.
2. Pentru a **confirma sau a suplimenta** o măsurătoare obstetricală, examinarea Dubowitz modificată (Ballard) pentru nou născuţi (Fig. 7.1) poate fi utilă în estimarea GA. Există limite ale acestei metode, în special în cazul componentei neuromusculare la nou-născuţii bolnavi.
3. **Clasificarea nou-născuţilor în funcţie de GA**
   a. **Prematurii** se nasc <37 săptămâni de gestaţie complete (258 de zile). Subgrupele de prematuritate includ următoarele:
      i. Naşteri cu prematuritate extremă <28 de săptămâni (195 de zile).
      ii. Naşteri cu prematuritate precoce <34 de săptămâni (237 zile).
      iii. Naşteri cu prematuritate tardivă între 34 0/7 şi 36 6/7 săptămâni de gestaţie (238 până la 258 zile).
   b. Naşteri **la termen** între 37 0/7 şi 41 6/7 săptămâni de gestaţie (259 până la 293 de zile).
      i. Nou-născuţii la termen precoce sunt incluşi în subgrupuri de nou-născuţi la termen între 37 0/7 de săptămâni şi 38 6/7 săptămâni de gestaţie (259 până la 272 de zile).
   c. Naşterile **depăşite** de termen/postmature după 42 de săptămâni de gestaţie (294 de zile) sau mai mult.

B. Clasificarea greutăţii la naştere. Deşi nu există un acord universal, definiţiile acceptate sunt următoarele:

1. **Greutatea normală la naştere (NBW, normal birth weight).** De la 2.500 la 4.000 g
2. **Greutate mică la naştere (LBW, low birth weight)** <2.500 g.
   Reţineţi că, deşi majoritatea nou-născuţilor LBW sunt prematuri, unii sunt la termen, dar SGA. Nou-născuţii LBW pot fi subclasificaţi în continuare, după cum urmează:
   a. **Greutate foarte mică la naştere (VLBW, very low birth weight)** <1.500 g
   b. **Greutate extrem de mică la naştere (ELBW, extremely low birth weight)** <1.000 g

III. NAŞTEREA PREMATURĂ.

Un nou-născut prematur este cel care se naşte <37 de săptămâni de gestaţie (după cum s-a menţionat mai sus).

A. Incidenţa. Aproximativ 10% din toate naşterile din Statele Unite ale Americii sunt premature. În 2014, Centrul Naţional de Statistică a Sănătăţii a finalizat oficial tranziţia către o nouă metodă de măsurare a GA, trecând de la practica anterioară

EVALUAREA VÂRSTEI GESTAȚIONALE ÎN FUNCȚIE DE MATURITATEA FETALĂ (Noul Scor Ballard)

NUME_____ SEX_____
SPITAL_____ GREUTATEA LA NAȘTERE_____
NAȚIONALITATE_____ LUNGIME_____
DATA/ORA NAȘTERII_____ PERIMETRU CRANIAN_____
DATA/ORA EXAMINĂRII_____ MEDIC_____
VÂRSTA CAND ESTE EXAMINAT_____
SCORUL APGAR: 1 MINUT_____ 5 MINUTE_____ 10 MINUTE_____

MATURITATEA NEUROMUSCULARĂ

SEMNE DE MATURITATE NEUROMUSCULARĂ	SCORUL -1	0	1	2	3	4	5	NOTEAZĂ SCORUL AICI
POSTURA								
FLEXIA MÂINII		>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
RECULUL BRAȚELOR			180°	140°–180°	110°–140°	90°–110°	<90°	
UNGHIUL POPLITEU		180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
SEMNUL ȘARFEI								
PROBA CĂLCÂI-URECHE								
							SCORUL TOTAL PENTRU MATURITATEA NEUROMUSCULARĂ	

SCORUL
Neuromuscular_____
Fizic_____
Total_____

Scala maturității

SCOR	SĂPT.
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Vârsta gestațională (săptămâni)
După dată
După ecografie
După examinare

MATURAREA FIZICĂ

SEMNE DE MATURITATE FIZICĂ	SCORUL -1	0	1	2	3	4	5	NOTEAZĂ SCORUL AICI
PIELE	Lipicioasă, friabilă transparentă	Gelatinoasă, roșie, translucidă	Roză, netedă, vene vizibile	Descuamare superficială și/sau eritem, câteva vene vizibile	Zone cu fisuri, rare vene	Pergamentoasă, fisuri adânci, fără vene vizibile	Fisuri, piele zbârcită	
LANUGO	Absent	Puțin	Abundent	Subțire	Zone fără lanugo	Suprafețe întinse fără lanugo		
SUPRAFAȚA PLANTARĂ	Distanța călcâi-degol mare 40-50 mm: –1 <40 mm: –2	Distanța călcâi-halice >50 mm, fără creste plantare	Câteva linii roșii	Plicaturi plantare transversale doar în porțiunea anterioară	Plicaturi plantare pe 2/3 anterioare	Plicaturi la nivelul întregii plante		
AREOLA MAMARĂ	Invizibilă	Puțin vizibilă	Areola plată, punctiformă	Areola în relief, rotunjită de 1-2 mm	Areola evidentă, ridicată cu 3-4 mm	Areola completă, plină, în relief cu 5-10 mm		
OCHI/ URECHI	Pleoape fuzionate. Slab: –1 Sever: –2	Pleoape deschise, pavilion plat, rămâne îndoit	Pavilion moale, slab curbat, plan; rămâne îndoit sau are recul lent dacă este îndoit	Pavilion bine conturat, moale cu revenire după îndoire	Pavilion bine conturat, ferm, revine prompt după îndoire	Pavilion format și ferm, cartilaj gros		
ORGANE GENITALE (băieți)	Scrot neted, plat	Scrot gol, pliuri absente sau schițate	Testiculi în canalul inghinal superior, pliuri rare	Testiculi care coboară, pliuri puține	Testiculi coborâți, pliuri prezente	Testiculi care pandulează, pliuri adânci		
ORGANE GENITALE (fete)	Clitoris proeminent, labii mici pielii	Clitoris proeminent, labii mici cu dimensiuni reduse	Clitoris proeminent, labii mici hipertrofiate	Labiile mari și mici sunt egale, proeminente	Labiile mari acoperă parțial pe cele mici	Labiile mari acoperă labiile mici și clitorisul		
							SCORUL TOTAL PENTRUMATURAREA FIZICĂ	

Figura 7.1. Noul scor Ballard (Din Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417–423.)

de măsurare în funcție de data ultimei menstruații (LMP, last menstrual period) la cea mai bună estimare obstetricală (OE, obstetric estimate) a vârstei de gestație la naștere. Rata de natalitate prematură în 2014 a fost de 9,57%, în scădere ușoară de la 9,62% în 2013. Procentul de nașteri premature a scăzut cu 8% începând cu anul 2007 (de la 10,44%), primul an pentru care sunt disponibile date naționale

OE pentru această măsurătoare (și diferă de rata bazată pe LMP publicată anterior). Rata nașterilor premature (<34 săptămâni) a scăzut ușor, de la 2,79% la 2,75% pentru perioada 2013-2014; această rată a nașterilor premature a scăzut la 6% în 2007. Rata de naștere prematură tardivă (34-36 săptămâni) a fost în stabilită la 6,82% în 2014; această rată de naștere prematură tardivă a scăzut cu 9% din 2007.

B. Etiologia este necunoscută în majoritatea cazurilor. Prematuritatea și/sau nașterea LBW este asociată cu următoarele condiții:

1. **Statutul socio-economic scăzut** (SES, socioeconomic status), măsurat prin venitul familiei, nivelul educațional, zona geografică/cod poștal, clasă socială și/sau ocupație.
2. Femeile din rasa **neagră non-hispanice** sunt de peste trei ori mai susceptibile de a naște un copil cu prematuritate extremă (<28 de săptămâni de gestație) comparativ cu femeile albe non-hispanice și cu femeile hispanice. În 2014, rata pentru femeile non-hispanice negre a fost de 13,23%, deși, semnificativ mai mare decât cea a femeilor albe non-hispanice și a femeilor hispanice, este în scădere față de vârful său de 18,3% în 2007. Această disproporție în nașterile premature în funcție de rasă/etnie contribuie la apariția unei diferențe majore în mortalitatea infantilă a copiilor de culoare albă respectiv neagră. Diferențele persistă chiar și atunci când SES este luată în considerare.
3. **Femeile cu vârsta sub 16 ani sau mai mari de 35 ani** sunt mai predispuse la nașteri premature sau să aibă copii LBW; asocierea în funcție de vârstă este mult mai semnificativă la albi decât la afro-americani.
4. **Activitatea maternă** care necesită perioade lungi de stat în picioare sau perioade importante de stres fizic poate fi asociată cu IUGR și nașterea prematură.
5. **Boala maternă acută sau cronică** este asociată cu nașterea prematură, dacă debutul travaliului este spontan sau, uneori, indus.
6. **Nașterile multiple** sunt asociate frecvent cu prematuritate (57% dintre gemeni și 93% din tripleți în Statele Unite ale Americii în 2013). La astfel de nașteri, rata mai mare a mortalității neonatale se datorează în primul rând unei nașteri premature.
7. **O naștere anterioară, cu probleme** este cel mai bun predictor pentru încă o astfel de naștere în prezent. O primă naștere prematură este cel mai bun predictor pentru o a doua naștere prematură. O naștere prematură crește riscul de patru ori pentru o altă naștere prematură.
8. **Factori obstetricali** cum ar fi malformațiile uterine, traumatisme uterine, placenta previa, dezlipirea de placentă, tulburări hipertensive, col îngust înainte de termen, intervenția chirurgicală cervicală anterioară, ruptura prematură de membrane și corioamniotita contribuie, de asemenea, la nașterea prematură.
9. **Starea fetală**, evaluată prin teste de verificare a bunăstării fetale (a se vedea Capitolul 1), IUGR sau hidropsul sever pot necesita naștere prematură.
10. **Nașterea precoce inadecvată** din cauza estimării incorecte a GA este din ce în ce mai puțin frecventă prin utilizarea metodei OE.

C. Problemele asociate cu nașterea prematură sunt legate de adaptarea funcțiilor în mediul extrauterin datorită imaturității sistemelor de organe.

1. **Problemele respiratorii.** Copiii prematuri pot suferi următoarele:
   a. Depresie perinatală în sala de naşteri din cauza condiţiilor hipoxic-ischemice perinatale (vezi Capitolul 55)
   b. RDS datorită deficitului de surfactant şi a imaturităţii pulmonare (a se vedea Capitolul 33)
   c. Apneea datorată imaturităţii mecanismelor care controlează respiraţia (a se vedea Capitolul 31)
   d. Dezvoltarea probabilă a bolii pulmonare cronice (CLD, chronic lung disease) de prematuritate, numită şi displazie bronhopulmonară (vezi Capitolul 34)
2. **Neurologice.** Copiii prematuri au un risc mai mare pentru dezvoltarea problemelor neurologice, precum următoarele:
   a. Deprimarea centrului respirator în perioada perinatală (vezi Capitolul 55)
   b. ICH (vezi Capitolul 54)
   c. Leucomalacia periventriculară (vezi Capitolul 54)
3. **Cardiovasculare.** Copiii prematuri pot prezenta probleme cardiovasculare, inclusiv:
   a. Hipotensiune
      i. Hipovolemie
      ii. Disfuncţie cardiacă
      iii. Vasodilataţie indusă de sepsis
   b. Persistenţa de canal arterial este frecvent întâlnită şi poate duce la supraîncărcare pulmonară şi hipotensiune diastolică (vezi Capitolul 41).
4. **Hematologic.** Condiţiile pentru care nou-născuţii prematuri sunt expuşi unui risc mai mare includ următoarele:
   a. Anemia (vezi Capitolul 45)
   b. Hiperbilirubinemia (vezi Capitolul 26)
5. **Nutriţional.** Nou-născuţii prematuri necesită o atenţie specială pentru compoziţie, densitatea calorică, volumul şi calea de hrănire, inclusiv alimentaţia parenterală, atunci când este indicată (vezi Capitolul 21).
6. **Gastrointestinale.** Nou-născuţii prematuri prezintă un risc crescut de enterocolită ulcero-necrotică; formulele de lapte sunt un factor de risc suplimentar; laptele matern pare a fi protector (vezi Capitolul 27).
7. **Metabolice.** Problemele, în special în metabolismul glucozei şi al calciului, sunt mai frecvente la nou-născuţii prematuri (vezi Capitolele 24 şi 25).
8. **Renal.** Rinichii imaturi sunt caracterizaţi prin filtrare glomerulară scăzută, precum şi printr-o incapacitate de a menţine echilibrul hidric, al sărurilor şi încărcăturii acide. Prin urmare, managementul fluidelor şi electroliţilor necesită o atenţie deosebită (vezi Capitolele 23 şi 28).
9. **Reglarea temperaturii.** Copiii prematuri sunt în mod special susceptibili la hipotermie; hipertermia iatrogenă poate fi, de asemenea, o problemă (vezi Capitolul 15).
10. **Imunologic.** Din cauza deficitelor atât în răspunsul umoral cât şi celular, nou-născuţii prematuri sunt expuşi unui risc mai mare de infecţie decât nou-născuţii la termen.
11. **Oftalmologic.** Retinopatia de prematuritate se poate dezvolta pe retina imatură a nou-născuţilor <32 săptămâni sau cu greutatea la naştere <1.500 g (vezi Capitolul 67).

D. Managementul nou-născutului prematur (vezi Capitolul 13)

1. **Managementul postnatal imediat**
   a. Este de preferat **naşterea** într-un spital dotat corespunzător şi cu personal adecvat. Riscurile pentru copilul cu prematuritate extremă sau pentru prematurul bolnav sunt foarte mult crescute prin întârzierea iniţierii îngrijirilor de specialitate necesare.
   b. Resuscitarea şi stabilizarea necesită disponibilitatea imediată a personalului calificat şi a echipamentului. Resuscitarea nou-născutului la naştere ar trebui să fie în conformitate cu Programul de Resuscitare Neonatală (NRP, Neonatal Resuscitation Program) al Academiei Americane de Pediatrie. Anticiparea şi prevenirea sunt întotdeauna preferate faţă de reacţia la problemele deja prezente. Sunt necesare imediat postnatal furnizarea adecvată de oxigen şi menţinerea temperaturii (vezi Capitolul 4).
2. **Managementul neonatal**
   a. Reglarea termică ar trebui să fie îndreptată spre obţinerea unei temperaturi neutre; adică, temperatura mediului este suficientă pentru a menţine temperatura corpului cu un consum minim de oxigen. Pentru copilul mic prematur, acest lucru va necesita fie un încălzitor radiant deasupra capului (cu avantajele accesibilităţii la copil şi răspunsul rapid la temperatură) sau într-un incubator închis (cu avantajele diminuării pierderii insensibile de apă) (vezi Capitolul 15).
   b. Terapia cu oxigen şi ventilaţia asistată (vezi Capitolul 29)
   c. Terapia hidroelectrolitică trebuie luată in considerare atunci când pierderea insensibilă de apă este relativ ridicată, evitând în acelaşi timp hiperhidratarea şi având în vedere menţinerea normală a glicemiei şi a concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (vezi Capitolul 23).
   d. Nutriţia poate fi complicată de incapacitatea multor nou-născuţi prematuri de tolerare a alimentaţiei enterale, necesitând nutriţie parenterală. În cazul în care hrănirea enterală este tolerată, dar suptul şi înghiţirea sunt ineficiente, acesta necesită, de obicei, hrănirea prin gavaj (vezi Capitolul 21).
   e. Hiperbilirubinemia, care este inevitabilă la nou-născuţii prematuri, poate fi de obicei gestionată eficient prin monitorizarea atentă a nivelelor de bilirubină şi utilizarea precoce a fototerapiei. În cele mai severe cazuri, exsangvinotransfuzia poate fi necesară (vezi Capitolul 26).
   f. Infecţia poate precipita naşterea prematură. În cazul unui copil care prezintă semne sau simptome care ar putea fi atribuite infecţiei, acesta trebuie evaluat cu atenţie pentru sepsis (ex. examenul fizic +/− CBC, +/−hemocultura). Ar trebui să existe un prag scăzut pentru a începe administrarea de antibiotice cu spectru larg (ex ampicilină şi gentamicină) până când diagnosticul de sepsis poate fi exclus. Luaţi în considerare antibiotice antistafilococice pentru nou-născuţii VLBW, care au un cateter venos central, au fost supuşi unor proceduri multiple sau au rămas pentru perioade lungi de timp în spital şi prezintă un risc crescut de infecţie nozocomială (vezi Capitolele 48 şi 49).
   g. Persistenţa de canal arterial la nou-născuţii prematuri cu greutate la naştere >1.000 g necesită adesea doar o gestionare corectă a restricţiei de lichide (de obicei 110-130 ml/kg/zi) şi îngrijire suportivă. Acesta din urmă include un mediu termic neutru, o oxigenare adecvată pentru a nu suprasolicita funcţia ventriculul stâng (LV, left ventricle), utilizarea unor presiuni

pozitive la sfârşitul expirului (PEEP, positive end-expiratory pressure) pentru îmbunătăţirea schimbului de gaze la nou-născuţii cu afectare respiratorie şi menţinerea hematocritului la 35-40% pentru a creşte rezistenţa vasculară pulmonară şi a reduce şuntul stânga-dreapta. Poate fi necesar la nou-născuţii mai mici un inhibitor al sintezei de prostaglandine cum ar fi Indometacinul sau Ibuprofenul. La cei mai mulţi nou-născuţi simptomatici, la care terapia medicală este contraindicată sau nu reuşeşte pentru închiderea ductului, poate fi necesară o ligatură chirurgicală (vezi Capitolul 41).

h. Imunizări. Vaccinările anti-difterie, tetanos şi pertussis acelular (DiTePer), poliovirus inactivat (IPV, inactivated poliovirus vaccine), pneumococic multivalent conjugat (PCV, pneumococcal conjugate vaccine) şi *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) sunt administrate în doze întregi nou-născuţilor prematuri, în funcţie de vârsta cronologică (ex. săptămâni după naştere). Deşi majoritatea nou-născuţilor prematuri dezvoltă niveluri protectoare de anticorpi, în general au un răspuns imun scăzut la vaccinuri în comparaţie cu nou-născuţii la termen şi, prin urmare, pot să dezvolte cea mai bună protecţie dacă primesc un rapel după 12 luni. Administrarea vaccinului împotriva hepatitei B (HepB) pentru nou-născuţii prematuri stabili din punct de vedere clinic, născuţi din mame cu (HBsAg) negativ poate fi administrat pe o schemă modificată. Vaccinul

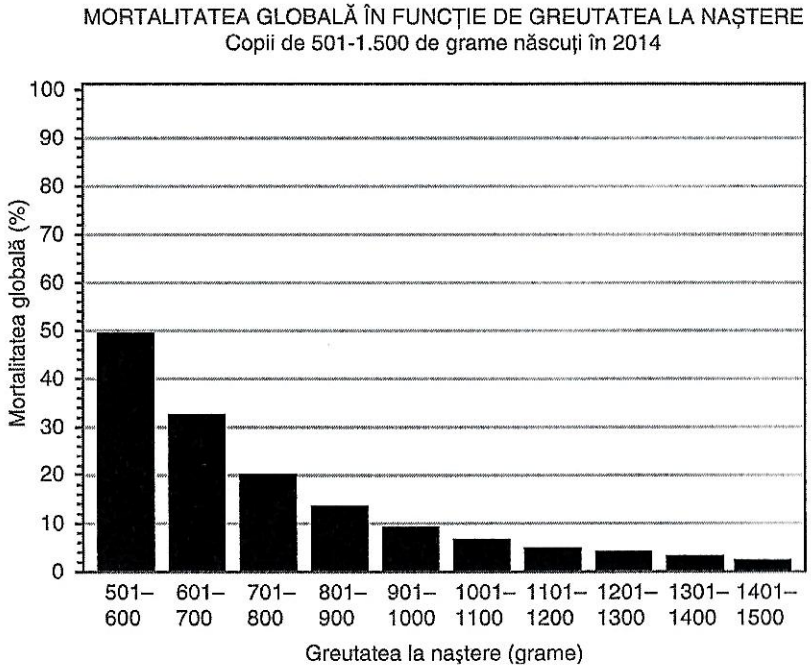


Figura 7.2. Mortalitatea în funcţie de greutatea la naştere. (Din Vermont Oxford Network 2014 cu permisiunea Erika M. Edwards, PhD, MPH, Editor al Rezumatului bazei de date privind greutatea foarte scăzută din anul 2014. Vermont Oxford Network, Str. 33 Kilburn, Burlington, VT 05401. E-mail: nightingale@vtoxford.org. Site web: www.vtoxford.org.)

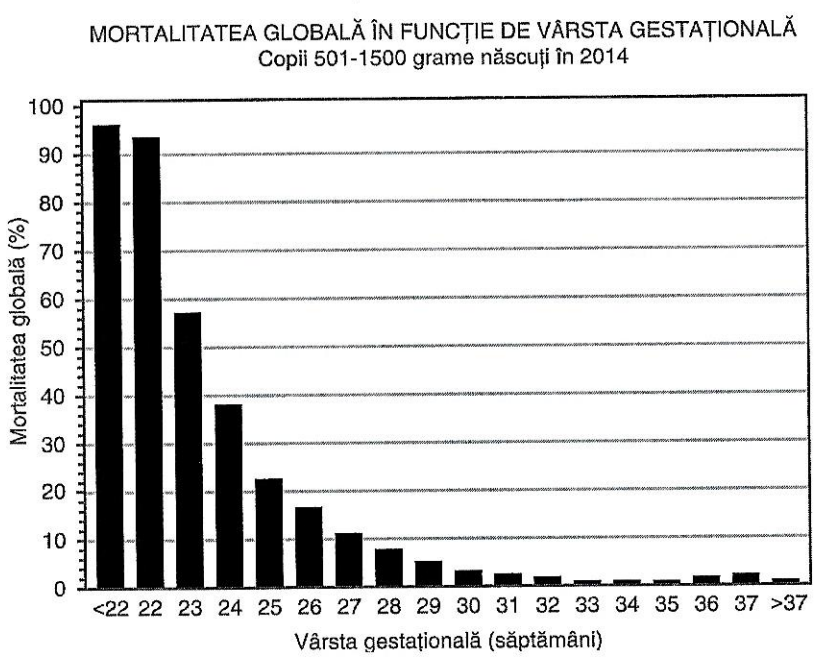
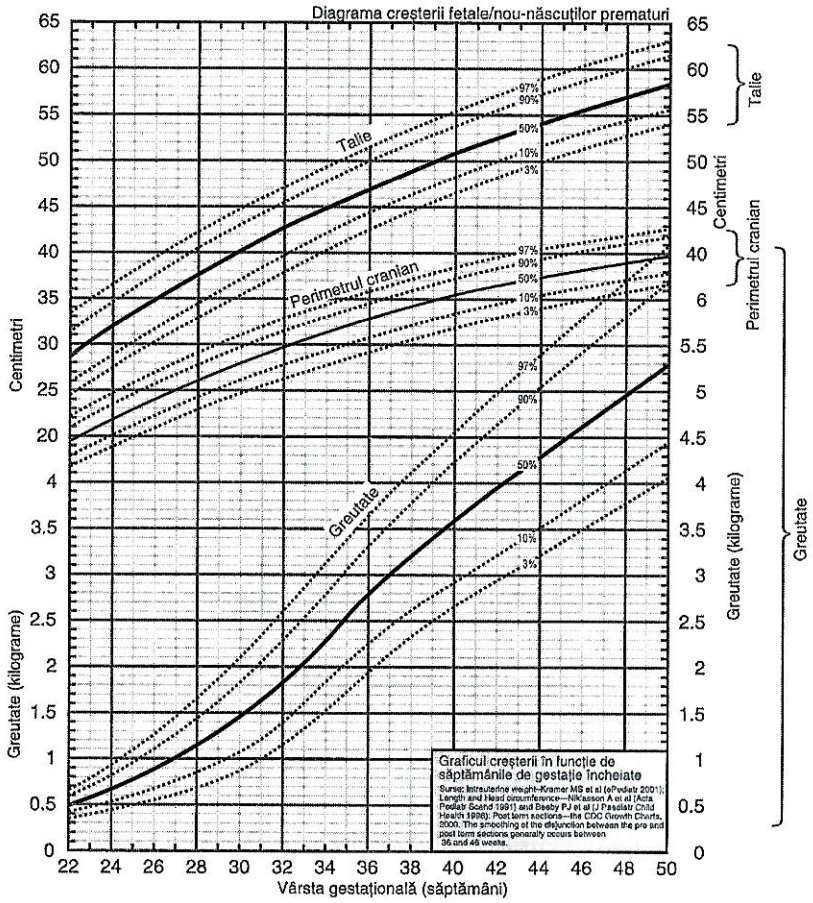


Figura 7.3. Mortalitatea în funcţie de vârsta gestaţională. (Din Vermont Oxford Network 2014 cu permisiunea Erika M. Edwards, PhD, MPH, Editor al Rezumatului bazei de date privind greutatea foarte scăzută din anul 2014. Vermont Oxford Network, Str. 33 Kilburn, Burlington, VT 05401. E-mail: nightingale@vtoxford.org. Site web: www.vtoxford.org.)

virusului sinciţial respirator (RSV, respiratory syncytial virus) şi profilaxia gripei trebuie administrate aşa cum este indicat. O atenţie specială trebuie acordată vaccinului împotriva Rotavirusului (RV, rotavirus vaccine), deoarece este un vaccin viu administrat oral, care nu este administrat în mod obişnuit până la externarea din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit), cu o limitare strictă a administrării. Toate recomandările Centrelor de Control şi Prevenire a Bolilor (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) respectiv Comitetului de Bună Practică a Imunizărilor (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices) pot fi găsite la http://www.cdc.gov/vaccines (vezi Capitolele 48 şi 49).

E. **Supravieţuirea nou-născuţilor prematuri.** Din mai multe motive, statisticile centrate pe supravieţuire variază în funcţie de instituţii precum şi de regiunea geografică şi ţară. Figurile 7.2 şi 7.3 atestă rata de supravieţuire a nou-născuţilor prematuri VLBW din aproape 1.000 de centre din toată lumea care înregistrează în mod voluntar în Vermont Oxford Network (VON) date despre îngrijirea şi prognosticul nou-născuţilor aflaţi la risc înalt în 2014. Bazele de date VON deţin informaţii importante cu privire la >2 milioane de nou-născuţi reprezentând >63 milioane de zile ale pacienţilor.



Nume: _____ Data naşterii _____ Înregistrare # _____

Data																
Vârsta în săptămâni																
Talie																
Perimetru cranian																
Greutate																

Mărime pentru vârsta gestaţională
SGA _____
AGA _____
LGA _____

Figura 7.4. Diagrama creşterii fetale/nou-născuţilor prematuri (greutatea, perimetrul cranian şi lungimea). SGA, mic pentru vârsta gestaţională; AGA, adecvat pentru vârsta gestaţională; LGA, mare pentru vârsta gestaţională. (Reprodus cu permisiunea companiei Fenton TR, licenţiatul BioMed Central Ltd. Acesta este un articol cu acces deschis: Copierea şi redistribuirea în limbaj a acestui articol este permisă în toate materialele media pentru orice scop, cu condiţia ca acest anunţ să fie păstrat împreună cu adresa URL originală a articolului. http://www.biomedcentral.com/1471-2431/3/13.)

F. **Probleme pe termen lung ale naşterii premature.** Copiii prematuri sunt vulnerabili la un spectru larg de morbidităţi. Riscul de morbiditate şi mortalitate scade în mod constant odată cu creşterea GA.

1. **Afectare neurologică**
   a. **Handicapuri majore** (paralizie cerebrală, întârziere de dezvoltare)
   b. **Disfuncţii cognitive** (tulburări de limbaj, dificultaţi de învăţare, hiperactivitate, deficite de atenţie, tulburări de comportament).
   c. **Tulburări senzoriale** (pierderea auzului, tulburări vizuale) (vezi Capitolele 67 şi 68)
2. **Retinopatia de prematuritate** (vezi Capitolul 67)
3. **Boala pulmonară cronică** (CLD) (vezi Capitolul 34)
4. **Falimentul creşterii.** Copiii prematuri sunt în pericol pentru o gamă largă de probleme ale creşterii (vezi Capitolul 21). Deşi este absolut necesar ca medicii să evalueze vizual rata de creştere individuală a nou-născuţilor, există controverse legate de tipurile graficelor de creştere ce pot fi utilizate, şi astfel se disting mai multe abordări pentru monitorizarea creşterii nou-născuţilor. Deoarece copiii prematuri cresc extrauterin cu o rată diferită de fătul intrauterin, unii autori susţin că poate fi necesară o altă măsură pentru a evalua creşterea fetală decât cea utilizată pentru a evidenţia creşterea longitudinală a copilului prematur. Cu toate că este mai exactă, utilizarea graficelor multiple de creştere poate deveni confuză şi complexă. O abordare mai simplă este aceea care foloseşte aceeaşi curbă de creştere pentru a evalua creşterea fătului (mărime la naştere) şi creşterea longitudinală a copilului prematur (Figura 7.4). De exemplu, curbele de creştere Fenton se bazează pe o cohortă relativ recentă şi diversă de nou-născuţi care aveau GA măsurată exact, dar utilizează date care sunt prelucrate statistic între 36 şi 46 de săptămâni (a se vedea Fig. 7.4). Este posibil ca această diagramă de creştere să nu fie adecvată pentru monitorizarea creşterii postnatale la nou-născuţii >36 de săptămâni de gestaţie. Folosind o abordare mai simplă, trebuie să recunoaştem că nou-născuţii prematuri nu sunt susceptibili de a atinge aceleaşi rate de creştere precum rezulta din graficul de creştere ca şi feţii de aceeaşi vârstă postmenstruală.
5. **Creşterea ratei bolilor în copilărie şi de reinternare în spital**

V. NOU-NĂSCUŢII POSTTERMEN

A. **Definiţie.** Aproximativ 6% (3-14%) din sarcini depăşesc limita de 42 de săptămâni de gestaţie şi sunt considerate posttermen. Rata sarcinilor depăşite cronologic este puternic influenţată de practicile obstetricale locale.

B. **Etiologia.** Unele cazuri de sarcini depăşite de termen sunt rezultatul unei erori inexacte a datării sarcinii. În majoritatea cazurilor, cauza sarcinii prelungite este necunoscută. Nu există nicio legătură între vârsta maternă sau rasă şi incidenţa sarcinii depăşite cronologic. Factorii de risc pentru sarcinile posttermen includ:

1. **Nuliparitatea**
2. **Sarcina posttermen anterioară**
3. **Obezitatea**
4. **Fătul masculin**

5. **Anencefalie.** Este necesară integritatea axei hipofizo-suprarenaliene fetale pentru inițierea travaliului.
6. **Trisomiile 13 și 18**
7. **Sindromul Seckel** (nanismul cu „capul de pasăre")

C. **Morbiditățile asociate cu sarcina depășită cronologic** includ prezența lichidului amniotic impregnat meconial, aspirație de meconiu, oligohidramnios, decelerații ale ritmului cardiac fetal în travaliu, scor Apgar mic, leziuni la naștere, macrosomia fetală, sau pierderea fetală în greutate.

D. **Sindromul de postmaturitate.** Copiii depășiți de termen încep să piardă în greutate, dar prezintă, de obicei, o lungime și o circumferință a capului normale. Pot fi clasificați după cum urmează:

1. **Etapa 1**
   a. Piele uscată, crăpată, descuamată, flască sau încrețită
   b. Aspect subnutrit
   c. Țesut subcutanat diminuat
   d. Cu ochii deschiși, alert
2. **Etapa 2**
   a. Toate caracteristicile etapei 1
   b. Lichid amniotic impregnat meconial (MSAF, meconium staining of amniotic fluid)
   c. Depresie respiratorie perinatală (în unele cazuri)
3. **Etapa 3**
   a. Modificările din etapele 1 și 2
   b. Impregnarea cordonului ombilical și a unghiilor datorită expunerii pe termen lung la MSAF
   c. Un risc mai mare de deces fetal, intrapartum sau neonatal

E. **Management**

1. **Managementul antepartum**
   a. **Estimare atentă a GA reale**, inclusiv a datelor ecografice
   b. **Evaluări antepartum** prin examinarea colului uterin și monitorizare fetală (vezi Capitolul 1) ce ar trebui inițiată între 41 și 42 de săptămâni, cel puțin săptămânal. Dacă fătul prezintă modificări, de obicei se inițiază nașterea. În majoritatea cazurilor, un pacient este candidat pentru inducerea travaliului dacă sarcina este >41 de săptămâni de gestație și colului uterin permite acest lucru.
2. **Managementul intrapartum** implică utilizarea monitorizării și pregătirii fetale pentru posibila depresie respiratorie perinatală și aspirație de meconiu.
3. **Managementul postpartum**
   a. **Evaluarea pentru alte afecțiuni.** Anomalii neonatale asociate mai frecvent cu nașterea postmatură:
      i. Anomalii congenitale
      ii. Depresia respiratorie perinatală
      iii. Hipertensiunea pulmonară persistentă
      iv. Sindromul de aspirație de meconiu
      v. Hipoglicemie
      vi. Hipocalcemie
      vii. Policitemie
   b. **Atenție la susținerea nutrițională adecvată**

V. NOU-NĂSCUȚII MICI PENTRU VÂRSTA GESTAȚIONALĂ SAU CU RESTRICȚIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ (vezi Capitolul 1)

A. **Definiție.** Deși mulți folosesc termenii „mici pentru vârsta gestațională" (SGA) și „restricție de creștere intrauterină" (IUGR) interschimbabili, se referă la două populații diferite. SGA descrie un nou-născut a cărui greutate la naștere sau lungime la naștere este <percentila 10 pentru GA sau <2 derivații standard (SD, standard deviations) sub media pentru GA a nou-născuților (aproximativ a treia percentilă pentru GA). IUGR descrie o scădere a vitezei de creștere intrauterină așa cum este documentată prin cel puțin două evaluări ale creșterii intrauterine (ex. un făt care „cade" de pe propria sa curbă de creștere). Bebelușii care sunt constituționali SGA au un risc global mai scăzut în comparație cu cei care sunt IUGR din cauza unor procese patologice. Numeroase „curbe normale de naștere" au fost definite folosind studii privind populații mari de copii (a se vedea Fig. 7.4); trebuie remarcat faptul că în ultimii 30 de ani, greutatea la naștere a crescut în populația generală. Etiologia și managementul fetușilor SGA și IUGR se suprapun considerabil.

B. **Etiologia.** Aproximativ o treime din nou-născuții LBW sunt, de asemenea, SGA/IUGR. Există o asociere între următorii factori și nou-născuții SGA/IUGR:

1. **Factorii materni** includ constituția genetică; factori demografici (vârsta situată la extremele vieții reproductive, rasă/etnie, SES); nuliparitate și multiparitate de rang înalt; greutate subponderală înainte de sarcină (ex. malnutriție); anomalii uterine; boli cronice; factori care interferă cu fluxul și oxigenarea placentei (boli cardiovasculare, boli renale, hipertensiune [cronică sau indusă de sarcină]); anemia falciformă; boală pulmonară; boală de colagen cu afectare vasculară; diabetul (clasele D, E, F și R); boală autoimună; boala trombotică (vezi Capitolul 2); nașterea posttermen; medii situate la atitudine crescută; expunerea la teratogeni incluzând radiații; consumul de alcool, tutun sau cocaină.
2. **Factori ce țin de anatomia placentei și a cordonului ombilical** includ malformații (ex. corioangiom, infarct, placentă circumvalată, mozaicism placentar, vasculopatie obliterantă a patului placentar, malformațiile vasculare sau inserția velamentoasă a cordonului ombilical), infarct sau leziuni focale, dezlipire de placentă, locul de implantare suboptimală (ex. placenta jos implantată), placenta praevia, perfuzia utero-placentară insuficientă și artera ombilicală unică.
3. **Factorii fetali** includ aspecte constituționale (normale, „genetic mici"), malformații (ex. anomalii ale CNS și ale sistemului osos), anomalii cromozomiale (<5% din copii SGA, mai probabil în prezența unei malformații), infecție congenitală (ex. rubeolă și citomegalovirus [CMV]) (vezi Capitolul 48) și sarcina multiplă.

C. **Managementul copilului mic pentru vârsta gestațională/ cu restricție de creștere intrauterină**

1. **Sarcina** (vezi Capitolul 1)
   a. Încercarea de a **determina cauza** SGA/IUGR prin căutarea unor factori relevanți (enumerați mai sus) prin istoric, investigații de laborator și examen ecografic. Tratați orice cauză subiacentă (ex. hipertensiunea) atunci când este posibil. Hipoxemia fetală cronică se întâlnește în aproximativ 30% din SGA/IUGR. După punerea diagnosticului, modificările în managementul obstetrical pot îmbunătăți rezultatul.

b. Monitorizarea stării de bine a fătului, inclusiv provocarea nonstress și testul la oxitocină, profilul biofizic, numărul de mișcări fetale, evaluarea volumului lichidului amniotic și examinările ecografice seriate (vezi Capitolul 1). Evaluarea Doppler a fluxului placentar poate fi utilă pentru evaluarea insuficienței utero-placentare.

c. Luați în considerare **maturitatea pulmonară** în cazul în care este prevăzută o naștere precoce (vezi Capitolul 1).

2. **Naşterea.** Naşterea rapidă este necesară în cazul în care riscul pentru făt de a rămâne in utero, este considerat mai mare decât riscul naşterii premature.

a. În general, **indicațiile pentru naștere** sunt stoparea creșterii fetale și/sau modificările fetale, în special când s-a obținut maturitatea pulmonară în apropiere de termen.

b. Accelerarea maturității pulmonare cu glucocorticoizi administrați mamei ar trebui să fie luată în considerare în cazul în care analizele lichidului amniotic sugerează imaturitate pulmonară sau dacă naşterea este anticipată la distanță de termen.

c. Dacă **fluxul de sânge placentar** este scăzut, fătul nu poate tolera travaliul și poate necesita extragerea prin operație cezariană.

d. Nou-născuții cu SGA/IUGR extremă sunt expuși **riscului unor probleme perinatale și de multe ori necesită** îngrijire specializată în primele câteva zile de viață. Prin urmare, dacă este posibil, naşterea, ar trebui să aibă loc la un centru cu un NICU sau maternitate cu îngrijire specială. Echipa medicală trebuie să fie pregătită pentru a gestiona modificările fetale, detresa respiratorie perinatală, aspirația de meconiu, hipoxia, hipoglicemia si pierderea de caldură.

3. **Postpartum**

a. Dacă este necunoscută, etiologia SGA/IUGR ar trebui investigată.

i. Examinarea nou-născutului. Copilul trebuie evaluat pentru semnele enumerate anterior de restricție fetală de creștere, în special: anomalii cromozomiale, malformații și infecții congenitale.

a) Copiii cu restricție de creștere care interesează ultima parte a sarcinii vor avea un perimetru cranian relativ normal, o scădere relativă a lungimii, dar și o reducere mai mare a greutății. Se consideră că acest lucru se datorează redistribuirii fluxului preferențial către organele vitale, în principal creierul; prin urmare, de aici și afirmația „IUGR cruță extremitatea cefalică". Indicele ponderal ([rădăcină cubică din greutatea la naștere în grame × 100] / [lungimea în centimetri]) sau raportul greutate-lungime poate fi folosit pentru a clasifica restricția de creștere a nou-născuților în cele 2 situații: asimetrică (indice ponderal scăzut, greutatea pentru GA proporțional mai afectată decât lungimea) și restricția de creștere simetrică (indice ponderal normal, afectare atât a greutății cât și a lungimii). Acești nou-născuți pot avea țesut subcutanat slab reprezentat, piele flască, descuamată, cu aspect subțiat și impregnată meconial.

b) Nou-născuții a căror restricție de creștere a început devreme în sarcină vor avea, proporțional, circumferința capului mică, lungimea și greutatea în contrast cu IUGR care a debutat mai târziu în timpul sarcinii. Acești nou-născuți sunt clasificați uneori ca având IUGR simetrică și indicele lor ponderal poate fi normal. Nou-născuții cu IUGR simetrică sunt mai susceptibili de a avea probleme fetale semnificative intrinseci (ex. defecte cromozomiale, malformații și/sau infecții congenitale dobândite la începutul sarcinii).

ii. Examinarea anatomopatologică a placentei pentru infarct, infecție congenitală sau alte anomalii poate fi de ajutor.

iii. Din cauza potențialului de pierdere a auzului asociat cu infecția, este rezonabilă testarea nou-născuților SGA/IUGR pentru CMV. Screeningul pentru alte infecții congenitale face parte adesea din testarea de rutină a nou-născutului. Alte **screening-uri serologice** pentru infecții congenitale, nu sunt indicate în general, decât dacă există un istoric sau o examinare sugestivă pentru infecție.

b. Nou-născuții SGA necesită în general **mai multe calorii pe kilogram** decât cei AGA, pentru a „recupera" creșterea; de obicei, nou-născuții SGA la termen, își regleză în mod corespunzător aportul.

c. Potențiale complicații legate de SGA/IUGR

i. Anomalii congenitale
ii. Depresia respiratorie perinatală
iii. Aspirația de meconiu
iv. Hemoragie pulmonară
v. Hipertensiune pulmonară persistentă
vi. Hipotensiune
vii. Hipoglicemia prin epuizarea stocurilor de glicogen
viii. Hipocalcemie
ix. Hipotermie prin epuizarea grăsimii subcutanate
x. Policitemie
xi. Neutropenie
xii. Trombocitopenie
xiii. Dislipidemie
xiv. Necroză tubulară acută/insuficiență renală

D. Prognosticul nou-născuților SGA/IUGR. La aceeași greutate la naștere, nou-născuții SGA/IUGR au un risc mai mic de deces neonatal comparativ cu nou-născuții prematuri AGA. În comparație cu nou-născuții AGA de aceeași GA, cei SGA/IUGR au o valoare mai mare a incidenței morbidității și mortalității neonatale. În general, nou-născuții și copii SGA/IUGR (în special cei care provin din medii socio-economice dezavantajate), sunt la risc mai mare pentru o creștere postnatală insuficientă, tulburare neurologică, dezvoltarea cognitivă întârziată și achiziții școlare insuficiente. În cele din urmă, unii adulții care au fost SGA/IUGR la naștere par să aibă un risc mai mare de boli cardiace, hipertensiune arterială, diabet zaharat non-insulino-dependent, accident vascular cerebral, boală pulmonară obstructivă, insuficiență renală, scăderea funcției reproductive, precum și alte riscuri pentru sănătate și probleme psihosociale legate de creștere.

E. Managementul sarcinilor ulterioare este important deoarece pot să reapară frecvent copii SGA și IUGR. Mama ar trebui să fie îngrijită de personal medical cu experiență în tratarea sarcinilor cu risc crescut. Sănătatea mamei și a fătului trebuie evaluată pe parcursul sarcinii din punct de vedere ecografic și prin teste fetale non-stress (vezi Capitolul 1). Naşterea înainte de termen trebuie luată în considerare dacă creşterea fetală este deficitară.

VI. NOU-NĂSCUȚII MARI PENTRU VÂRSTA GESTIȚIONALĂ (vezi Capitolul 1)

A. Definiție. Ca și în cazul SGA, nu există o definiție uniformă a LGA, deși cele mai multe studii o definesc ca >2 derivații standard peste media pentru GA sau >percentila 90.

B. Etiologie

1. Copiii mari constituțional (părinți mari)
2. Copiii din mame diabetice (ex. clasele A, B și C)
3. Beckwith-Wiedemann și alte sindroame de creștere accelerată
4. Unii nou-născuți din sarcină depășită de termen

C. Management

1. Căutați dovezi ale traumelor la naștere, inclusiv leziuni ale plexului brahial și detresă respiratorie perinatală (vezi Capitolele 6 și 55).
2. Hrăniți copilul mai devreme și monitorizați nivelul glicemiei. Unii nou-născuții LGA pot dezvolta hipoglicemie secundară hiperinsulinismului (în special copiii din mame diabetice, nou-născuții cu sindrom Beckwith-Wiedemann sau cei cu eritroblastoză) (vezi capitolele 2 și 24).
3. Luați în considerare policitemia (vezi capitolul 46).

VII. BANCA DE CELULE STEM

Următorul text este rezumat al considerațiilor Academiei Americane de Pediatrie și Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie 2007 (a se vedea capitolul 42).

A. Părinții potențiali pot solicita informații privind stocarea sângelui din cordonul ombilical. Trebuie furnizate informații echilibrate și exacte privind avantajele și dezavantajele serviciilor de stocare publice sau private. Furnizorii de îngrijiri medicale ar trebui să ofere următoarele informații:

1. Există potențial clinic al celulelor stem hematopoietice din sângele cordonului ombilical.
2. Se încurajează colectarea și folosirea sângelui cordonului ombilical pentru bancile publice de stocare, acolo unde este posibil din punct de vedere logistic.
3. Indicațiile pentru auto-transplant sunt limitate.
4. Recoltarea sângelui din cordonul ombilical ar trebui încurajată atunci când există un membru al familiei, în special un frate, cu o afecțiune medicală actuală sau potențială (malignă sau genetică) care ar putea beneficia de transplantul de sânge din cordonul ombilical.
5. Depozitarea sângelui din cordonul ombilical ca „asigurare biologică" ar trebui descurajată deoarece în prezent nu există date științifice care să susțină transplantul autolog (autotransplantul).

Bibliografie

Alsafadi TR, Hashmi SM, Youssef HA, et al. Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symptoms, pattern, and management controversy. *J Clin Neonatol* 2014;3(3):93–98.

American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care.* 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2012.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2):e620–e638.

Dancis J, O'Connell JR, Holt LE Jr. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr* 1948;33:570–572.

Doherty L, Norwitz ER. Prolonged pregnancy: when should we intervene? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(6):519–527.

Goldstein M, Merritt TA, Phillips R, et al. National Perinatal Association 2015 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Guideline. *Neonatology Today* 2014;9(11):1–12. **http://www.neonatologytoday.net/newsletters/nt-nov14.pdf.** Accessed May 12, 2016.

Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Hum Dev* 2014;90: 821–827.

Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al. Births: preliminary data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64(6):1–19.

Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129(6):1019–1026.

Kimberlin DW, Long SS, Brady MT, et al. *Redbook: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.

Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008;36(4):277–281.

Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–e244.

Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007;28(2):219–251.

Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 2011;127(3):e622–e629.

Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol* 2013;40(4):739–751.

8 Evaluarea istoricului nou-născutului și examenul fizic al nou-născutului

Lise Johnson

PUNCTE CHEIE

- Examinarea inițială a nou-născutului este o oportunitate importantă pentru a depista anomalii congenitale și pentru a evalua tranziția acestuia de la viața intrauterină la cea extrauterină.
- Se recomandă pentru toți nou-născuții, ideal în primele 24-48 de ore de viață, monitorizarea de rutină cu ajutorul pulsoximetriei pentru screening-ul malformațiilor congenitale cardiace critice (CCHD, critical congenital heart disease).
- Toți viitorii părinți speră să aibă un copil sănătos și își fac griji cu privire la posibilitatea apariției unei anomalii sau a unei eventuale boli a copilului lor. La majoritatea nou-născuților examenul clinic este normal iar tranziția de la viața intrauterină la cea extrauterină se face fără probelme. Acest lucru reprezintă o sursă de bucurie și o încurajare pentru membrii familiei.

I. ISTORICUL. Ar trebui analizate istoricul familial, matern, evoluția sarcinii, factorii sociali și istoricul perinatal (Tabelul 8.1).

II. EXAMENUL CLINIC DE RUTINĂ AL NOU-NĂSCUTULUI. Deși nu există statistici disponibile, prima examinare de rutină evidențiază cel mai probabil mai multe anomalii decât oricare altă examinare clinică. Oricând este posibil, examinarea ar trebui efectuată în prezența părinților pentru a-i încuraja să pună întrebări cu privire la nou-născutul lor și pentru a permite observarea semnelor clinice, atât cele normale cât și cele anormale.

A. Examenul general. La examenul inițial, atenția ar trebui orientată către determinarea (i) prezenței anomaliilor congenitale; (ii) dacă copilul a parcurs o trecere lină de la stadiul fetal la inițierea respirării aerului; (iii) în ce măsură sarcina, travaliul, nașterea, analgezicele sau anestezicele au afectat nou-născutul; și (iv) dacă nou-născutul prezintă semne de infecție sau patologie metabolică.

1. Nou-născutul trebuie să fie dezbrăcat pentru examinare, ideal într-o cameră bine luminată sub o sursă de căldură pentru a evita hipotermia care apare cu ușurință în perioada neonatală.

Tabelul 8.1. Aspecte importante ale istoricului matern și perinatal

Istoricul familial
Afecțiuni ereditare (afecțiuni metabolice, tulburări de coagulare, hemoglobinopatii, fibroză chistică, rinichii polichistici, hipoacuzia neurosenzorială, sindroame sau boli genetice)
Tulburări de dezvoltare incluzând tulburări de spectru autist
Patologii care necesită teste screening de monitorizare a membrilor familiei (displazie de șold, refluxul vezico-ureteral, anomalii cardiace congenitale, aritmii familiale)
Antecedente materne
Vârsta
Gestă, pară
Tratamentul infertilității, inclusiv sursa ovulelor și a spermei (donator sau tatăl)
Sarcini anterioare (sarcini la termen, avorturi spontane, decese fetale, decese neonatale, prematuritate, postmaturitate, malformații)
Grupul sanguin și imunizări (în sistemele Rh și AB0)
Afecțiuni cronice materne (ex. diabet zaharat, hipertensiune, patologie renală, afectiuni cardiace, ale tiroidei, lupus eritematos sistemic, miastenia gravis)
Screening-ul infecțiilor în sarcină (statusul imun pentru rubeolă; teste screening pentru sifilis, gonoree, chlamydia și HIV; antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (screening), culturi pentru *Streptococ* grup B (GBS, group B Streptococcus), testare pentru varicelă, citomegalovirus, toxoplasmoză; intradermoreacția la PPD [derivat proteic purificat] și orice tratamente anterioare; orice infecție recentă sau expuneri)
Screening-ul bolilor ereditare (ex. electroforeza proteinelor, screening-ul deficitului de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, screening pentru „panelul evreiesc", testarea mutațiilor asociate fibrozei chistice, testare pentru sindromul X fragil)
Medicația
Tutun, alcool, sau consumul altor substanțe ilegale
Complicații ale sarcinii (diabet indus de sarcină, preeclampsia, infecții, sângerări, anemie, traumatisme, intervenții chirurgicale, afecțiuni acute, travaliu prematur cu sau fără utilizarea tocoliticelor sau a glucocorticoizilor)
Testarea fetală
Teste de screening pentru aneuploidie din trimestrul I și/sau II (markeri serologici și examinări ecografice)
Morfologia de trimestrul II prin examinare ecografică (aproximativ săptămâna 18)

(continuare)

Tabelul 8.1. Aspecte importante ale istoricului matern și perinatal *(Continuare)*
Testarea genetică, inclusiv diagnostic genetic de preimplantare, biopsie de vilozități coriale, testare genetică prin amniocenteză, analiza ADN-ului fetal liber
Monitorizarea fetală prin ecografie
Teste de maturitate pulmonară fetală
Istoricul intrapartum
Vârsta gestațională la momentul nașterii și metoda de calcul (ecografie, inseminare artificială sau fertilizare in vitro, ultima menstruație)
Prezentația
Debutul și durata travaliului
Momentul rupturii membranelor și apariția lichidului amniotic (volum, prezența meconiului, a sângelui)
Rezultatele monitorizării fetale
Febra
Medicația, în special antibiotice, analgezice, anestezice și sulfat de magneziu
Complicații (sângerări semnificative, corioamniotită, distocia de umăr)
Tipul nașterii
Evaluarea nou-născutului în sala de naștere, inclusiv scorul Apgar și orice măsuri de reanimare necesare
Examinarea placentei
Factorii sociali
Mediul cultural al familiei
Starea civilă a mamei
Natura implicării tatălui copilului
Membrii familiei
Custodia celorlalți copii
Profesia mamei și a tatălui
Suportul social
Implicarea serviciilor sociale curente
Istoric îndepărtat sau actual al implicării agențiilor de protecție a copilului
Antecedente actuale sau îndepărtate de violență domestică

2. Personalul medical ar trebui să acționeze într-o ordine bine stabilită pentru examinarea clinică a nou-născutului, în general începând cu sistemul cardiorespirator care se evaluează cel mai bine atunci când nou-născutul este liniștit. Dacă bebelușul examinat este agitat, se recomandă a i se oferi un deget îmbrăcat în manușă pentru supt. Examinarea ochilor se va face atunci când nou-născutul este treaz și alert.

B. Semne vitale și măsuratori. Semnele vitale ar trebui măsurate când nou-născutul este liniștit, dacă acest lucru este posibil.

1. **Temperatura.** Temperatura nou-născutului se măsoară de obicei la nivel axilar. Temperatura intrarectală se poate măsura pentru a confirma o valoare anormală a temperaturii axilare, deși acestea tind să se coreleze. Valorile normale ale temperaturii axilare sunt cuprinse între 36,5°C și 37,4°C.
2. **Frecvența cardiacă.** Valorile normale ale frecvenței cardiace la nou-născut sunt între 95-160 bpm. Se poate observa depresia vagală a ritmului cardiac, catalogată drept un semn liniștitor. Unii nou-născuți, în special cei postmaturi, pot avea o frecvență cardiacă în repaus de până la 80 bpm. La aceștia trebuie să se verifice dacă alura ventriculară începe să crească în momentul stimulării nou-născutului. O tensiune arterială normală demonstrează faptul că debitul cardiac este adecvat în cazul instalării unei bradicardii sinusale marcate.
3. **Frecvența respiratorie.** La nou-născut, frecvența respiratorie normală este de 30-60 respirații pe minut. Respirația neregulată este frecventă la nou-născuți; pauzele respiratorii scurte (de obicei cuprinse între 5-10 secunde) sunt considerate normale. Apneea (definită ca o oprire a respirației timp de 20 secunde sau mai mult) asociată cu cianoză și/sau bradicardie nu este fiziologică la copilul la termen și necesită evaluare ulterioară (vezi Capitolul 13).
4. **Tensiunea arterială.** Tensiunea arterială nu este măsurată de rutină la nou-născuții cu stare generală bună. Când examenul clinic impune măsurarea tensiunii arteriale, trebuie aleasă cu atenție dimensiunea corespunzătoare a manșetei neonatale iar valoarea măsurată la membrul la care s-a efectuat citirea trebuie notată în foaia de observație. Gradientul dintre presiunea sistolică a membrului superior și a celui inferior >10 mmHg trebuie considerat un indicator al coarctației sau al altor anomalii ale aortei (vezi Capitolul 41).
5. **Pulsoximetria.** Cianoza discretă poate fi cu ușurință trecută cu vederea la nou-născuți, în special la cei cu o nuanță mai închisă a culorii pielii. Multiple studii pe parcursul a mai mult de o decadă au stabilit rolul pulsoximetriei de a îmbunătăți depistarea CCHD la nou-născuți înainte de externarea din spital. Rezultatele acestor studii au stabilit ca Departamentul pentru Sănătate și Servicii Umane al SUA și Academia Americană de Pediatrie să recomande pulsoximetria ca screening general în maternitate. Strategiile recomandate includ screening-ul în primele 24-48 ore de viață, asigurarea că personalul medical este instruit corespunzător în măsurarea pulsoximetriei, dar și utilizarea pulsoximetrelor de ultimă generație care sunt mai puțin sensibile la artefactele de mișcare. Criterii pentru un test screening pozitiv care să impună investigații clinice ulterioare pentru CCHD includ: (i) orice saturație în oxigen <90%; (ii) saturația oxigenului <95% la mâna dreaptă și la unul dintre membrele inferioare la trei măsuratori diferite efectuate la distanță de o oră; sau (iii) existența unei diferențe absolute >3% în saturația oxigenului între mâna dreaptă și membrul inferior obținută în cadrul a 3 măsuratori diferite, la distanță de o oră.

6. **Măsurători antropometrice.** Toți nou-născuții trebuie să aibă greutatea, lungimea și circumferința craniană măsurate la scurt timp de la naștere. Aceste măsurători ar trebui înregistrate pe grafice de creștere standardizate astfel încât să se poată determina dacă nou-născutul este cu greutate la naștere adecvantă pentru vârsta de gestație (AGA, appropriate for gestational age), cu greutate mică pentru vârsta gestațională (SGA, small for gestational age) sau cu greutate mare pentru vârsta gestațională (LGA, large for gestational age). Nou-născuții SGA sau LGA pot avea nevoie de evaluări ulterioare atât a etiologiilor cât și a sechelelor acestor condiții particulare (vezi Capitolul 7). Nou-născuții cu bosă sero-sanguinolentă și/sau deformare importantă a extremității cefalice în timpul nașterii, pot necesita o monitorizare a circumferinței craniene în primele zile după naștere.

C. Aparatul cardio-respirator

1. **Coloratia.** Nou-născutul sănătos ar trebui să aibă o nuanță roz-roșiatică a tegumentelor, cu excepția unei eventuale cianoze considerată normală la nivelul mâinilor și picioarelor (acrocianoză). Paloarea extremă sau o nuanță roșu-aprins a tegumentelor ar trebui să impună o determinare a hematocritului cu scopul de a detecta o anemie relativă (hematocritul <42%), respectiv policitemia (hematocritul >65%) (vezi Capitolele 45 și 46).
2. **Tipul respirației.** Evaluarea clinică a aparatului respirator la nou-născut poate fi efectuată în mare parte vizual prin inspecție, fără utilizarea unui stetoscop. În repaus, în urma tranziției inițiale, respirația unui nou-născut ar trebui să se facă fără efort și fără geamăt expirator (presiune pozitivă la sfârșitul expirului [PEEP, positive end-expiratory pressure] auto-generată), bătăi ale aripioarelor nazale (scăderea rezistenței în căile respiratorii), sau retracții intercostale (stabilizarea cutiei toracice). O detresă respiratorie importantă în absența tahipneei este rar întâlnită, cu excepția situației în care copilul are și o deprimare importantă a sistemului nervos central. Ralurile, murmurul vezicular diminuat sau asimetric, zgomotele cardiace estompate sau modificate pot fi ocazional descoperite la auscultația unui copil asimptomatic și pot indica patologii oculte care ar trebui confirmate prin radiografie toracică (ex. edemul pulmonar, pneumonia neonatală, pneumotoraxul, pneumomediastinul, dextrocardia).
3. **Cordul.** Examinatorul trebuie să observe zona precordială, frecvența, ritmul, calitatea și intensitatea zgomotelor cardiace și prezența sau absența suflurilor.
   a. Ar trebui să se stabilească prin palparea șocului apexian (PMI, point of maximum impulse) și auscultație dacă inima este localizată pe partea dreaptă sau stângă a toracelui.
   b. Aritmiile, cel mai frecvent datorate contracțiilor atriale premature, sunt ocazional auzite la examinarea de rutină a nou-născutului. Ar trebui efectuată o electrocardiogramă (EKG, electrocardiogram) pentru a identifica etiologia aritmiilor și a căuta dovezi ale unor afecțiuni structurale.
   c. Auscultația zgomotelor cardiace ar trebui făcută acordând atenție prezenței unui zgomot II dedublat (dovada prezenței a două valve semilunare), existenței unui galop (o descoperire alarmantă care merită evaluări suplimentare) și depistării unui clic de ejecție care poate indica stenoză valvulară pulmonară sau aortică, sau o valvă aortică bicuspă.

d. Prezența suflului cardiac la nou-născuți poate fi derutantă. Fără a traduce existența unei boli cardiace structurale, suflul sistolic este frecvent întâlnit la nou-născuți în mod tranzitor, mai ales la închiderea canalului arterial sau în cazul existenței unei stenoze ușoare de ram al arterei pulmonare. Pe de altă parte, suflul cardiac poate fi absent la un nou-născut cu patologie cardiacă cu impact semnificativ hemodinamic. Suflul diastolic trebuie întotdeauna considerat patologic. La un copil dealtfel asimptomatic cu un suflu persistent sau alarmant (sonor, puternic, aspru, pansistolic, diastolic), investigațiile ar trebui să includă EKG, determinarea saturației în oxigen pre- și postductale și măsurarea tensiunii arteriale la cele patru membre. Radiografia toracică ar putea fi de asemenea luată în considerare. În colaborare cu un medic cardiolog pediatru, o ecocardiografie poate fi realizată dacă este posibil. În situațiile în care ecocardiografia nu este realizabilă, testul la hiperoxie ar trebui efectuat pentru a determina prezența unei boli cardiace cianogene si eventuala utilitate a inițierii tratamentului cu prostaglandină E1 (vezi Capitolul 41).
e. Pulsul la nivelul arterelor femurale trebuie palpat, deși frecvent acesta este slab perceptibil în prima sau primele două zile după naștere. Pulsul arterelor femurale poate fi cel mai ușor decelat dacă bebelușul este calm. Dacă există dubii cu privire la pulsul arterelor femurale la momentul externării, ar trebui masurată tensiunea arterială la nivelul membrelor superioare și inferioare, pentru a înlătura suspiciunea de coarctație de aortă.

D. Toracele

1. Claviculele ar trebui palpate. Pot fi depistate în cazul unei fracturi de claviculă crepitații, sau mai puțin frecvent, o deformare a claviculei. Palparea claviculei ar trebui întotdeuna repetată în cadrul examenului fizic de la externare, deoarece unele fracturi pot fi mai evidente în a 2-a sau a 3-a zi de viață. La evaluările de control după externare, o fractură de claviculă vindecată poate lăsa o proeminență fermă la suprafața osului. Fracturile de claviculă nu necesită nicio îngijire specială în primele zile de viață, în afară de manevrarea cu grijă pentru a evita durerea și, în general, se vindecă fără incidente și fără sechele. Multe fracturi de claviculă trec cu certitudine neobservate în perioada postnatală.
2. Ar trebui examinate forma și simetria toracelui. Poate fi observată ocazional prezența unuia sau mai multor mameloane accesorii pe linia mamară. Se mai pot observa mici pediculi periareolari, care în general se usucă și cad în primele zile de viață. Se poate palpa la nou-născuții la termen o tumefacție mamară datorată influenței hormonilor materni. Părinții au nevoie uneori de reasigurarea faptului că vârful procesului xifoidian, care uneori poate să proemine destul de mult la nou-născut, este normal.

E. Abdomenul. Examenul obiectiv al abdomenului la nou-născut diferă de cel al sugarului mai mare, iar această observație poate fi folosită drept avantaj.

1. Organele abdominale anterioare, în mod particular intestinul, pot fi uneori vizibile prin peretele abdominal, în special la nou-născuții cu greutate mică sau prematuri. Diastazisul de drepți abdominali este frecvent observat la nou-născuți, fiind cel mai evident în timpul plânsului. Asimetria determinată de anomalii congenitale sau formațiuni este frecvent depistată prin inspecție clinică.
2. Palparea abdomenului se realizează la început cu presiune mică sau mângâiere, mergând de la cadranul inferior către cel superior pentru a descoperi

marginile ficatului sau ale splinei. În mod normal, marginea ficatului se poate extinde până la 2,5 cm sub rebordul costal drept. Splina este în general nepalpabilă. A se reține faptul că poate fi întâlnit situs inversus.

3. După palparea cu blândețe a abdomenului, palparea profundă este posibilă, nu doar datorită dezvoltării reduse a musculaturii, dar și datorită lipsei alimentelor și a prezenței în cantități mici a aerului în intestine. Rinichii pot fi palpați, iar mase abdominale pot fi evaluate, cu toate că eficacitatea semnificativă clinic a acestei părți a examinării poate fi redusă în era ecografiei.
4. Trebuie studiat bontul ombilical. Ar trebui să se identifice vena ombilicală și una sau ambele artere ombilicale. Ar trebui menționat dacă există lichid evacuat, miros particular sau eritem periombilical. Herniile ombilicale sunt frevent întâlnite la nou-născuți, în general sunt benigne și se reduc spontan.

F. Organele genitale și rectul

1. Sexul masculin

a. Aproape fără excepție, **penisul** prezintă fimoză marcată. Lungimea penisului alungit <2,5 cm este anormală și necesită evaluare (vezi Capitolul 63). Dacă este prezent, gradul hipospadiasului trebuie precizat, de asemenea și prezența respectiv gradul de încurbare al penisului. Un medic urolog ar trebui să decidă circumcizia oricând se depistează un hipospadias.

b. Scrotul este frecvent destul de mare deoarece este un analog embrionar al labiilor și reacționează la hormonii materni. Hiperpigmentarea scrotului ar trebui să ridice suspiciunea unui sindrom adrenogenital (vezi Capitolul 63). Scrotul poate fi mărit și din cauza existenței unui **hidrocel**, o masă vizibilă prin transiluminare la nivelul uneia sau ambelor părți ale scrotului. Hidrocelul este definit ca o colecție de lichid peritoneal la nivelul scrotului determinată de permeabilitatea procesus vaginalis din etapa fetală. Este frecvent întâlnit și nu necesită nicio acțiune imediată, deși trebuie monitorizat pentru a verifica resorbția acestuia în decursul primului an de viață. **Testiculele** trebuie palpate. Acestea ar trebui să fie egale ca dimensiune și nu trebuie să fie de culoare albastră (semn de torsiune) prin pielea de la nivelul scrotului. Dimensiunea normală a unui testicul la nou-născutul la termen variază de la 1,6 cm (lungime) × 1,0 cm (lățime) până la 2,9 cm × 1,8 cm. Aproximativ 2-5% dintre băieții născuți la termen vor avea un testicul necoborât la naștere, care trebuie monitorizat pentru a constata în primele luni de viață dacă a coborât în scrot.

2. Sexul feminin

a. Labiile mici și labiile mari trebuie să fie examinate. Dimensiunea corespunzătoare labiilor minore și a celor majore se modifică în cursul ultimelor săptămâni de gestație, când se reduce proeminența labiilor minore, pe măsură ce fătul evoluează spre termen. Labiile mari ale fetițelor născute la termen sunt frecvent eritematoase și edematiate datorită hormonilor materni, care sunt responsabili și pentru evacuarea în primele zile de viață a unei secreții vaginale clare sau albe. Ocazional, o cantitate mică de sânge (pseudomenstră) însoțește această secreție după primele zile de viață, ca urmare a scăderii nivelului hormonilor materni la nou-născut.

b. Intrarea în vagin ar trebui examinată iar himenul identificat. Descoperirea unui himen imperforat, care uneori poate fi dificil de diferențiat de un chist parauretral ar trebui să impună un consult ginecologic pediatric în scopul management-ului acestuia. Formațiuni polipoidale la nivelul himenului sunt frecvent observate iar prezența lor nu are o semnificație clinică.

c. Clitorisul, a cărui proeminență se reduce odată cu mărirea vârstei de gestație, trebuie examinat. Lungimea medie a clitorisului la fetițele la termen ± 1 DS este de 4,0 ± 1,24 mm. Mărirea clitorisului, în mod special când se asociază hiperpigmentarea acestuia, ar trebui să ridice suspiciunea unui exces de hormoni androgeni (vezi Capitolul 63).

3. **Anusul** trebuie examinat cu atenție, în vederea verificării permeabilității, poziției și dimensiunii. Ocazional, o fistulă largă poate fi confundată cu orificiul anal; după o examinare mai atentă, se poate observa dacă fistula este poziționată fie anterior, fie posterior de localizarea normală a anusului.

G. Tegumentul. Există numeroase semne clinice frecvent întâlnite la nou-născuți, în mare parte benigne (vezi Capitolul 65).

1. **Tegumentele uscate**, uneori însoțite de exfoliere și descuamare, sunt frecvent întâlnite, în special la nou-născuții prematuri.
2. **Miliumul**, care reprezintă chisturi pline cu detritusuri keratinizate, sunt papule albe mici, discrete, frecvent solitare la nivelul feței sau scalpului. Miliumul se resoarbe spontan în primele săptămâni sau luni de viață.
3. **Hiperplazia glandelor sebacee** se prezintă ca niște mici papule foliculare alb-gălbui frecvent grupate la nivelul nasului. Acestea se resorb de la sine în primele săptămâni de viață.
4. **Eritemul toxic neonatal** se întâlnește la aproximativ jumătate dintre nou-născuții la termen. Clasic, leziunile de eritem toxic sunt reprezentate de papule gălbui pe un fond eritematos, fapt ce a determinat denumirea sub numele de dermatită tip „înțepături de purice". Erupția poate varia, de la câteva leziuni izolate dispersate, până la zone mai extinse, care uneori confluează, de pustule sau papule înconjurate de eritem. După decaparea și gratarea papulelor și pustulelor, se poate observa conținutul lor, bogat în eozinofile vizibile în coloratiile Giemsa și Wright. Eritemul toxic apare tipic în a 2-a sau a 3-a zi de viață, se reduce în dimensiuni în câteva zile și se resoarbe în prima săptămână de viață.
5. **Nevus simplex sau petele roz-somon** se referă la o malformație a capilarelor frecvent întânlită, localizată la nivelul frunții (tipic în formă de „V"), ceafă, pleoape, nas și buza superioară. Deși majoritatea petelor roz-somon de la nivelul feței („sărutul îngerului") dispar aproximativ în primul an, cele de la nivelul cefei („în ciupitură de barză") pot persista uneori.
6. **Melanoza pustulară tranzitorie a nou-născutului (TPMN, transient pustular melanosis neonatorum)**, mai frecvent întâlnită la copiii hiperpigmentați, se caracterizează prin pustule fragile, de 2-10 mm, ce conțin neutrofile și care se sparg spontan, lăsând în urmă un lizereu exfoliativ și macule hiperpigmentate care în cele din urmă vor dispărea (în săptămâni sau luni). Frecvent, copiii la naștere pot prezenta maculele hiperpigmentate din TPMN în etapa pustulară, care cel mai probabil au apărut in utero. Uneori, TPMN trebuie diferențiată de pustulele bacteriene (de obicei stafilococice) care în general sunt mai mari decât TPMN, determină culturi pozitive și nu sunt asociate cu maculele hiperpigmentate tipice.
7. **Pata mongoloidă**, de obicei întâlnită la indivizii cu ton mai închis al pielii și la asiatici, este formată din colecții dermale de melanocite care apar sub formă de macule sau pete cu dimensiuni diferite, de culoare neagră,

gri sau albastru-închis cenușiu, localizate cel mai frecvent la nivel fesier, deși multe alte localizări pot fi de asemenea întâlnite. Este prudent să fie semnalată la examinarea nou-născutului orice pată mongoloidă, pentru a nu exista în viitor confuzie cu echimozele traumatice.

8. **Veziculele de supt** se găsesc de obicei pe mâna sau antebrațul nou-născutului la naștere. Dispar fără incidente și nu ar trebui să reprezinte un motiv de îngrijorare.
9. **Prezența icterului** la examenul obiectiv din primele 24 ore de viață nu este normală și trebuie să impună evaluări suplimentare. După prima zi de viață prezența unui anumit grad de icter este fiziologică (vezi Capitolul 26).

H. **Ganglionii limfatici** palpabili se întâlnesc la aproximativ o treime din nou-născuții normoponderali. Au în general un diametru <12 mm și sunt frecvent localizați în regiunea inghinală, cervicală și ocazional, axilară. Limfadenopatia în exces ar trebui să determine evaluări ulterioare.

I. **Extremități, articulații și coloana vertebrală** (vezi Capitolul 58)

1. **Extremitățile.** Anomalii ale falangelor, precum polidactilia (în special polidactilia postaxială care uneori este familială), clinodactilia, sau un anumit grad de alipire sau sindactilie, sunt relativ frecvent întâlnite. Pliurile palmare ar trebui examinate. Aproximativ 4% din indivizi prezintă un pliu palmar unic la o mână. Pliurile palmare unice bilateral sunt mai puțin frecvente dar nu trebuie să provoace îngrijorare decât în asociere cu alte caracteristici dismorfice. Din cauza poziționării fetale, mulți nou-născuți prezintă adducția antepiciorului, curbarea tibiei sau chiar torsiunea tibiei. Adducția antepiciorului, cunoscută și sub denumirea de metatarsus adductus, se va corecta de cele mai multe ori de la sine în câteva săptămâni și se pot efectua ulterior exerciții de întindere a musculaturii. Grade moderate de curbare sau torsiune ale tibiei sunt de asemenea normale. Piciorul var equin sau „piciorul strâmb congenital", necesită întotdeauna intervenție ortopedică cât mai rapid posibil după naștere (vezi Capitolul 58).
2. **Articulațiile.** Toți nou-născuții ar trebui evaluați pentru prezența displaziei de șold. Se pot evidenția cracmente în articulația șoldului la manevrele Barlow, care determină dislocarea posterioară a unui șold instabil, și Ortolani, care determină reducerea luxației. Sunt mult mai frecvent întâlnite clicurile articulare decât cracmentele datorită mișcării ligamentului rotund în acetabul și nu reprezintă un motiv de îngrijorare.
3. **Coloana vertebrală.** Nou-născutul trebuie întors și suspendat cu fața în jos, cu mâna examinatorului susținând toracele. Spatele trebuie examinat, în special regiunea lombară inferioară și sacrală. O atenție deosebită trebuie acordată identificării unui sinus pilonidal, modificări la nivelul tegumentelor, sau tumefacții mici pe linia mediană care ar putea indica un mic meningocel sau alte anomalii (vezi Capitolul 57). Fosetele presacrate mediane simple, superficiale, sunt modificări ale examenului obiectiv frecvent întâlnite și nu necesită evaluări ulterioare, decât dacă ating criteriile de risc înalt pentru disrafismul spinal, cum ar fi adâncimea >0,5 cm, localizarea la >2,5 cm de linia interfesieră, sau asocierea cu alte modificări cutanate.

J. **Capul și gâtul**

1. **Capul.**

a. Scalpul. Scalpul ar trebui sa fie inspectat pentru tăieturi, abraziuni sau echimoze rezultate în urma nașterii. În mod particular trebuie menționate leziunile

de contact în urma aplicării electrozilor monitorului fetal, deoarece acestea ocazional pot să se infecteze și să necesite atenție ulterioară. Mai rar se pot identifica aplazia congenitală a pielii (cutis aplasia congenita) sau un nev sebaceu.

b. Edemul. Edematierile trebuie să fie observate și identificate, făcând distincție între bosa sero-sanguinolentă, cefalhematom și hemoragia subgaleală. Bosa sero-sanguinolentă, adesea de consistență redusă la palpare, este pur și simplu un țesut moale, edematiat în urma nașterii. Cel mai frecvent bosa este localizată la nivel occipital, dar poate avea și o formă de „cârnăcior" în zona parietală, poate traversa liniile de sutură, și adesea se remite într-o zi sau două. Cefalhematoamele, mai frecvent întâlnite în contextul unei nașteri vaginale cu ajutor instrumentar și adesea implicând unul din oasele parietale, sunt rezultatul hemoragiei subperiostale și, astfel, nu traversează liniile de sutură. Inițial, cefalhematoamele pot fi mascate de o bosă superpozantă și astfel, devin evidente în decursul primelor 3-4 zile de viață. În mod tipic sunt mai dure la palpare decât bosele și se pot remite în săptămâni sau chiar luni. Cefalhematoamele sunt o sursă de acumulare a bilirubinei în exces, care poate contribui la accentuarea icterului neonatal. Hemoragiile subgaleale, de asemenea asociate cu nașterile prin extracție cu vid, dar mai rare ca incidență, rezultă din hemoragii sub aponevroza mușchiului occipito-frontal și, clasic, rezultă o tumefacție moale, laxă, care poate migra liber din regiunea nucală către frunte. Poate fi posibil să genereze o undă de lichid de-a lungul tumefacției dintr-o hemoragie subgaleală. Dacă o hemoragie subgaleală este suspectată, copilul trebuie atent monitorizat pentru sângerări semnificative hemodinamic.

c. Oasele craniului. Oasele craniene (occipital, parietal și frontal) trebuie să fie examinate, iar liniile de sutură (sagitală, coronală, lambdoidă și metopică) ar trebui să fie palpate. Mobilitatea suturilor va exclude craniosinostoza. Mobilitatea poate fi apreciată prin plasarea policelor pe părțile opuse ale suturii și apoi apăsând alternativ în timp ce se urmărește apariția mișcării. Ar trebui precizată orice deformare a oaselor craniene care se rezolvă de la sine în primele zile de viață. De asemenea craniul trebuie să fie examinat pentru plagiocefalie și, atunci când este prezentă, trebuie oferite instrucțiuni de poziționare pentru a ajuta la rezoluția acestuia. Ocazional se poate descoperi craniotabes prin palparea oaselor craniene, determinând o depresiune similară cu efectul apăsării unei mingi de ping pong. Craniotabesul se remite în general în termen de câteva săptămâni fără a fi necesară o evaluare ulterioară dacă este un semn clinic izolat.

d. Fontanelele. Fontanelele trebuie să fie palpate. Atâta timp cât circumferința craniană este normală și există mobilitatea liniilor de sutură, nu este necesară atenția sporită asupra dimensiunii (mare sau mică) a fontanelelor. Fontanelele foarte mari semnifică o întârziere în osificare și pot fi asociate cu hipotiroidism (vezi Capitolul 61), sindroamele de trisomie, malnutriție intrauterină, hipofosfatemia și osteogeneza imperfectă. Fontanelele ar trebui să fie moi, mai ales când copilul este în poziție verticală sau șezândă. Fontanelele în tensiune sau pline ar trebui să ridice suspiciunea de presiune intracraniană crescută datorită unor cauze precum meningita sau hemoragia intracraniană acută

2. **Ochii**

Ochii trebuie examinați pentru prezența hemoragiilor la nivelul sclerelor, icterului, exudatului conjunctival, coloratia irisului, mișcarea mușchilor

extraoculari și dimensiunea pupilelor, simetria, reactivitatea și centrarea acestora. Reflexul roșu pupilar trebuie să fie evaluat iar cataracta să fie exclusă. De menționat, cataracta poate cauza fotofobie, determinând dificultatea de a obține cooperarea de la nou-născut în a-și menține ochii deschiși pentru examinare. Adesea pleoapele tumefiate fac imposibilă examinarea ochilor. În acest caz, tumefacția trebuie menționată astfel ca ochii să fie examinați ulterior.

3. **Urechile**
   A se observa dimensiunea, forma, poziția și prezența canalelor auditive, dar și a sinusurilor preauriculare, fosetelor sau pediculilor preauriculari.
4. **Nasul**
   Nasul trebuie să fie inspectat, notându-se orice deformare datorată poziției in utero, deschiderea nărilor, sau semne de leziune septală.
5. **Gura**
   Gura trebuie investigată pentru palatoschizis. Perlele lui Epstein sunt frecvent și în mod uzual întâlnite (chisturi albe de mici dimensiuni conglomerate de-a lungul rafeului median la joncțiunea dintre palatul dur și palatul moale). Semne clinice mai puțin frecvente includ chisturi ale mucoasei bucale, ranula sublinguală, chisturi alveolare, și dinți natali. Frenul sublingual trebuie de asemenea inspectat și orice grad de anchiloglosie să fie notat.
6. **Gâtul**
   Deoarece nou-născuții au gâtul destul de scurt, bărbia trebuie ridicată pentru a-l expune la o evaluare amănunțită. Gâtul trebuie să fie verificat pentru libertatea de mișcare, gușă tiroidiană, sinusuri de deschidere ale arcurilor branhiale și canalului tireoglos.

K. **Examinarea neurologică.** În abordarea examinării neurologice a nou-născutului, examinatorul trebuie să fie concomitent îngăduitor și ambițios. Pe de-o parte, anomaliile neurologice severe pot fi ascunse la examinarea nou-născutului. De asemenea, nu există dovezi clare ale semnificației prognosticului examenului neurologic neonatal. Pe de altă parte, un ochi antrenat poate interpreta un spectru larg de observații relevante din sistemul nervos al nou-născutului. Împărțirea observațiilor neuro-comportamentale în patru tipuri – vegetativ, motor, status și răspuns – permite clinicianului să surprindă detalii cu privire la competența și vulnerabilitatea nou-născutului, echilibru și dezechilibru sistemic, maturitate sau imaturitate, dar și identificarea semnelor de leziune neurologică sau deteriorare neurologică, dacă sunt prezente.

1. **Examinarea sistemului vegetativ neonatal** presupune evaluarea stabilității semnelor vitale, stabilitate neurocutanată (tegumente de culoare roz versus marmorare sau cianoză), stabilitate gastro-intestinală și prezența sau absența tremorului sau a miocloniilor. Tremorul semnificativ trebuie investigat pentru etiologii ca hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagneziemia, sau sevraj de la expunerea *in utero* la droguri cum ar fi opioidele, cocaina, tutunul, sau inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor) (vezi Capitolul 12). Strănuturile, sughițul și căscatul frecvent pot fi considerate, de asemenea, expresii subtile ale stresului sistemului nervos vegetativ la nou-născut și sunt foarte frecvent întâlnite la copiii născuți la termen. Multe din subpunctele Scorului Finnegan de abstinență neonatală sunt semne și simptome de dezechilibru ale sistemului nervos vegetativ.
2. **Evaluarea sistemului motor** începe cu evaluarea tonusului membrelor și cel axial, în mod special căutând asimetrie, cum este cea din leziunea plexului brahial. O grimasă asimetrică observată în timpul plânsului poate indica o leziune de nerv cranian VII (mai ales dacă este însoțită de închiderea incompletă a pleoapei ipsilaterale) sau absența congenitală sau hipoplazia mușchiului depresor angularis oris, o afecțiune care devine mai puțin evidentă cu trecerea timpului. Activitatea motorie de autoreglare ca mișcările mâinii către gură, ghemuirea, stabilizarea pe planul pe care este situat, apucarea, sau activitățile motorii dezechilibrate cum ar fi arcuirea, mișcările neregulate ale extremităților, evazarea degetelor mâinilor, ar trebui notate de asemenea. Segmentul motor al examenului neurologic este completat de obținerea reflexelor arhaice cum ar fi reflexul de apucare palmar și plantar, Babinski, reflexul Moro, reflexul de supt, Galant, reflexul de tonus asimetric al cefei, reflexul de pășire; de asemenea se va observa calitativ și cantitativ activitatea motorie a copilului.
3. **Cele 6 stări comportamentale ale nou-născutului** sunt somn profund, somn superficial, somnolență, stare de alertă silențioasă, stare de alertă activă și plâns. Aspectele **stării** care pot fi observate includ claritatea stărilor copilului, ansamblul de stări pe care le expune, modul în care nou-născutul se mișcă între diversele stări, abilitatea de a proteja somnul de stimuli externi, calitatea plânsului și abilitatea de a putea fi consolat.
4. În cele din urmă, poate fi observată **responsivitatea** copilului la mediul exterior. Abilitatea de a se angaja în activități de socializare poate fi luată în evidență, îndeosebi la abilitatea de a fixa și urmări o față și o voce. Mai poate fi observat răspunsul la stimuli inanimați precum abilitatea de a fixa și urmări un obiect mic de contrast puternic (ca o bilă roșie) sau să răspundă la un sunet cum ar fi un clopoțel.

L. **Rezumat.** Toți viitorii părinți speră să aibă un copil sănătos și își fac griji cu privire la posibilitatea existenței unei anomalii sau a unei boli a copilului lor. Indiferent dacă examinarea nou-născutului este efectuată împreună cu părinții sau în lipsa acestora în maternitate, medicul trebuie să expună părinților succint rezultatele examenului clinic inițial. Majoritatea nou-născuților au examene clinice normale și o trecere lină de la viața intrauterină la cea extrauterină; deși probabil sunt informații arhicunoscute cadrelor medicale, acestea sunt sursă de încântare și liniștire pentru familie. Când sunt descoperite anumite probleme sau anomalii la examenul clinic inițial, este foarte important ca acestea să fie discutate într-o manieră clară și sensibilă cu părinții, având în vedere și planuri pentru evaluări complementare, monitorizare sau tratament.

Bibliografie

Brazelton TB, Nugent JK. *Neonatal Behavioral Assessment Scale.* 4th ed. London, United Kingdom: Mac Keith Press; 2011.

Chou J. PediTools: clinical tools for pediatric providers. **http://www.peditools.org/**. Accessed May 16, 2016.

Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB. *Neonatal Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008.

Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011;128:e1259–e1267.

Mayfield SR, Bhatia J, Nakamura KT, et al. Temperature measurement in term and preterm neonates. *J Pediatr* 1984;104:271–275.

9 Îngrijirea nou-născutului sănătos

Heena K. Lee şi Elizabeth Oh

PUNCTE CHEIE

- Îngrijirea în maternităţile orientate către familie ajută la promovarea iniţierii alăptatului la sân şi a consolidării precoce a relaţiei mamă-copil.
- Îngrijirea de rutină a nou-născutului sănătos include screening-uri importante şi măsuri de prevenţie.
- Durata spitalizării mamei şi nou-născutului său, permite identificarea din timp a problemelor, asigură faptul că mama este pregătită pentru a îngriji copilul acasă şi reduce riscul de reinternare.

I. INTERNAREA ÎN MATERNITATE. Nou-născuţii sănătoşi pot fi internaţi în aceeaşi cameră cu mamele lor, aproape pe toată durata spitalizării. Trebuie să se facă tot posibilul pentru a evita separarea mamei de copil în special în timpul primei ore de viaţă („ora de aur") pentru a promova iniţierea imediată a alăptatului şi conexiunea timpurie prin contactul piele – pe piele. Întârzierea măsurării greutăţii la naştere este acceptată pentru a permite alăptarea. Aceste recomandări urmăresc iniţiativa globală „Spital – prieten al copilului" care aparţine Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (WHO, World Health Organization) şi UNICEF pentru a consolida practicile din maternităţi şi pentru a îmbunătăţi alăptatul exclusiv la sân. Îngrijirea în maternităţile orientate către familie în care asistenta medicală îngrijeşte atât mama cât şi copilul împreună în camera mamei (îngrijirea în pereche), facilitează învăţarea şi ajută la susţinerea acestei iniţiative „Spital – prieten al copilului".

A. Criteriile de internare în maternitate ale nou-născutului sănătos sau a îngrijirii în pereche împreună cu mama, pot varia între spitale. În mod tipic, condiţia minimă este o vârstă gestaţională de cel puţin 35 de săptămâni a unui nou-născut cu stare aparent bună, deşi anumite maternităţi pot specifica o greutate minimă la naştere, de exemplu 2 kg.

B. Securitatea maternităţii cât şi a camerei mamei este necesară pentru a proteja siguranţa familiei şi pentru a preveni răpirea nou-născuţilor.

1. Multe maternităţi folosesc sisteme de securitate electronice pentru a monitoriza nou-născuţii.
2. Brăţările de identificare cu numere corespunzătoare sunt plasate pe nou-născut, mamă şi tată/partener/persoană de suport cât de curând este posibil după naştere. Transportul copiilor între diferite zone nu trebuie efectuat până când brăţara de identificare nu a fost plasată.

3. Întregului personal i se cere să poarte ecuson de identificare cu fotografie, iar părinţii trebuie instruiţi să permită ca nou-născutul să fie luat doar de cineva care poartă ecuson de identificare corespunzător.

II. ÎNGRIJIREA ÎN ETAPA DE TRANZIŢIE

A. Etapa de tranziţie în general este definită ca primele 4-6 ore de la naştere. În această etapă, rezistenţa vasculară pulmonară a nou-născutului scade, circulaţia sanguină la nivelul plămânilor creşte semnificativ, oxigenarea globală şi perfuzarea se ameliorează, iar canalul arterial începe să se îngusteze sau să se închidă.

B. Întreruperea adaptării normale, de obicei datorată complicaţiilor care apar în perioada perinatală, va determina semne de afectare a nou-născutului.

C. Semne frecvente de dereglare a adaptării sunt următoarele:

1. Detresă respiratorie +/− cianoză
2. Perfuzie deficitară

D. Îngrijirea în etapa de tranziţie a nou-născutului poate avea loc în camera mamei sau în maternitate.

1. Copiii sunt evaluaţi pentru probleme care pot necesita un grad mai mare de îngrijire cum ar fi malformaţiile severe şi tranziţia inadecvată.
2. Copilul trebuie să fie evaluat la fiecare 30-60 minute în timpul acestei perioade. Evaluarea include determinarea frecvenţei cardiace, a ritmul respirator, temperatura; evaluarea coloraţiei, nuanţei tegumentare şi observarea semnelor de sevraj de la tratamentele medicamentoase administrate mamei.
3. Atunci când este suspectată o dereglare a adaptării, un copil stabil hemodinamic poate fi observat îndeaproape în cadrul normal al maternităţii pentru o scurtă perioadă de timp. Copiii cu semne persistente de tranziţie inadecvată necesită transfer către un spital cu grad mai ridicat de îngrijire.

III. ÎNGRIJIREA DE RUTINĂ

A. Plasarea în aceeaşi cameră cu mama trebuie încurajată pe durata spitalizării copilului. Oricând este posibil, examinările clinice, administrarea medicamentelor, testele de laborator de rutină şi spălarea trebuie să se efectueze în camera mamei. Pentru maternitatea centrată pe familie raportul de îngrijire nu ar trebui să depăşească 1:4 mamă-copil.

1. La internarea în maternitate sunt înregistrate greutatea copilului, circumferinţa craniană şi lungimea. Pe baza acestor măsurători, copilul este încadrat în una din următoarele situaţii: adecvat vârstei gestaţionale (AGA, average for gestational age), mic pentru vârsta gestaţională (SGA, small for gestational age), sau mare pentru vârsta gestaţională (LGA, large for gestational age) (vezi Capitolul 7).
2. Dacă vârsta gestaţională a copilului este incertă, calcularea vârstei gestaţionale poate fi efectuată cu ajutorul scorului Ballard extins (vezi Capitolul 7).

B. Temperatura copilului se stabilizează prin una dintre următoarele modalităţi:

1. Contact piele-pe-piele cu mama,
2. Masă radiantă cu senzor de temperatură servo-controlată

C. Se impune folosirea măsurilor de precauție universale în toate contactele cu pacientul.

D. Prima băiță trebuie efectuată cu apă călduță de la robinet și săpun fără substanțe active incorporate, după ce a fost înregistrată o temperatură axilară >36,4°C.

E. Există mai multe moduri acceptate pentru îngrijirea cordonului ombilical. Îngrijirea uscată a cordonului este în general suficientă și nu s-a dovedit a crește riscul infecțiilor în țările dezvoltate. Cu toate acestea, dezinfectantele precum alcoolul, coloranții antiseptici sau antibioticele topice pot fi luate în considerare dacă există probabilitatea unei infecții. Menținerea cordonului uscat promovează de asemenea detașarea timpurie a bontului ombilical.

IV. MEDICAȚIA DE RUTINĂ

A. Toți nou-născuții trebuie să primească profilaxia oftalmiei gonococice neonatale în primele două ore de la naștere, indiferent de tipul nașterii. Profilaxia constă în administrarea de Eritromicină unguent 0,5% bilateral în sacul conjunctival (vezi Capitolul 49). Deși Tetraciclina unguent 1% este la fel de eficientă, în Statele Unite ale Americii nu este disponibilă.

B. O unică doză de 0,5-1 mg Vitamina K (Fitomenadionă) intramuscular trebuie administrată tuturor nou-născuților până la 6 ore de viață pentru a preveni hemoragiile secundare deficitului de vitamina K (VKDB, vitamin K deficiency bleeding). Preparatele orale cu Vitamina K disponibile actual nu sunt recomandate din cauza VKDB tardive (care au loc la 2-12 săptămâni de viață), și sunt cel mai bine evitate prin administrarea parenterală de Vitamina K (vezi Capitolul 43).

C. Administrarea primei doze de vaccin monovalent antihepatita B fără conservanți este recomandată tuturor copiilor în timpul spitalizării, chiar dacă testul antigenului de suprafață pentru hepatita B (HBsAg) al mamei este negativ (vezi Capitolul 48).

1. Vaccinul anti-hepatită B este administrat în primele 12 ore de viață atunci când HBsAg este pozitiv sau necunoscut. Nou-născuții din mame HBsAg-pozitive necesită și imunoglobulină umană anti-hepatită B (vezi Capitolul 48).
2. Vaccinul este administrat după obținerea consimțământului parental sub forma unei singure injecții intramusculare de 0,5 ml, fie din Recombivax HB (5 μg) (Merck &Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey) sau Engerix-B (10 μg) (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia).
3. Părinții vor primi un prospect (VIS, vaccine information statement) al vaccinului în momentul administrării acestuia. Prospecte actualizate ale vaccinurilor în engleză și în alte limbi sunt disponibile pe http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis.

V. TESTELE SCREENING

A. Rezultatele testelor de screening prenatal trebuie să fie analizate și documentate pe foaia de observație a copilului în momentul nașterii. Testele de screening prenatal materne includ următoarele:

1. Grupa de sânge, Rh-ul, screening-ul anticorpilor
2. Hemoglobina și hematocritul

3. Anticorpii anti-rubeolă
4. HBsAg
5. Teste serologice pentru sifilis (Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] sau rapid plasma reagin [RPR])
6. Culturi pentru *Streptococul* de grup B (GBS)
7. Virusul imunodeficienței umane (HIV)
8. Culturi pentru gonoree și *chlamydia*
9. Testul de toleranță la glucoză
10. Rezultatele testelor antenatale incluzând screening-uri de markeri multipli și rezultatele ecografiilor
11. Testarea purtătorilor de fibroză chistică

B. Screening pentru riscul de sepsis neonatal

1. Toți nou-născuții trebuie să fie evaluați pentru riscul dobândirii perinatale a infecției cu GBS (vezi Capitolul 49) după cum este subliniat de Centrele pentru controlul și prevenția bolilor. Factorii de risc pentru sepsisul neonatal precoce includ colonizarea maternă cu GBS a tractului genito-urinar sau gastro-intenstinal, vârsta gestațională <37 de săptămâni, profilaxie neadecvată pentru GBS, temperatura intrapartum a mamei ≥38°C, ruptura membranelor de >18 ore și semne de corioamnionită.
2. Penicilina este agentul terapeutic de elecție intrapartum. Administrarea IV intrapartul a Penicilinei, Ampicilinei sau Cefazolinei (pentru femeile alergice la Penicilină fără istoric de anafilaxie) cu ≥4 ore înainte de naștere furnizează profilaxie neonatală adecvată. Femeile alergice la Penicilină cu risc înalt de anafilaxie necesită administrare de clindamicină sau vancomicină; eritromicina nu mai este recomandată.
3. Ultimele ghiduri din 2010 pot fi găsite la http://www. Cdc.gov/groupb-strep/guidelines.

C. Screening sanguin din cordonul ombilical

1. Sângele din cordonul ombilical poate fi păstrat până la 30 de zile în funcție de normele băncii de sânge.
2. Un test al grupei de sânge și testul Coombs direct (cunoscut și ca testul direct antiglobulinic sau DAT, direct antiglobulin test) trebuie efectuate oricărui copil născut dintr-o mamă care este Rh-negativă, are un screening al anticorpilor pozitiv sau care a avut un alt copil cu anemie hemolitică Coombs-pozitivă.
3. Trebuie obținute grupul sanguin și DAT de la orice copil dacă apare icter în timpul primelor 24-48 ore de viață sau există hiperbilirubinemie inexplicabilă (vezi Capitolul 26).

D. Screening-ul glicemiei

1. Copiii trebuie hrăniți devreme și frecvent pentru a prevenii hipoglicemia.
2. Copiii din mame diabetice (vezi Capitolul 2), copiii care sunt SGA sau LGA și copiii prematuri trebuie să fie evaluați pentru hipoglicemie în perioada neonatală imediată (vezi Capitolul 24).

E. Screening-ul metabolic al nou-născutului

1. Academia Americană de Pediatrie (AAP), March of Dimes și Colegiul American de Genetică medicală recomandă screening-ul universal al nou-născuților pentru patologii specifice pentru care s-au demonstrat beneficii ale depistării precoce și pentru care există un tratament eficace (vezi Capitolul 60).
2. În Statele Unite ale Americii programele de screening ale nou-născuților sunt controlate la nivel statal în toate cele 50 de state, districtul Columbiei, Guam, Puerto Rico și Insulele Virgine ale Statelor Unite.
3. Biroul Serviciilor Umane și de Sănătate al SUA a stabilit panelul recomandat de screening uniform (RUSP, Recommended Uniform Screening Panel) care listează patologiile pe care aceste programe de screening statale ar trebui să le includă universal. În prezent, RUSP conține 32 de boli primare și 26 boli secundare cum ar fi: hipotiroidism congenital, fenilcetonurie, galactozemie, hemoglobinopatii, fibroză chistică, dar și patologii ale aminoacizilor, acizilor grași și acizilor organici. O listă actualizată a patologiilor screenizate pentru fiecare stat se găsește pe http://www.babysfirsttest.org.
4. Colectarea de rutină a probelor pentru screening se face în primele 24-72 ore de viață.

F. Screening-ul bilirubinemiei

1. Înainte de externare, toți nou-născuții trebuie să fie evaluați pentru riscul dezvoltării ulterioare a unei hiperbilirubinemii semnificative. Măsurarea bilirubinei serice sau măsurarea transcutanată a bilirubinei înainte de externare, împreună cu evaluarea factorilor de risc anticipează cel mai bine dezvoltarea ulterioară a unei hiperbilirubinemii care să necesite tratament. Determinarea bilirubinei totale serice se poate efectua în momentul screening-ului pentru bolile metabolice neonatale.
2. Factorii de risc pentru dezvoltarea unei hiperbilirubinemii importante includ boala hemolitică, prematuritatea, deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD), etnia (în mod special est-asiaticii), prezența cefalhematomului sau echimozelor semnificative, alăptatul exclusiv la sân cu scădere în greutate și antecedente heredo-colaterale de fototerapie.
3. Icterul apărut în primele 24 de ore este considerat patologic și justifică determinarea nivelului seric al bilirubinei.
4. Valoarea bilirubinei trebuie reprezentată grafic și interpretată într-o nomogramă a bilirubinei în funcție de numărul de ore de la naștere pentru a preciza necesitatea fototerapiei (vezi Capitolul 26).
5. Părinților li se vor oferi informații verbale și scrise cu privire la icterul nou-născutului.

G. Screening-ul autitiv

1. Screening-ul de rutină pentru afectarea auzului la nou-născuți este finanțat în majoritatea statelor (vezi Capitolul 68) după cum s-a subliniat de către AAP și The Joint Commitee on Infant Hearing.
2. Trebuie să se acorde părinților informații scrise sau verbale despre rezultatele testului auditiv, împreună cu recomandări atunci când sunt necesare.

H. Screening-ul afecțiunilor cardiace congenitale critice

1. Începând din 2011, Biroul Serviciilor Umane și de Sănătate al SUA recomandă ca screening-ul afecțiunilor cardiace congenitale critice (CCHD, critical congenital heart disease) efectuat cu ajutorul pulsoximetriei să fie adăugat la panelul uniform de screening al nou-născutului. Acest lucru a fost aprobat, susținut de către AAP, American Heart Association și American College of Cardiology Foundation (vezi Capitolul 41).
2. CCHD sunt malformații congenitale ce necesită intervenții chirurgicale sau proceduri intervenționale prin cateterism cardiac în primul an de viață. Împreună cu o examinare clinică, pulsoximetria și-a dovedit abilitatea de a identifica anumite CCHD la nou-născuți înaintea externării din spital și la unii nou-născuți înainte de apariția unui suflu cardiac sau a altui semn/simptom.
3. Pulsoximetria ca screening (saturațiile în oxigen pre- și postductale) este cel mai probabil în măsură să contribuie la diagnosticarea următoarelor șapte CCHD:
   a. Sindromul hipoplaziei cordului stâng
   b. Atrezia pulmonară
   c. Tetralogia Fallot
   d. Întoarcere venoasă pulmonară total anormală
   e. Dextro-transpoziție de mari vase
   f. Atrezia tricuspidiană
   g. Truncus arteriosus
4. Alte CCHD care nu ar putea fi detectate la fel de eficient prin pulsoximetrie includ coarctația de aortă, ventriculul drept cu dublă cale de ieșire, anomalia Ebstein, arcul aortic întrerupt, ventriculul unic și levo-transpoziția de mari vase.
5. O saturație normală a oxigenului citită prin pulsoximetrie nu exclude toate afecțiunile cardiace congenitale. În schimb, o saturație scăzută nu semnifică întotdeauna existența unei afecțiuni cardiace congenitale; poate reflecta circulația de tranziție postnatală a nou-născutului sau o patologie non-cardiacă, precum sepsisul sau afecțiuni pulmonare (tahipneea tranzitorie a nou-născutului, sindromul aspirației de meconiu, pneumonia, hipertensiunea pulmonară a nou-născutului, pneumotoraxul).

VI. EVALUĂRI DE RUTINĂ

A. Clinicianul trebuie să efectueze o examinare obiectivă completă în primele 24 de ore de la naștere.

B. Semnele vitale, ce includ frecvența respiratorie, frecvența cardiacă și temperatura măsurată subaxilar sunt înregistrate la fiecare 8-12 ore.

C. Diureza și tranzitul intestinal sunt consemnate în foaia de observație a nou-născutului. Prima diureză trebuie să aibă loc până la 24 de ore de viață. Prima eliminare a meconiului apare în mod normal până la vârsta de 48 de ore. Întârzierea diurezei sau a tranzitului este un motiv de îngrijorare și necesită investigații.

D. Greutatea este consemnată în foaia de observație a copilului. Scăderea ponderală mai mare de 10-12% față de greutatea de la naștere, deși frecventă, ar trebui investigată, în mod special la nou-născuții alimentați exclusiv la

sân. Susținerea lactației este importantă pentru a ajuta la stabilirea unui management ulterior la pacienții internați și la cei din ambulator. Dacă rația calorică este adecvată, trebuie să fie luate în considerare etiologii organice, cum ar fi infecțiile, patologii metabolice sau tiroidiene.

VII. ASPECTE FAMILIALE ȘI SOCIALE

A. Vizitele din partea rudelor sunt încurajate și reprezintă un element important în cadrul îngrijirii centrate pe familie. Cu toate acestea, rudele care prezintă febră, semne de afectare respiratorie sau gastro-intestinală acută, sau cu istoric recent de expunere la boli contagioase, cum sunt varicela sau gripa, sunt descurajate să viziteze nou-născutul.

B. Implicarea serviciilor sociale este de ajutor în anumite circumstanțe precum mamele adolescente; lipsa sau limitarea îngrijirii prenatale; istoric de violență domestică; abuzul de substanțe al mamei; istoric de implicare anterioară al serviciului de protecție a copilului sau agenții similare.

VIII. ALIMENTAȚIA. Frecvența, durata și volumul fiecărei mese vor depinde de tipul de hrănire al copilului cu lapte matern sau formulă de lapte. Detalii despre fiecare ședință de hrănire trebuie să fie notate în foaia de observație a copilului.

A. Alimentația exclusiv la sân în primele 6 luni de viață a fost pentru mult timp obiectivul WHO, Departamentului pentru Sănătate și Servicii Umane al SUA, AAP și Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor.

1. Mamele ar trebui să inițieze alăptatul cât mai curând posibil după naștere, de preferință din sala de nașteri, apoi să își hrănească nou-născutul la cerere, de 8-12 ori pe zi în timpul spitalizării acestuia (vezi Capitolul 22).
2. Consultarea cu un specialist în alăptare pe parcursul spitalizării postpartum este înalt recomandată pentru toate mamele care alăptează.

B. Formule standard de lapte cu conținut de fier și cu 0,64-0,67 cal/mL sunt oferite copiilor pentru care se contraindică alimentația la sân, sau la cererea unei mame care decide hrănirea cu formule de lapte. Dacă nu sunt contraindicate din cauza unui istoric familial important, formule cu lactoză și proteine din lapte (zer și cazeină) pot fi administrate tuturor nou-născuților.

1. Copiii alimentați cu formule de lapte sunt hrăniți la fiecare 3-4 ore.
2. În timpul primelor zile din viață toți nou-născuții sănătoși trebuie să consume cel puțin 15-30 de ml/masă.

IX. CIRCUMCIZIA LA NOU-NĂSCUȚI

A. AAP atestă beneficii medicale dovedite științific ale circumciziei nou-născuților de sex masculin. Cu toate acestea, aceste date nu sunt suficiente pentru a recomanda circumcizia neonatală de rutină. Potențialele beneficii sunt incidența redusă a infecțiilor de tract urinar în primul an de viață, risc redus de dezvoltare a cancerului penian și reducerea riscului dobândirii bolilor cu transmitere sexuală, în particular infecția HIV.

B. Un consimțământ informat este obținut înainte de efectuarea procedurii. Potențialele riscuri și beneficii ale procedurii sunt explicate părinților.

1. Rata per total a complicațiilor circumciziei la nou-născuți este aproximativ 0,5%.
2. Cele mai frecvente complicații sunt sângerările (~0,1%) urmate de infecții. Trebuie obținut de la părinți un istoric familial de tulburări de coagulare cum ar fi hemofilia sau boala von Willebrand, în momentul semnării consimțământului informat. În cazul în care istoricul familial este pozitiv, testele corespunzătoare pentru a exclude o tulburare de coagulare trebuie să fie efectuate înainte de realizarea procedurii.
3. Părinții ar trebui să înțeleagă faptul că circumcizia la nou-născuți este o procedură electivă; decizia de a-și supune fiul intervenției de circumcizie este voluntară și nu necesară din punct de vedere medical.
4. Contraindicațiile circumciziei în perioada imediat postnatală care pot necesita consulturi ulterioare includ următoarele:
   a. Status clinic instabil sau stare de boală
   b. Copiii prematuri. Circumcizia trebuie temporizată până când atinge dimensiunile necesare astfel încât procedura să fie efectuată în siguranță.
   c. Diagnosticul de tulburare de coagulare congenitală. Circumcizia poate fi efectuată dacă nou-născutului i se administrează tratamentul corespunzător înainte de intervenție (administrare de factor VIII sau IX).
   d. Penis de dimensiuni mici sau „îngropat"
   e. Anomalii ale penisului care includ hipospadias, ambiguitate, încurbarea congenitală a penisului sau micropenis
   f. Criptorhidie bilaterală. Circumcizia trebuie amânată până când va fi validată de către un urolog pediatru.

C. Circumcizia neonatală trebuie să fie acompaniată de analgezie adecvată. Dacă se utilizează unguentele analgezice topice, acestea pot cauza o incidență mai mare a iritației tegumentare la copiii cu greutate mică la naștere în comparație cu copiii cu greutate normală. Astfel, tehnicile de blocaj al nervului penian sunt recomandate în acest grup de nou-născuți.

D. Pe lângă analgezie, și alte metode reconfortante sunt furnizate copilului în timpul circumciziei.

1. Sucroza de douăzeci și patru la sută administrată pe o suzetă, în funcție de protocolul maternității, poate fi adjuvant al analgeziei.
2. Extremitățile superioare ale copilului trebuie să fie înfășate iar copilul să fie plasat pe o masă căptușită, de circumcizie, legat doar la nivelul membrelor inferioare.
3. Administrarea de paracetamol înaintea procedurii nu este o metodă complementară eficientă pentru analgezie.

E. Circumcizia la nou-născut poate fi efectuată utilizând oricare din cele trei metode:

1. Pensa Gomco
2. Pensa Mogen
3. Dispozitivul Plastibell

F. Părinții trebuie să primească instrucțiuni scrise sau verbale care vor explica îngrijirea post-circumcizie.

X. PREGĂTIREA PENTRU EXTERNARE

A. Instructajul părinților cu privire la îngrijirea de rutină a nou-născutului trebuie să fie inițiată la naștere și continuată până la externare. În plus față de instructajului verbal, informația scrisă poate fi de ajutor iar în anumite cazuri este obligatorie. Următoarele probleme ale nou-născutului trebuie revizuite la externare:

1. Aportul oral adecvat, în mod special pentru copiii hrăniți la sân. Aceasta presupune un minim de opt mese pe zi; un scutec ud pe zi, constant din a 6-a zi de viață; și cel puțin un scaun pe zi.
2. Îngrijirea de rutină a cordonului ombilical și a tegumentelor
3. Îngrijirea de rutină post-circumcizie (când este cazul)
4. Semne de boală ale copilului cum ar fi febra, iritabilitatea, letargia sau un orar de hrănire deficitar
5. Observarea icterului neonatal
6. Mediu de somn sigur, cum ar fi decubit dorsal cu fața în sus pentru somn, utilizând cearceafuri pentru pătuț strâns fixate, fără a avea pături libere sau materiale în pătuț, și somnul să se efectueze în preajma patului mamei dar fără a dormi împreună cu aceasta.
7. Instalarea și utilizarea adecvată a unui scaun de copii în interiorul mașinii
8. Alte probleme de siguranță ale copilului cum ar fi menținerea unui mediu lipsit de fum, verificarea detectoarelor de fum, scăderea temperaturii apei calde și igiena mâinilor.

B. Pregătirea de externare

1. Orice pereche mamă-copil trebuie să fie evaluat pentru a determina timpul optim de externare.
2. Durata de spitalizare a mamei și a nou-născutului trebuie să fie suficient de lungă pentru a identifica probleme timpurii și pentru a ne asigura de faptul că mama este abilă și pregătită să îngrijească copilul acasă.
3. Se vor face toate eforturile posibile pentru a promova externarea simultană a mamei și a copilului său.

C. AAP recomandă ca următoarele criterii minime de externare să fie atinse de orice nou-născut la termen (vârstă de gestație de 37 0/7 până la 41 6/7 săptămâni) atunci când este externat.

1. Evoluția și examenul clinic nu arată anomalii care să necesite spitalizare în continuare.
2. Semnele vitale ale copilului sunt în intervale normale (cu variațiile fiziologice adecvate) și sunt stabile pentru 12 ore înaintea externării.
3. Copilul a urinat regulat și a eliminat cel puțin un scaun spontan.
4. Copilul a finalizat cu succes cel puțin două hrăniri complete.
5. Nu există hemoragie excesivă la locul circumciziei pe o durată de minim 2 ore.
6. Semnificația clinică a icterului a fost evaluată și s-a determinat planul de management adecvat și reevaluare clinică.

7. Copilul a fost evaluat corespunzător și monitorizat pentru sepsis pe baza factorilor de risc materni.
8. Au fost revizuite testele de laborator materne și ale copilului.
9. S-a administrat copilului vaccinul inițial anti-hepatitic B.
10. S-a actualizat statusul vaccinărilor mamei, incluzând vaccinul antigripal (în timpul sezonului gripal) și anatoxina tetanică, difterică redusă și pertussis acelular (Tdap).
11. Screening-urile metabolic, auditiv și CCHD ale nou-născutului au fost completate corespunzător protocolului spitalicesc și normelor statale.
12. S-a demonstrat competența părinților de a îngriji nou-născutul.
13. S-a obținut un scaun de siguranță adecvat pentru mașină iar părintele a demonstrat că știe să utilizeze corect scaunul și să poziționeze copilul.
14. Membrii familiei sau alte persoane suportive sunt la dispoziția mamei și a copilului după externare.
15. În continuare a fost identificată o sursă de îngrijire medicală coordonată de un doctor (servicii medicale ambulatorii).
16. Au fost evaluați factorii de risc sociali, de mediu și familiali.

D. Copiii prematuri tardivi care au între 35 0/7 și 36 6/7 săptămâni de gestație sunt frecvent eligibili pentru transferul către o maternitate de îngrijire a nou-născuților sănătoși sau a perechii mamă-copil. Cu toate acestea, au un risc mai mare de morbiditate și mortalitate decât nou-născuții la termen și au șanse mai mari de a întâmpina probleme în perioada neonatală, cum ar fi icterul, instabilitatea termică, dificultăți de hrănire și tulburări respiratorii. În cazul prematurilor tardivi, în mod obișnuit, nu sunt așteptări de a atinge competențele necesare pentru externare înainte de 48 ore de viață. Criteriile AAP de externare pentru prematurii tardivi sunt similare criteriilor dezvoltate pentru copiii sănătoși născuți la termen, cu următoarele adăugări:

1. A fost determinată vârsta gestațională precisă.
2. A fost identificat un serviciu medical ambulator și a fost stabilită o vizită pentru reevaluare până la 48 ore de la externare.
3. S-a documentat în foaia de observație o evaluare formală a alăptării la sân de către personal calificat cel puțin de 2 ori zilnic, de la naștere.
4. Copilul a avut 24 de ore de hrănire cu succes, cu abilitatea de a coordona suptul, înghițirea și respirația în timpul hrănirii.
5. S-a dezvoltat un plan de hrănire care este înțeles de către familie.
6. Copilul a trecut testul scaunului de siguranță din mașină fiind evaluat pentru apnee, bradicardie, sau desaturare, iar rezultatele sunt înscrise în foaia de observație.

XI. REEVALUAREA

A. Pentru copiii externați înainte de 48 de ore de viață trebuie programată o vizită a unui furnizor de servicii medicale în decurs de 48 de ore de la externare. Dacă o reevaluare precoce nu poate fi asigurată, externarea timpurie ar trebui amânată.

B. Pentru nou-născuții externați între 48-72 ore de viață, reevaluarea ambulatorie trebuie efectuată în termen de 2 sau 3 zile de la externare. Alegerea momentului reevaluării ar trebui să se bazeze pe riscul dezvoltării ulterioare a hiperbilirubinemiei, tulburărilor de hrănire sau alte modificări.

C. Vizita de reevaluare (follow-up) are ca scop îndeplinirea următoarele funcții:

1. Să stabilească o relație cu serviciul ambulator și să verifice planul pentru întreținerea îngrijirii medicale.
2. Să stabilească starea generală de sănătate a copilului luând în considerare greutatea, gradul de hidratare, gradul de icter și să identifice orice altă problemă nou apărută.
3. Să revizuiască orarul de hrănire; să încurajeze și să susțină alăptatul la sân.
4. Să revizuiască caracterul adecvat al orarului de micțiune și defecație.
5. Să furnizeze recomandări cu privire la susținerea lactației dacă aportul alimentar comparativ cu pierderile nou-născutului nu este mulțumitor.
6. Să evalueze calitatea legăturii mamă-copil.
7. Să îmbunătățească educația maternă și a familiei.
8. Să revizuiască rezultatele testelor de laborator modificate.
9. Să efectueze teste screening conform normelor statale.
10. Să evalueze bunăstarea părinților și să facă screening pentru depresia maternă postpartum.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827–e841.

Benitz WE. Hospital stay for healthy term newborn infants. *Pediatrics* 2015;135(5):948–953.

Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, et al. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. *Pediatrics* 2015;135(1):e16–e23.

Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-10): 1–32. **http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines**. Accessed May 17, 2016.

Warren JB, Phillipi CA. Care of the well newborn. *Pediatr Rev* 2012;33(1):4–18.

World Health Organization, United Nations Children's Fund. The baby-friendly hospital initiative. **http://www.who.int/nutrition/topics/bfhi/en** and **http://www.babyfriendlyusa.org**. Accessed May 17, 2016.

10 Anomalii genetice întâlnite în maternitate

Carlos A. Bacino

PUNCTE CHEIE

- Aproximativ 1 din 20 de nou-născuți au un defect congenital major.
- Evaluarea include un istoric medical/familial și un examen fizic cuprinzător.
- Testarea trebuie directionată către o etiologie suspectată.

I. PRINCIPII GENERALE

A. Aproximativ 4-5% dintre nou-născuți prezintă un defect congenital major și necesită evaluare genetică. Aceste defecte congenitale sau malformații pot fi sporadice sau asociate cu alte anomalii. Unii copii pot avea trăsături fizice în conformitate cu sindroame bine cunoscute, în timp ce alții pot avea anomalii sporadice detectate prenatal sau postnatal. Alte forme de prezentare neonatală includ acidoza întâlnită în unele erori înnăscute de metabolism (IEM, inborn errors of metabolism), convulsii inexplicabile, hipotonie extremă sau tulburări de alimentație. Copiii născuți cu organe genitale ambigue au nevoie de o evaluare multidisciplinară, implicând clinicieni din următoarele domenii: genetică, endocrinologie, urologie, pediatrie sau neonatologie și fiziologie. O evaluare clinică minuțioasă necesită un istoric prenatal detaliat, un istoric familial și un examen clinic cuprinzător, care frecvent include măsurători antropometrice.

B. Anomaliile congenitale sunt considerate majore sau minore.

1. **Malformațiile majore** sunt anomalii structurale cu repercursiuni medicale și cosmetice. Pot necesita intervenție chirurgicală. Exemplele includ palatoschizis și afecțiuni cardiace congenitale precum tetralogia Fallot.
2. **Malformațiile minore** sunt fără semnificație medicală sau cosmetică. Un exemplu este reprezentat de pliul palmar unic transvers, deși majoritatea anomaliilor minore sunt limitate la nivelul regiunii gâtului și capului. Malformațiile minore pot contribui la diagnosticul sau recunoașterea unui sindrom specific. Copiii cu trei sau mai multe malformații minore prezintă un risc înalt de a avea o malformație majoră (între 20% și 25%) și/sau un sindrom.

C. Malformațiile majore și minore aparțin adesea unor tipare

1. Un **sindrom** este format dintr-un grup de anomalii care se asociază datorită unor etiologii unice sau asemănătoare, cu o cauză cunoscută sau necunoscută, spre exemplu sindromul Down datorat trisomiei 21.

2. **Asocierile** malformative reprezintă anomalii grupate care au loc mai frecvent simultan decât sporadic, spre exemplu asocierea VACTERL (maformații vertebrale, anale, cardiace, fistula esotraheală, renale și ale radiusului/membrelor) pentru diagnosticul cărora sunt necesare coexistența a cel puțin trei malformații.
3. **Defectele de dezvoltare** interesând o regiune sunt descrise ca un grup de anomalii ce rezultă din dezvoltarea defectuoasă a unui grup de celule înrudite (zonă de dezvoltare). În acest caz, ariile embrionare implicate sunt în general înrudite din punct de vedere spațial, dar la nou-născut pot să nu fie adiacente. Un exemplu este reprezentat de holoprozencefalie care afectează partea anterioară a encefalului și fața și este secundar unei anomalii a unui grup de celule care formează porțiunea rostrală a mezodermului precordal, care în cele din urmă va induce dezvoltarea creierului anterior și etajului mijlociu al feței.
4. **Disrupțiile** sunt evenimente extrinseci care au loc în timpul dezvoltării normale. Aceste evenimente pot compromite circulația fetală și pot determina o malformație congenitală majoră. Un exemplu este reprezentat de benzile amniotice care pot duce la amputarea a degetelor și a membrelor.
5. **Deformările** pot avea loc atunci când o forță fizică acționează asupra unor structuri formate anterior. Exemple de deformări includ supraaglomerarea intrauterină sau oligohidramnios care pot determina plagiocefalia și piciorul strâmb congenital.

II. INCIDENȚA. Centrele de prevenție și control al bolilor (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) monitorizează rata malformațiilor congenitale din Statele Unite (http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/data.html). Aproximativ 1 din 33 de copii prezintă o malformație congenitală majoră. Malformațiile congenitale sunt responsabile de 20% din decesele infantile.

III. ETIOLOGIA. Etiologia a aproximativ 50% din malformațiile congenitale este necunoscută. Etiologia procentului rămas este atribuită după cum urmează: 6-10% anomalii cromozomiale, între 3 și 7,5% patologii monogenice cu transmitere mendeliană, între 20 și 30% etiologie multifactorială și între 4 și 5% factori de mediu. Dezvoltarea tehnologiilor moleculare mai sensibile va stabili etiologia în mai multe cazuri.

IV. ABORDAREA COPILULUI CU MALFORMAȚII CONGENITALE

A. Un istoric cuprinzător este un pas important în evaluarea copilului cu o malformație congenitală.

1. Istoricul **prenatal** trebuie să includă următoarele:
   a. Bolile cronice materne cum ar fi diabetul (insulino și noninsulinodependent), convulsiile, hipertensiunea arterială, distrofia miotonică, fenilcetonuria, boala Graves (vezi Tabelul 10.1 pentru factorii de risc prenatali și efectele acestora).
   b. Expunerea la substanțe farmacologice trebuie să ia în considerare medicamente prescrise, cum ar fi antihipertensivele (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei), medicamente anticonvulsivante, agenți

Tabelul 10.1. Teratogeni umani bine cunoscuți

Tipul expunerii	Efectul asupra fătului
Substanțele farmacologice	
Aminopterină/ Metotrexat	Restricția creșterii, palatoschizis, sindactilia, defecte scheletale, craniosinostoze, trăsăturile dismorfice
Acidul retinoic	Defecte ale CNS, microtie, ID, defecte conotruncale: VSD, ASD, TOF
Litiu	Anomalia Ebstein
Propiltiouracil, iod	Hipotiroidism
Warfarină	Anomalii scheletale, epifize displazice, hipoplazia osului nazal
Inhibitorii ACE	Defecte ale oaselor craniene, hipoplazia/ agenezia renală
Alcoolul	Sindromul alcoolismului fetal, tulburări ale dezvoltării neurologice legate de alcool
Talidomida	Defecte de reducție a membrelor
Acidul valproic	Defecte de tub neural
Fenitoina	Trăsături dismorfice, unghii hipoplazice, palato sau cheiloschizis, ID, restricție de creștere
Dietilstibestrol	Neoplasm cervical cu celule clare la fetii de sex feminin
Cocaina	Tulburări vasculare, anomalii ale CNS
Misoprostol (Cytotec)	Malformații ale membrelor, absența degetelor
Statine (inhibitorii de HMG-CoA reductază)	Defecte ale membrelor, anomalii ale CNS, boli cardiace congenitale
Afecțiuni materne	
Fenilcetonuria maternă	Microcefalie, ID
Miastenia gravis	Miastenia neonatală
Lupus sistemic eritematos	Tulburări de conducere cardiacă
Diabet zaharat	Defecte de tub neural, agenezie sacrală, boli cardiace congenitale, anomalii renale

(continuare)

Tabelul 10.1. Teratogeni umani bine cunoscuți *(Continuare)*

Tipul expunerii	Efectul asupra fătului
Alte expuneri	
Radiații	Avort, restricția creșterii
Expunere prelungită la căldură	Microcefalie
Fumat	Restricția creșterii
Plumb	Greutate mică la naștere, deficite neurologice și comportamentale
Mercur	Anomalii ale CNS, deficite neurologice și comportamentale
Infecții	
Varicela	Cicatrici ale membrelor
Citomegalovirus	Microcefalie, corioretinită, ID
Toxoplasmoza	Microcefalie, calcificări intracerebrale, ID
Rubeola	Microcefalie, surditate, boli cardiace congenitale, ID

CNS, sistem nervos central; ID, retard mintal; VSD, defect septal ventricular, ASD, defect septal atrial; TOF, Tetralogia Fallot; ACE, enzima de conversie a angiotensinei.

antineoplazici (metotrexat) și droguri ilicite (ex. cocaină). Alte substanțe farmacologice care pot determina defecte congenitale includ misoprostolul (pentru inducerea avortului). Momentul expunerii este important. Agenții teratogeni au tendința de a avea efectul maxim în timpul etapei embrionare, de la începutul săptămânii a patra până la sfârșitul săptămânii a șaptea postfertilizare, cu excepția formelor severe de holoprozencefalie, când expunerea poate avea loc în preajma sau înainte de ziua 23 (vezi Anexa B).

c. Infecții și imunizări

d. Istoricul social

e. Alte expuneri includ alcoolul; agenții fizici precum razele X, temperatura ridicată; agenții chimici; tutunul (vezi Tabelul 10.1).

f. Statusul nutrițional

g. Tulburări de fertilitate și asistența reproducerii (ex. antecedente de avort, fertilizare in vitro [IVF, *in vitro* fertilization] sau tratament pentru stimularea ovulației). Boli genetice precum sindromul Beckwith-Wiedemann, sindromul Silver-Russel și sindromul Angelman, care pot fi cauzate de tulburări ale fenomenului de imprinting (mutații epigenetice), au fost întâlnite la copiii concepuți prin tehnologia reproducerii asistate folosind injectarea intracitoplasmatică a spermatozoidului [ICSI, intracytoplasmic sperm injection].

h. Sarcini multiple (vezi Capitolul 11)

i. Este necesară cunoașterea rezultatelor unor studii prenatale, inclusiv ale ecografiei, imagisticii prin rezonanță magnetică (MRI) și ale studiilor cromozomiale și de transcriptomică prin microarray efectuate asupra unor probe obținute prin amniocenteză, biopsie de vilozități coriale (CVS, chorionic villi sampling) sau recoltare percutanată de sânge din cordonul ombilical.

j. Este necesară documentarea rezultatelor screening-urilor din trimestrul I și al II-lea, inclusiv triplul test și cvadruplu test. Screening-ul de trimestrul I combină utilizarea translucenței nucale cu nivelele plasmatice ale proteinei plasmatice A asociată sarcinii (PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein A) și ale gonadotropinei corionice umane (hCG, human chorionic gonadotropin) măsurată ca subunitate beta liberă (β-hCG) sau hCG totală. Screening-ul din trimestrul II include determinarea alfa-fetoproteinei (AFP, alpha-fetoprotein), estriolului neconjugat (uE3, unconjugated estriol), β-HCG liber în cadrul triplului test, plus inhibina A, ca parte componentă a testului cvadruplu. Un nivel plasmatic matern scăzut al alfa-fetoproteinei (MSAFP, maternal serum alpha-fetoprotein) poate fi întâlnit în trisomiile 21, 18 și 13. Un nivel plasmatic ridicat al MSAFP poate reprezenta un semn al gestațiilor multiple, defectelor de tub neural de tip deschis, defectelor de perete abdominal, iminenței de avort, hidronefrozei congenitale, sau epidermolizei buloase. Un nivel ridicat al hCG poate fi întâlnit în trisomia 21, în timp ce nivelul scăzut al hCG poate să apară în trisomiile 18 și 13.

k. Testarea prenatală nonivazivă (NIPT, noninvasive prenatal testing) începe să înlocuiască testele screening din primul si al doilea trimestru. Această tehnică constă în analiza ADN-ului fetal liber prezent în sângele matern. Multe companii oferă această analiză și majoritatea semnalează prezența unor trisomii comune cum sunt trisomia 21 (sindromul Down, cu sensibilitate de 99,3%) și trisomia 18 (sensibilitate de 97,4%). Sensibilitatea este redusă pentru trisomia 13 (91,4%) și cromozomii sexuali (91%). NIPT este utilizată în situații cu risc înalt precum vârsta înaintată a mamei și rezultate anormale ale ecografiilor. Pentru situațiile cu risc redus sunt preferate screening-urile convenționale de trimestrul I și II. Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor recomandă metodele convenționale de screening drept cea mai potrivită alegere pentru screening-ul de linia I la majoritatea femeilor din populația generală obstetricală.

l. Noi metode de NIPT includ microdelețiile uzuale, de exemplu microdeleția 22q11.2 (sindromul DiGeorge/velocardiofacial [VCFS, velocardiofacial syndrome]) și deleția Wolf-Hirschhorn.

m. Calitatea și frecvența mișcărilor fetale ar trebui documentate. Mișcările rapide și intense pot fi datorate convulsiilor fetale, în timp ce reducerea mișcărilor poate fi întânlită în atrofia musculară spinală, sindromul Prader-Willi sau alte miopatii congenitale.

2. **Istoricul familial** trebuie să includă următoarele întrebări:

a. Există copii anteriori cu anomalii congenitale multiple?

b. Care este etnia părinților? Unele patologii sunt mai frecvente în anumite populații specifice.

c. Există cosanguinitate sau sunt părinții din aceeași zonă geografică? Care este numărul populației din comunitatea părinților? În cazul unor boli autozomal recesive rare părinții pot fi înrudiți.

d. Există antecedente de infertilitate, avorturi, anomalii congenitale multiple, decese neonatale sau copii cu întarziere de dezvoltare? Acestea pot fi secundare unor rearanjări cromozomiale echilibrate la unul dintre părinți, dar dezechilibrate la făt.

3. **Evenimentele pre- și perinatale** trebuie să fie evaluate:
   a. Care a fost prezentația fetală și cum și pentru cât timp a avut loc angajarea capului? A fost fătul înghesuit, așa cum se întâmplă în cazul sarcinilor multiple? Există anomalii uterine (ex. uter septat, miomatoză)? Deformări variate, sinostoza sagitală și piciorul strâmb congenital pot fi determinate de lipsa spațiului pentru făt.
   b. Care a fost modelul de creștere pe parcursul gestației? A existat restricție de creștere proporțională sau disproporțională?
   c. Care a fost tipul de naștere? A existat suferință fetală sau alte evenimente potențial cauzatoare de hipoxemie?
   d. Aspectul placentei: Există dovezi ale unor infarcte placentare? Este cordonul ombilical normal? La inspecția cordonului se pot descoperi stenoze severe, trombi sau noduri.
4. **Evenimente neonatale**
   a. Care au fost scorurile Apgar? A fost necesară reanimarea? A fost necesară intubația sau ventilația mecanică asistată? Au existat dificultăți severe de hrănire ce au necesitat nutriție parenterală sau alimentarea prin sondă nazogastrică? Au existat convulsii neonatale? A existat hipotonie sau hipertonie?

B. Examenul clinic

1. **Măsurători antropometrice.** Evaluarea parametrilor de creștere este extrem de importantă pentru a determina tipare de creștere precum restricția, creșterea exagerată, disproporționalitatea sau microcefalia. În plus, măsurarea precisă a unor structuri anatomice și a reperelor poate contribui la procesul de evaluare diagnostică. Exemple sunt lungimea urechii, măsurători oculare pentru hipertelorism sau hipotelorism (ochi depărtați sau apropiați), lungimea degetelor sau distanța intermamelonară. Există tabele extinse de referință pentru multe dintre aceste măsurători și sunt disponibile pentru copiii de toate vârstele, inclusiv prematuri începând cu vârsta de gestație de 27 săptămâni (vezi „Bibliografie selectivă").
2. **O evaluare clinică minuțioasă** este necesară pentru a constata prezența trăsăturilor dismorfice: forma capului (ex. craniosinostoze, trigonocefalia, brahicefalia); forma urechilor (ex. microtia, fosete sau pediculi preauriculari) și poziționarea; hipoplazia mediofacială, palatoschizis, micrognația, gâtul scurt; și anomalii ale membrelor (ex. asimetria, clinodactilia, brahidactilia, polidactilia). O descriere clinică bună poate ajuta diagnosticarea deoarece elementele clinice pot fi identificate cu cele dintr-o bază de date cum este Baza de Date a Dismorfologiei din Londra (London Dismorphology Database), Imagini ale sindroamelor standard și ale malformațiilor nediagnosticate (POSSUM, Pictures of Standard Syndrome and Undiagnosed Malformations). Unele semne clinice pot fi mascate de aspecte ale actului medical/îngrijirii clinice, cum sunt poziția sondei endotraheale și fixarea cu banda adezivă sau atela de fixare a brațului pentru abord intravenos și bandă adezivă la nivelul membrelor. În acest caz, nou-născutul trebuie reexaminat când acestea nu mai sunt prezente.
3. **Evaluările auxiliare** includ un screening auditiv (testarea emisiei otoacustice) care se efectuează de obicei înaintea externării din maternitate sau unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) și o evaluare oftalomologică.

C. Examene de laborator

1. **Studiile cromozomiale** sunt efectuate în mod tipic din sânge total în eprubete heparinizate. Limfocitele T din sânge sunt stimulate cu ajutorul unor substanțe mitogene, cultivate pentru 72 de ore, poziționate pe lame și cariotipate cu ajutorul unor tehnici de bandare precum bandarea-G Giemsa și tripsină (GTG, Giemsa trypsin G-banding). La copiii cu stare gravă, cei cu imunosupresie sau care au o valoare redusă a celulelor T (precum în sindromul DiGeorge), proliferarea celulară poate fi afectată iar stimularea celulară eșuează. În acest caz este de preferat să se efectueze o analiză moleculară precum hibridizarea genomică comparativă (aCGH, array comparative genomic hybridization) (vezi prezentarea următoare). În trecut se efectua o biopsie de piele pentru a obține cromozomii din fibroblaștii de la nivelul pielii, dar aceasta nu se mai realizează de rutină. Dezavantajul utilizării fibroblaștilor de la nivelul pielii este întârzierea cu până la câteva săptămâni a disponibilității rezultatului. Studiile cromozomiale asupra pielii sunt rezervate în anumite cazuri în care se suspectează mozaicism. Studiile cromozomiale pot detecta până la 5% dintre anomalii. Tabelele 10.2 și 10.3 listează principalele semne clinice ale celor mai comune aneuploidii cromozomiale.
2. **Studiile de hibridizare imunofluorescentă *in situ*** (FISH, fluorescent in situ hybridization) pot fi utile în detectarea rapidă a aneuploidiilor. Aceste studii sunt efectuate pe celule nestimulate aflate în interfază, iar rezultatele sunt disponibile în general în câteva ore sau peste noapte. Tehnica rapidă FISH este utilizată pentru evaluarea trisomiilor 13 și 18 și pentru analiza cromozomilor sexuali la copiii cu organe genitale ambigue. Studii mai specifice, cum sunt FISH pentru SRY (regiunea determinantă a sexului de pe cromozomul Y) necesită mai mult timp și sunt efectuate pe celule stimulate aflate în metafază.
3. **aCGH**, cunoscută ca și analiza cromozomială prin microarray, este o tehnică moleculară care permite detectarea pierderilor numărului de copii ADN (deleții) sau multiplicarea numărului de copii (duplicații, triplicații) a unor mici regiuni genomice, câteodată chiar la nivelul exonului. Acest studiu este bazat pe comparația unui genom cunoscut aparținând unui individ normal cu proba care trebuie testată și este frecvent efectuată cu o mostră de control aparținând aceluiași sex. Analiza cromozomială prin microarray poate detecta cu 14-16% mai multe anomalii decât studiile convenționale citogenetice (cariotipul normal). Dezavantajele testării microarray presupun eșecul de a detecta inversii, translocații cromozomiale echilibrate și mozaicism de nivel scăzut. Orice pierdere sau câștig de material genetic trebuie să fie confirmată prin tehnici moleculare, cum ar fi FISH, reactia de polimerizare în lanț (PCR, polymerase chain reaction), sau amplificarea probei multiplex ligand-dependentă (MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification). Ambii părinți trebuie să fie investigați după confirmare pentru a determina dacă unul dintre ei este purtător și pentru a ajuta la interpretarea rezultatelor în cazul în care există o variație polimorfă. Consultarea cu un citogenetician sau cu un specialist în genetica clinică este esențială interpretării rezultatelor anormale ale metodei array. Cele mai comune sindroame de microdeleție detectate la nou-născuți sunt descrise în Tabelul 10.4.
4. **Testarea ADN** este rezervată în principal pentru patologiile monogenice. Acestea sunt cauzate de mutații moștenite sau noi și sunt adesea transmise după modelul mendelian, adică autozomal recesiv, autozomal dominant și/sau patologii X-linkate. Multe dintre acestea se pot prezenta la nou-născut ca boli amenințătoare de viață. Acestea includ atrofia musculară spinală și hiperplazia adrenală congenitală (adesea datorată deficienței de 21-hidroxilază); distrofia congenitală miotonică (doar când este moștenită de la mamă);

Tabelul 10.2. Anomalii cromozomiale frecvente (aneuploidiile)

	Trisomia 13	Trisomia 18	Trisomia 21	Sindromul Turner
Creşterea	Restricţie de creştere	Restricţie de creştere	Normal	Restricţie uşoară a creşterii
Trăsături craniofaciale	Hipotelorism, cheilopalatoschizis, urechi deformate mici, coloboma, microftalmie	Facies triunghiular, micrognaţie, urechi ascuţite, rotate, implantate	Fante palpebrale oblice, epicantus, hipoplazia portiunii mijlocii ale feţei, urechi mici rotunde, protruzia limbii	Frunte proeminentă, inserţia joasă a părului la nivelul cefei
Gâtul	Scurt		Scurt, cu piele în exces	Scurt, lăţit, Pterygium coli, higroma chistică
Sistemul nervos central	Holoprozencefalie, microcefalie	Microcefalie	Microcefalie	Normal
Tulburări neurologice	Hipertonie, convulsii, apnee	Hipertonie, apnee	Hipotonie	Tonus întârziere uşoară de dezvoltare
Anomalii cardiace	ASD, VSD	Anomalii valvulare multiple	Canal VSD, ASD	Coarctaţia aortă
Anomalii abdominale	Rinichi polichistici, rinichi în potcoavă, ureter dublu	Omfalocel, anomalii renale	Atrezia duodenului, boala Hirschsprung	Rinichi în potcoavă
Anomalii ale membrelor	Polidactilie, displazice	Degete suprapuse, unghii hipoplazice, picior în piolet	Brahidactilia, clinodactilia degetului 5, pliu palmar unic transvers	Limfedem la nivelul mâinilor şi picioarelor, unghii adânc implantate
Afectarea tegumentului	Defecte ale scalpului	Ţesut subcutanat diminuat	Cutis marmorata	Nevi multiplii

ASD, defect septal atrial; VSD, defect septal ventricular; AV, atrioventricular.

Tabelul 10.3. Alte anomalii cromozomiale frecvente

	Sindromul Criduchat	Sindromul Wolf-Hirschhorn	Sindromul deleţiei 1p36.3	Sindromul Killian/Teschler-Nicola (Sindromulde mozaic Pallister)
Defectul cromozomial	Deleţia 5p15.2	Deleţia 4p16.3	Deleţia braţului scurt distal cromozomului (1p36.3)	Tetrasomia mozaicismul pentru izocromozomul 12p
Creşterea	Restricţie de creştere	Restricţie de creştere, FTT	Restricţie de creştere, FTT	Greutate normală sau mică, ulterior scăderea creşterii, macrocefalie
Trăsături craniofaciale	Hipertelorism, faţă rotundă, urechi jos implantate, epicantus, micrognaţie	Hipertelorism, palatoschizis, glabelă proeminentă cu facies în „cască de războinic grec"	Sprâncene subţiri orizontalizate, hipoplazia porţiunii mijlocii a feţei, bărbie ascuţită, (cheilo) palatoschizis, fontanelă anterioară largă	Hipertelorism, păr rar la nivelul regiunilor laterale ale frunţii, sprâncenelor şi genelor, frunte proeminentă, obraji rotunzi, buze subţiri, trăsături grosiere
Afecţiuni ale pielii		Defecte ale scalpului posterior		Leziuni tegumentare hiper sau hipopigmentare
Sistemul Nervos Central	Microcefalie	Microcefalie	Microcefalie	Polimicrogirie
Afectarea neurologică	Plâns strident cu tonalitate înaltă caracteristic (de pisică), ID sever	Convulsii care se pot ameliora odată cu vârsta, hipotonie, ID sever	ID moderat-sever, absenţa limbajului, convulsii	Convulsii, hipotonie, contracturile se dezvoltă mai târziu, ID profundă

(continuare)

Tabelul 10.3. Alte anomalii cromozomiale frecvente *(Continuare)*

	Sindromul Criduchat	Sindromul Wolf-Hirschhorn	Sindromul deleției 1p36.3	Sindromul Killian/Teschler-Nicola (Sindromul de mozaic Pallister)
Anomalii cardiace		ASD, VSD	Cardiomiopatie	
Anomalii abdominale		Malrotație, absența vezicii urinare		Hernie diafragmatică, anus imperforat
Anomalii ale membrelor	Unghii hipoplazice	Picior strâmb congenital, unghii hiperconvexe		Brahidactilie, degete late
Afecțiuni genito-urinare		Hipospadias, criptorhidie, absența uterului		Hipospadias
Altele			Hipoacuzia neurosenzorială	Mozaicismul este frecvent întâlnit în fibroblaștii de la nivelul pielii și rar prezenți în cromozomii din sânge
Evoluția naturală	ID severă, comportament agresiv, auto-mutilare	ID profundă, tulburări majore de alimentare care necesită uneori gastrostomă	ID moderat-severă, convulsii care în 50% din cazuri se ameliorează, pierderea auzului care conduce la întârzierea vorbirii	ID profundă, absența vorbirii, convulsii, contracturi articulare

FTT, falimentul creșterii; ID, retard mintal; ASD, defect septal atrial; VSD, defect septal ventricular.

Tabelul 10.4. Microdeleții cromozomiale frecvent întâlnite în perioada neonatală

	Sindromul Prader-Willi	Sindromul DiGeorge și sindromul velocardiofacial	Sindromul Williams	Sindromul Miller-Dieker
Defectul genetic și cromozomial	Deleția 15q11q13 în 70% din cazuri UPD– 20-25% defect centrat pe imprinting – 5%	Deleția 22q11.2	Deleția 7q11.23	Deleția 17p13.3
Gena(ele) critice implicate	SNRPN	TBX1	ELN (Elastina)	LIS-1
Creștere	Greutate normală la naștere, alimentare deficitară, supt cu dificultate	Statură mică	Statură mică	IUGR
Trăsături craniofaciale	Îngustare bitemporală, ochi în formă de migdală	Nas tubular proeminent, urechi mici, palatoschizis, insuficiență velofaringiană (regurgitare nazală)	Plenitudine supraorbitală, model stelat al irisului, filtrum lung, buza inferioară exteriorizată	Microcefalie, diametrul bitemporal redus, pliu vertical la nivelul portiunii mijlocii a frunții, urechi jos implantate
Anomalii abdominale		Rinichi absenți/ hipoplazici	Nefrocalcinoză, stenoza arterei renale	Atrezie duodenală, omfalocel
Sistemul nervos central	ID moderată până la severă	ID moderată până la severă	ID moderată până la severă	Lisencefalie, agirie, pahigirie, heterotopii, agenezia corpului calos, ID profundă

(continuare)

**Tabelul 10.4. Microdelеții cromozomiale frecvent întâlnite în perioada neonatală *(Continuare*

	Sindromul Prader-Willi	Sindromul DiGeorge și sindromul velocardiofacial	Sindromul Williams	Sindromul Miller-Dieker
Afecțiuni neurologice	Hipotonie severă în primele săptămâni de viață, tulburări de alimentație			Hipertonie, spasticitate progresivă, postură de decerebrare, convulsii
Anomalii cardiace	Fără	Anomalii cardiace conotruncale: VSD, ASD, tetralogia Fallot, arc aortic întrerupt	Stenoza aortică supravalvulară	Defecte cardiace congenitale
Anomalii ale membrelor	Mâini și picioare mici	Degete lungi	Fără	Fără
Afecțiuni ale pielii	Pigment mai deschis decât cel al părinților (în cazurile de deleție)	Normal	Fără	Fără
Altele		Disfuncția limfocitelor-T: infecții frecvente	Hipercalcemie	
Evoluția naturală	Obezitate și hiperfagie după 2-3 ani	Durată de viață normală	Durată de viață normală	Deces înainte de vârsta de 2 ani

UPD, disomie uniparentală; IUGR, restricție de creștere intrauterină; ID, retard mintal; VSD, defect septal ventricular; ASD, defect septal atrial.

osteogeneza imperfectă datorată mutațiilor colagenului de tip I și alte forme recesive rare (*CRTAP, LEPRE-1, PPIB*); holoprozencefalia datorată mutațiilor genei SHH (este responsabilă pentru 30-40% din cazuri), *ZIC2, TGIF, SIX3, PTCH1, GLI2*; fibroză chistică datorată mutațiilor CFTR; și boala rinichilor polichistici autozomal recesivă. O parte dintre IEM sunt patologii mendeliene. Alte patologii monogenice care nu sunt amenințătoare de viață și pot apărea în perioada neonatală includ acondroplazia, datorată mutațiilor FGR3 și surditatea nonsindromică datorată mutațiilor conexinei 26 și conexinei 30.

5. **Studiile secvențierii exonilor** sunt efectuate în cadrul evaluării clinice a copiilor cu anomalii multiple care au avut un rezultat normal al studiului cromozomilor prin tehnica microarray. Acest test permite secvențierea tuturor exonilor genomului (aproximativ 20.000 de gene) într-un singur pas utilizând secvențierea de nouă generație (next generation sequencing), o tehnică care constă în citirea multiplicată a unor mici porțiuni ale ADN, acest lucru făcând rezultatele mai complete. Exonii codifică proteine și reprezintă cea mai bine cunoscută componentă a genelor. Secvențierea exonilor detectează etiologia în aproximativ 26% din cazurile în care aceasta nu a fost depistată prin studiile anterioare.
6. **Infecțiile.** Toxoplasmoza, altele, rubeola, citomegalovirus, virusul herpes simplex (TORCH) sunt suspectate la copiii cu microcefalie, cataractă, surditate (citomegalovirus, rubeola, toxoplasmoza) și boli cardiace congenitale (rubeola). În aceste cazuri, se vor titra anticorpii de tip imunoglobulina G (IgG) și imunoglobulina M (IgM) sau se va efectua testare PCR. Studiile de imagistică cerebrală și examenul fundului de ochi pot dezvălui calcificări intracerebrale și/sau corioretinită. Parvovirusul poate fi luat în considerare în cazul hidropsului fetal. Diagnosticul diferențial pentru hidropsul nonimun include de asemenea unele boli rare de stocaj lizozomal (vezi Capitolul 60).
7. **Testele metabolice** pentru depistarea IEM sunt incluse în mod tipic în programele de screening neonatal. În majoritatea statelor, screening-ul neonatal obligatoriu este efectuat inițial în primele 24-48 de ore. March of Dimes și American College of Medical Genetics and Genomics recomandă testarea a 29 de patologii. Majoritatea acestor afecțiuni pot fi manageriate cu ajutorul substanțelor medicamentoase și/sau a dietelor speciale, iar tratamentul în multe dintre acestea poate salva viața. Studiile metabolice adiționale luate în considerare pentru diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism includ profilul acilcarnitinei pentru tulburări ale oxidării acizilor grași, acizilor organici urinari pentru acidemii organice, acizilor grași cu lanț foarte lung pentru anomalii peroxizomale (sindromul Zellweger), panelul sterolilor (sindromul Smith-Lemli-Opitz asociat cu nivele scăzute ale 7-dihidrocolesterolului) și profilul aminoacizilor plasmatici pentru aminoacidopatii (fenilcetonuria, tirozinemia, hiperglicinemia noncetotică), al amoniacului plasmatic și acidului orotic urinar (tulburări ale ciclului ureei). Anion gap-ul trebuie măsurat în caz de acidoză; dacă anion gap-ul este crescut, determinarea acidului lactic din plasma obținută dintr-o probă de sânge liber-circulantă (ideal arterial) și măsurarea acizilor organici din urină. Este important a se însemna faptul că multe IEM nu se vor manifesta clinic până când copilul nu este alimentat cu lapte (vezi Capitolul 60).

D. Evaluări auxiliare

1. Studii imagistice

a. Ecografia: imagistică cerebrală pentru depistarea malformațiilor majore și hemoragiilor intracraniene; un examen ecografic abdominal pentru a detecta

unele anomalii majore renale sau hepatice, prezența sau absența testiculelor/ovarelor; și ecocardiografia pentru depistarea anomaliilor cardiace.
b. MRI cerebral pentru a descrie într-un mod detaliat anatomia creierului
c. Spectroscopia prin rezonanță magnetică (MRS, magnetic resonance spectroscopy) la copiii cu acidoză lactică pentru evaluarea tuburărilor mitocondriale
d. Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA, magnetic resonance angiography) la copiii cu malformații vasculare și pentru a exclude unele consecințe ulterioare precum fistule arteriovenoase, hemangioamele.
e. Studiul scheletal pentru evaluarea displaziilor scheletale la copiii cu restricție de creștere intrauterină (IUGR), creștere liniară deficitară, în special în cazul creșterii disproporționate. Dacă există fracturi, un astfel de test poate fi util în evaluarea osteogenezei imperfecta.

E. Anatomie patologică

1. Biopsia musculară la copiii cu hipotonie severă poate fi luată în considerare împreună cu biopsia de nerv pentru evaluarea unor patologii ca distrofia musculară congenitală, amioplazia congenitală și sindroamele de hipomielinizare. În unele cazuri, biopsia musculară poate fi amânată până când copilul are cel puțin vârsta de 6 luni pentru a obține informații mai complete și mai bune calitativ.
2. Examinările prin necropsie în cazul nașterii unui făt mort sau în cazul nou-născuților care decedează în perioada neonatală pot oferi un diagnostic și pot avea un rol în consiliere și stabilirea riscului de recurență. O bună documentare trebuie obținută iar radiografiile trebuie luate în considerare pe lângă examenul anatomopatologic.
3. Examinarea anatomopatologică a placentei poate fi utilă în cazul copiilor cu restricție de creștere. Biopsierea unei porțiuni din placentă poate fi efectuată pentru studii genetice precum cariotiparea.

F. Reevaluarea

1. Pacienții cu defecte congenitale impun o reevaluare minuțioasă după externare pentru a facilita procesul diagnostic sau pentru educarea familiei. Deoarece aproximativ 50% dintre pacienții născuți cu anomalii congenitale multiple nu au diagnostic cunoscut, reevaluarea poate evidenția noi semne care vor contribui la diagnosticul final. Acest lucru va facilita prezicerea unei evoluții ulterioare și va permite o apreciere corespunzătoare a riscului de recurență.
2. Copiii suspectați a fi la risc pentru întârziere în dezvoltare ar trebui îndrumați către servicii terapeutice sau programe de intervenție în copilăria timpurie.

Bibliografie

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 640: cell free DNA screening for fetal aneuploidy. **http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Genetics/Cell-free-DNA-Screening-for-Fetal-Aneuploidy**. Accessed May 9, 2016.

GeneTests. **http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTests**. Accessed May 9, 2016.

Gripp KW, Slavotinek AM, Hall JG, et al. *Handbook of Physical Measurements*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013.

11 Nașterile multiple

Melinda Markham

PUNCTE CHEIE

- Rata nașterilor gemelare continuă să ascensioneze încet, în timp ce sarcinile cu gestații multiple de ordin superior sunt în scădere.
- Prematuritatea și greutatea mică la naștere sunt cele mai uzuale complicații ale nașterilor multiple.
- Rata complicațiilor este mai mare în sarcinile monozigote decât în cele dizigote.
- Ablația cu laser reprezintă intervenția principală pentru tratamentul stadiilor avansate ale sindromului transfuzor-transfuzat (TTTS, twin-to-twin transfusion syndrome).

I. CLASIFICARE

A. Zigozitatea. Gemenii monozigoți (MZ, monozygotic) au originea și se dezvoltă dintr-un singur ovul fertilizat (zigot) ca rezultat al diviziunii masei de celule interioare a blastocistului. Gemenii MZ au același sex și sunt din punct de vedere genetic identici. Gemenii dizigoți (DZ, dizygotic) sau fraternali au originea și se dezvoltă din două ovule fertilizate separat. Sarcinile triple sau de ordin superior (cvadrupleți, quintupleți, sextupleți, septupleți etc) pot fi multizigotice, MZ și identice, sau rar, o combinație a amândurora.

B. Placenta și membranele fetale. O porțiune majoră a placentei și a membranelor fetale își au originea în zigot. Placenta este alcătuită din două părți: (i) o parte mai mare, fetală derivată din vilozitățile coriale și (ii) o parte mai mică, maternă, derivată din decidua bazală. Sacul amniotic și cel corionic înconjoară fătul. Corionul începe să se formeze în ziua 3 post-fertilizare, iar amniosul începe să se formeze între zilele 6-8. Cele două membrane vor fuziona în cele din urmă pentru a forma membrana corio-amniotică.

1. Gemenii MZ au în mod obișnuit o placentă formată dintr-un corion și două amniosuri (**monocorială diamniotică**) sau mai rar, o placentă cu un corion și un amnios (**monocorială monoamniotică**).
2. Dacă are loc divizarea timpurie înainte de formarea corionului și amniosului (zilele 0-3), gemenii monozigoți pot avea două placente cu două membrane coriale și două membrane amniotice (**dicoriale diamniotice**).
3. Gemenii DZ au întotdeauna două placente cu două membrane coriale și două amniosuri (dicorială diamniotică); cu toate acestea, cele două placente și membranele coriale pot fi fuzionate.

II. EPIDEMIOLOGIA

A. Incidența. Rata nașterilor gemelare în 2013 era de 33,7 din 1.000 de nașteri de feți vii, crescând ușor față de 2012. Cu toate acestea, rata nașterilor gemelare a fost relativ stabilă în ultimii 10 ani.

1. Rata sarcinilor gemelare MZ s-a menținut relativ constantă (3,5 din 1.000 de nașteri).
2. Rata sarcinilor gemelare DZ este de aproximativ 1 la 100 de nașteri. Această rată este influențată de anumiți factori cum sunt etnia și vârsta maternă. Frecvența sarcinilor gemelare DZ are o predispoziție genetică care este influențată de genotipul mamei și nu de cel al tatălui. În Statele Unite ale Americii aproximativ două treimi dintre gemeni sunt DZ.
3. Rata nașterilor de tripleți sau de multipleți de ordin superior a atins un punct culminant în 1998 de 194 din 100.000 nașteri de feți vii. Rata a scăzut la 111 din 100.000 de nașteri de feți vii în 2013. Rata sarcinilor multiple de ordin superior (cvadrupleți și mai mare) a scăzut la 85 din 100.000 în 2013 în comparație cu rata de vârf din 1998.

B. Factori cauzali. Doi factori principali sunt responsabili de creșterea nașterilor multiple începând cu anii 1990: (i) o utilizare mai mare a terapiilor de sporire a fertilizării ce includ tehnologii de reproducere asistată (ART, assisted reproductive technologies) cum este fertilizarea in vitro (IVF, in vitro fertilization) și terapii prin tehnologii non-ART precum medicamente de inducere a ovulației și inseminări artificiale; și (ii) vârsta înaintată a mamei la momentul graviditătii (cu un vârf între 35 și 39 de ani), care este asociată cu o creștere a sarcinilor multiple.

III. ETIOLOGIA

A. Sarcinile MZ rezultă din divizarea unui singur ovul între ziua 0 și 14 post fertilizare. Tipul de placentă care se formează depinde de ziua în care embrionul se scindează.

1. O **placentă dicorială diamniotică** se formează când scindarea timpurie apare între zilele 0-3 înaintea formării membranei coriale (care de obicei are loc în ziua a 3-a) și înainte de implantare. O placentă **monocorială diamniotică** rezultă când scindarea se petrece în jurul zilelor 4-7, timp în care cavitatea blastocistului s-a dezvoltat și corionul s-a format. Formarea amniosului are loc în zilele 6-8, iar dacă scindarea embrionului apare după această perioadă (zilele 8-13), rezultă o placentă **monocorială monoamniotică**. Frecvența tipurilor de formare a placentei este de 30% dicorială diamniotică, 70% monocorială diamniotică și <1% monocorială monoamniotică. Din ziua 14 și după, începe să se formeze linia primitivă, iar scindarea tardivă a embrionului în această perioadă duce la formarea **gemenilor siamezi**.
2. **Sarcinile DZ sau multizigote** apar atunci când în timpul aceluiași ciclu menstrual s-a maturizat mai mult de un folicul dominant rezultând ovulații multiple. Niveluri crescute de hormon foliculostimulant (FSH) la mamă au fost asociate cu sarcinile gemelare spontane DZ. Concentrația FSH crește cu vârsta maternă avansată (atinge un vârf la ~37 ani). O tendință asemănătoare către gemelaritate s-a dovedit a fii asociată cu concentrații crescute de FSH.

IV. DIAGNOSTICUL. Sacii gestaționali multipli pot fi detectați prin ecografie la 5 săptămâni, iar activitatea cardiacă poate fi detectată la mai mulți fetuși la 6 săptămâni.

A. Formarea placentei. Ecografia de prim trimestru poate determina cel mai bine corionicitatea unei sarcini multiple; numărul de corionuri este mult mai dificil de determinat în al doilea trimestru. Începând cu săptămânile 10-14, o placentă dicorială fuzionată poate adesea să fie diferențiată de o placentă monocorială veritabilă prin prezența unei membrane interne de separare sau a unei creste la suprafața placentară (semnul lambda). Septul divizant al unei placente bicoriale apare mai gros și include două membrane amnionice și două straturi corionice. În contrast, septul divizant al unei placente monocoriale constă în două membrane amnionice subțiri. O singură placentă, fetuși de același sex și absența unui sept divizant sugerează gemeni monoamniotici, dar absența unui sept divizant poate fi de asemenea datorat rupturii septale.

B. Zigozitatea. Secvențierea ADN poate fi folosită pentru a determina zigozitatea la gemenii de același sex dacă această informație este dorită. Prenatal, ADN-ul poate fi obținut prin biopsie de vilozități coriale (CVS, chorionic villus sampling) sau amniocenteză. Postnatal, analiza ADN poate fi efectuată optim din cordonul ombilical, frotiu bucal sau biopsie tegumentară, toate fiind preferate în detrimentul mostrei sanguine. Există dovezi conform cărora gemenii DZ, chiar în absența conexiunilor vasculare, pot purta celule stem hematopoietice (HSC, hematopoietic stem cells) derivate din geamănul lor. HSC sunt cel mai probabil transferate de la un fetus la celălalt prin circulația maternă.

C. Examinarea anatomopatologică a placentei(-lor) la naștere este importantă în stabilirea și verificarea corionicității.

V. SCREENING-UL PRENATAL ȘI DIAGNOSTICUL

A. Zigozitatea determină gradul de risc al anomaliilor cromozomiale la fiecare fetus al unei sarcini multiple. Riscul de aneuploidie la fiecare dintre fetușii unei sarcini gemelare MZ este același ca cel al unei sarcini unice, și, exceptând cazurile rare de discordanță genetică, ambii fetuși sunt afectați. Într-o sarcină DZ, fiecare geamăn are un risc independent de aneuploidie; astfel, sarcina are risc dublu de a avea o anomalie cromozomială în comparație cu sarcina unică.

B. Screening-ul seric matern în al doilea trimestru pentru femeile cu sarcini multiple este limitat deoarece fiecare fetus contribuie cu concentrații variabile ale acestor markeri serici. Când concentrațiile sunt anormale, este dificil de identificat care fetus este afectat.

C. Ecografia din primul trimestru folosită pentru a evalua **translucența nucală** este un test mai sensibil și specific ca screening pentru anomaliile cromozomiale. **Ecografiea din al doilea trimestru** este importantă pentru a monitoriza fiecare fetus cu privire la **defectele anatomice**. Amniocenteza din al doilea trimestru și CVS din primul trimestru pot fi efectuate în siguranță în sarcinile multiple, iar ambele sunt proceduri diagnostice exacte în determinarea aneuploidiei. ADN-ul fetal liber din sângele matern se utilizează pentru a evalua cele mai frecvente anomalii cromozomiale, dar nu este valid în sarcinile cu mai mult de un fetus.

VI. COMPLICAȚIILE MATERNE

A. Diabetul gestațional s-a dovedit în unele studii a fi mai frecvent în sarcinile gemelare.

B. **Avortul spontan** apare în 8 până la 36% din sarcinile multiple cu reducerea la o sarcină unică până la sfârșitul primului trimestru („**geamăn care dispare**"). Cauzele posibile includ implantarea anormală, defecte precoce de dezvoltare cardiovasculară și anomalii cromozomiale. Anterior viabilității fetale, managementul geamănului supraviețuitor într-o sarcină dicorială include managementul gravidei, supravegherea atentă pentru travaliu precoce, bunăstarea și creșterea fetală. Mangementul pierderii unui singur fetus într-o sarcină gemelară monocorială este mai complicat. Geamănul supraviețuitor prezintă risc înalt de leziune ischemică multiorganică și neurologică, despre care se crede că este secundară hipotensiunii sau evenimentelor tromboembolice. Imagistica fetală prin ecografie sau prin rezonanță magnetică (MRI) poate arăta leziuni neurologice dar nu poate exclude o evoluție nefavorabilă dacă rezultatele sunt normale.

C. **Insuficiența cervicală** este întâlnită în până la 14% dintre sarcinile multiple.

D. Riscul de **dezlipire de placentă** crește direct proporțional cu numărul de fetuși per sarcină. Într-un larg studiu de cohortă, retrospectiv, incidența dezlipirii de placentă a fost de 6,2; 12,2 și 15,6 din 1.000 sarcini unice, gemelare, respectiv sarcini cu tripleți.

E. **Ruptura prematură de membrane înainte de termen** complică între 7% și 10% dintre sarcinile gemelare în comparație cu 2% până la 4% dintre sarcinile unice. Travaliul și nașterea precoce sunt întâlnite în aproximativ 57% dintre sarcinile gemelare și în 90% dintre sarcinile multiple de ordin superior.

F. **Hipertensiunea indusă de sarcină (PIS, pregnancy-induced hypertension)** și preeclampsia sunt de 2,5 ori mai frecvente în sarcinile multifetale în comparație cu sarcinile unice.

G. **Nașterea prin operație cezariană.** Aproximativ 66% dintre pacientele cu gemeni și 91% dintre cele cu tripleți sunt supuse operației cezariene. Prezentația pelviană a unuia sau mai multor fetuși, prolapsul cordonului ombilical și dezlipirea de placentă sunt factori care contribuie la frecvența crescută a nașterilor prin operație cezariană în cazul sarcinilor multiple.

VII. COMPLICAȚIILE FETALE ȘI NEONATALE

A. **Prematuritatea și greutatea mică la naștere.** Durata medie a gestației este mai mică în sarcinile multifetale și scade odată cu creșterea numărului fetilor. Media vârstei gestaționale la naștere este 36, 33, respectiv 291/2 săptămâni pentru gemeni, tripleți, respectiv cvadrupleți. Probabilitatea unei greutăți la naștere <1.500 g este de 8-33 ori mai mare la gemeni și tripleți sau multifeți de ordin superior, în comparație cu fetii unici.

B. **Restricția de creștere intrauterină (IUGR, intrauterine growth restriction).** Creșterea fetală este independentă de numărul fetilor până la aproximativ 30 de săptămâni de gestație, după care creșterea multipleților scade gradat în comparație cu fetii unici. IUGR este definită de o greutate fetală estimată (EFW, estimated fetal weight) mai mică fie decât percentila 3 pentru vârsta gestațională, fie o EFW <percentila 10 pentru vârsta gestațională împreună cu dovezi ale compromiterii fetale. Mecanismele implicate sunt cel mai probabil supraaglomerarea uterină, limitarea perfuzării placentare, anomalii ale inserției cordonului ombilical, infecțiile, anomaliile fetale, complicațiile materne (ex. hipertensiunea) și tipul monocorial al placentei. Gemenii monocoriali au o probabilitate mai mare decât gemenii dicoriali de a dezvolta IUGR și astfel, prezintă o mortalitate perinatală mai ridicată.

C. **Discordanța creșterii fetale** este în mod tipic definită ca diferența de greutate la naștere cu mai mult de 20% față de greutatea geamănului mai mare. Poate fi clasificată în ușoară (<15%), moderată (15-30%) sau severă (>30%). Factorii de risc pentru discordanța de creștere includ placenta monocorială asociată cu inserția velamentoasă a cordonului ombilical, disfuncția placentară, preeclampsia, hemoragii antepartum, sindromul transfuzor-transfuzat (TTTS), infecția fetală și anomalii fetale structurale sau cromozomiale. Geamănul mai mic are un risc mai mare de deces fetal, deces perinatal și naștere prematură. Între 5% și 15% dintre gemeni și 30% dintre tripleți prezintă o discordanță a creșterii fetale care se asociază cu o creștere de 6 ori mai mare a morbidității și mortalității perinatale.

D. **Decesul fetal intrauterin (IUFD, intrauterine fetal demise)** se referă la decesul fătului produs după săptămâna 20 de gestație dar înainte de naștere și este confirmat prin dovezi ecografice ale absenței activității cardiace fetale. Decesul unui geamăn, care are loc în 9% dintre sarcinile multiple, este mai puțin frecvent în trimestrele 2 și 3. Riscul de deces fetal intrauterin este de 4-6 ori mai mare în sarcinile MZ. Deoarece majoritatea gemenilor MZ au conexiuni vasculare placentare, ceea ce constă într-o parte comună a circulației, există un risc semnificativ (20-40%) de leziuni neurologice (encefalomalacie multichistică) la geamănul supraviețuitor, ca rezultat al hipotensiunii severe asociate sau al evenimentelor tromboembolice determinate de moartea celuilalt geamăn. Pe de altă parte, întrucât circulația lor nu este comună, moartea unuia dintre gemenii DZ are de obicei efecte adverse minime asupra geamănului supraviețuitor. În acest caz, geamănul este fie resorbit complet dacă decesul a avut loc în primul trimestru, fie este comprimat între sacul amniotic al geamănului supraviețuitor și peretele uterin (fetus papyraceous). Alte complicații care vizează geamănul supraviețuitor sunt nașterea unui copil mort, nașterea prematură, dezlipirea de placentă și corioamniotita.

În eventualitatea decesului unui geamăn monocorial, nașterea imediată a geamănului supraviețuitor ar trebui luată în considerare după verificarea viabilității fetale. Totuși, acest lucru nu pare să modifice rezultatele, întrucât leziunea neurologică se crede că are loc în momentul decesului celuilalt geamăn. Coagulopatia intravasculară diseminată este o complicație întâlnită la 20-25% dintre femeile care rețin un fetus mort pentru mai mult de 3 săptămâni. Se recomandă monitorizarea profilului de coagulare al mamei iar nașterea în această fereastră de timp ar trebui luată în considerare.

E. **Malformațiile congenitale** se întâlnesc la aproximativ 6% dintre sarcinile gemelare sau la 3% în cazul fiecărui geamăn. În cazul gemenilor MZ riscul este de aproximativ 2,5 ori mai mare în comparație cu gemenii DZ sau fetii unici. Defecte structurale specifice gemenilor MZ includ (i) malformații timpurii care împart o origine comună cu procesul gemelarității, (ii) sindroamele de întrerupere vasculară și (iii) deformările.

1. **Defectele structurale timpurii** includ următoarele:
   a. Malformații caudale (sirenomelia, teratomul sacro-coccigian)
   b. Malformații urologice (extrofia cloacală sau vezicală)
   c. Anomaliile vertebrale, atrezia anală, defecte cardiace, traheo-esofagiene, renale și ale membrelor (asocierea VACTERL)
   d. Defecte de tub neural (anencefalia, encefalocelul sau holoprozencefalia)
   e. Defecte ale lateralității (situs inversus, polisplenia sau asplenia)

2. **Sindroamele de întrerupere vasculară** pot avea loc precoce sau tardiv în timpul gestației.
   a. Prezența timpurie în evoluție a unor anastomoze largi între cei doi embrioni poate cauza perfuzare arterială inegală ce determină acardia. Un embrion primește doar sânge cu presiune mică prin artera ombilicală, care va perfuza preferențial extremitățile inferioare. Malformațiile profunde pot determina de la amorfism complet la anomalii severe ale părții superioare a corpului cum sunt anencefalia, holoprozencefalia, trăsături rudimentare faciale și ale membrelor, absența organelor toracice și abdominale. Celălalt geamăn este de obicei normal conformat. Acardia este rară, întâlnindu-se în 1% dintre sarcinile gemelare monoamniotice și afectează un caz la 35.000-150.000 de nașteri. În sarcinile gemelare cu acardie, incidența avortului spontan și a prematurității este 20%, respectiv 60%. Mortalitatea perinatală a geamănului donator este de 40%.
   b. Întreruperile vasculare care au loc tardiv în sarcină sunt datorate evenimentelor embolice sau schimbului de țesut între gemeni prin anastomozele placentare. Întreruperile vasculare tardive au loc de cele mai multe ori după decesul unuia dintre fetuși. Malformațiile care rezultă din acestea includ aplasia cutis, membre amputate, atrezia intestinală, gastroschizis, anorhie sau disgenezie gonadală, microsomie facială, sindromul Goldenhar (defecte facio-auriculo-vertebrale), sau secvența Poland. Anomaliile craniene includ chisturile porencefalice, hidranencefalia, microcefalia și hidrocefalia.
3. **Deformări** precum piciorul strâmb congenital, luxația de șold și sinostoza craniană sunt mai frecvent întâlnite în sarcinile multiple, ca rezultat al supraaglomerării mediului intrauterin.
4. **Monitorizarea.** Sarcinile gemelare ar trebui evaluate pentru prezența anomaliilor cu ajutorul ecografiei fetale sau a altor proceduri mai invazive, atunci când sunt indicate. Anomaliile congenitale sunt concordante doar într-o minoritate de cazuri, chiar și la gemenii MZ. Nu se cunoaște dacă tehnicile de reproducere asistată determină o creștere a defectelor congenitale.

F. **Anomaliile cromozomiale** au loc cu o frecvență mai mare în cazul sarcinilor multiple. **Vârsta maternă înaintată** contribuie la creșterea riscului de apariție a anomaliilor cromozomiale. Riscul la gemenii MZ este echivalent cu cel al unui făt unic. Riscul în cazul gemenilor DZ este independent pentru fiecare făt, astfel că riscul apariției anomaliilor cromozomiale la cel puțin unul dintre gemenii DZ este dublu față de cel al unui făt unic.

G. **Gemenii siamezi** apar atunci când diviziunea incompletă embrionară are loc tardiv după ziua 14 postconcepție. La acest moment, diferențierea corionului de amnios a avut loc, astfel că gemenii siamezi sunt întâlniți doar în cazul sarcinilor gemelare monocoriale monoamniotice. Gemenii siamezi sunt rar întâlniți cu o incidență de aproximativ un caz la 50.000-100.000 de nașteri. Cele mai frecvente zone de fuziune sunt toracele și/sau abdomenul. Supraviețuirea este rară atunci când există fuziune la nivel cardiac sau cerebral. Ecografia seriată poate contura anatomia fetală și poate ajuta la stabilirea opțiunilor de managent. Polihidramniosul poate afecta până la 50% din cazurile de gemeni siamezi și poate impune amnioreducție. Este recomandată nașterea prin operație cezariană electivă în apropiere de termen. Deciziile cu privire la separare sunt complexe și depind de factori anatomici, anomalii asociate și dorințele părinților. Mai puțin de 20% dintre gemenii siamezi supraviețuiesc.

H. **Sindromul transfuzor-transfuzat (TTTS)** se întâlnește doar în sarcinile monocoriale.
1. **Fiziopatologia** TTTS nu este în totalitate cunoscută, dar anastomozele vasculare placentare, împărțirea inegală a placentei și inserțiile anormale ale cordonului ombilical sunt toate necesare pentru ca TTTS să aibă loc. Conexiunile vasculare se formează la 85% din placentele monocoriale. Acestea includ anastomozele cu flux bidirecțional superficiale arterio-arteriale (AA, arterial-to-arterial), veno-venoase (VV, venous-to-venous) și comunicările profunde interfetale arterio-venoase cu flux unidirecțional localizate la nivelul cotiledoanelor placentare, care primesc sânge de la unul dintre feți și drenează în celălalt. Numărul și tipul anastomozelor stabilesc dacă transferul de sânge între gemeni este echilibrat sau dezechilibrat. TTTS apare atunci când există flux bidirecțional limitat prin conexiunile AA sau VV. Conexiunile AA sunt considerate a fi protective, asociate cu reducerea de 9 ori a riscului dezvoltării TTTS cronic; Anastomozele AV cu flux unidirecțional conduc la șuntarea fluxului sanguin de la un geamăn către celălalt și sunt asociate cu prognostic grav perinatal. **Între 10% și 20% dintre placentele monocoriale au un dezechilibru circulator suficient pentru a determina TTTS.** Un făt (**donatorul**) pompează încet sânge către circulația celuilalt geamăn (**primitorul**). Complicațiile ce pot să apară la donator sunt anemia, hipovolemia și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, restricția creșterii, leziuni cerebrale ischemice, hipoperfuzarea și insuficiența renală, oligohidramnios („geamăn blocat"), hipoplazia pulmonară, deformări ale membrelor și risc ridicat de deces fetal. Complicațiile primitorului includ policitemia, tromboza, embolia cerebrală, coagulare intravasculară diseminată (DIC, disseminated intravascular coagulation), polihidramnios, cardiomiopatie progresivă datorată supraîncărcării de volum și hidrops fetal.
2. Diagnosticul este stabilit de obicei în săptămânile 17-26 de gestație, dar procesul poate avea loc din săptămâna 13. Cazurile severe de TTTS se manifestă înainte de săptămâna 20 de gestație și au o rată a mortalității a cel puțin unuia dintre feți de 80%-100% dacă sunt lăsate netratate. **Criteriile de diagnostic** pentru TTTS includ placentă monocorială, polihidramnios la unul dintre gemeni (primitorul, cel transfuzat), discrepanța între dimensiunile cordonului ombilical, disfuncția cardiacă a geamănului cu polihidramnios, velocitate anormală la Doppler a arterei ombilicale și/sau a ductului venos și discordanță semnificativă de creștere (>20%). Aceste semne sunt sugestive pentru TTTS, deși nu toate sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului. Anumite sisteme de stadializare au fost utilizate pentru clasificarea severității, progresiei afecțiunii și pentru a furniza criterii în vederea creșterii gradului de îngrijire medicală prin transferul către un centru specializat de referință și furnizarea unui cadru pentru evaluarea studiilor terapeutice. Cel mai utilizat sistem este sistemul de stadializare Quintero. Acesta se bazează pe o serie de rezultate ale ecografiilor și nu le include pe cele ale ecocardiografiei fetale. Măsura în care modificările cardiovasculare fetale ale geamănului transfuzat se corelează mai bine cu severitatea bolii și oferă prognosticul progresiei acesteia necesită validare adițională. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a evalua alți parametrii fiziologici (ex. markeri sau indici cardiaci ai modificărilor sistemice hemodinamice) care vor îmbunătăți anticiparea severității bolii, a progresiei și prognosticul acesteia.

3. Intervențiile **terapeutice fetale** depind de vârsta gestațională și trimestrul sarcinii la momentul în care TTTS este identificat. Multe sarcini aflate în trimestrul I de TTTS pot fi manageriate cu ușurință deoarece mai mult de 75% regresează sau se mențin stabile fără intervenții invazive, iar supraviețuirea este de aproximativ 86%. Majoritatea cazurilor sunt detectate în trimestrul II în stadii mai avansate. Cei mai mulți experți recomandă laser fotocoagularea fetoscopică a anastomozelor placentare pentru stadiile II-IV la <26 de săptămâni de gestație, deși datele sunt limitate. În cadrul studiului Eurofetus, care a inclus 142 de femei, tratamentul laser, în comparație cu amnioreducția seriată, a îmbunătățit supraviețuirea perinatală (76% vs. 56%) și a redus apariția leucomalaciei chistice periventriculare (6% vs. 14%), iar copiii au avut șanse mai mari de a nu avea complicații neurologice la vârsta de 6 luni. Într-o analiză sistematică Cochrane, cele două studii care au comparat amnioreducția cu ablația cu laser nu au demonstrat nici o diferență în ceea ce privește decesul. Într-un studiu de follow-up pe parcursul a 6 ani s-a constatat că nu au avut loc decese adiționale în grupul copiilor în viață la 6 luni. Examenul neurologic normal a fost similar între cele două grupuri (82% și 70% în grupul ablației laser, respectiv grupul cu amnioreducție, $P = .12$), dar datorită creșterii supraviețuirii la 6 luni, în grupul ablației laser, mai mulți copii nu prezentau afectare neurologică.
4. **Managementul neonatal** poate include **reanimarea** la naștere și necesitatea suportului ventilator continuu și cardiovascular, stabilirea rapidă a unui **acces intravascular** pentru expansiunea volemică din tratamentul hipotensiunii, corectarea hipoglicemiei, transfuzia de eritrocite pentru tratamentul anemiei, exsanguinotransfuzia parțială la geamănul transferat pentru tratamentul policitemiei semnificative. **Neuroimagistica** ar trebui efectuată pentru a detecta semne de afectare a sistemului nervos central (CNS, central nervous system).
5. **Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn).** Într-o serie de 73 de sarcini gemelare succesive cu TTTS, 4 din 135 (3%) gemeni născuți vii au avut PPHN severă, în comparație cu 0 din 161 dintr-un grup control format din gemeni din sarcini monocoriale fără TTTS. Factorii care pot contribui la asocierea dintre PPHN și TTTS la geamănul transfuzat includ presarcina, supraîncărcarea de volum, policitemia, creșterea rezistenței vasculare pulmonare și creșterea postsarcinii datorată substanțelor vasoactive. Susceptibilitatea geamănului donator poate fi legată de IUGR sau nivele mai mici ale unor aminoacizi specifici cum este arginina, un precursor al oxidului nitric care joacă un rol important în scăderea după naștere a rezistenței vasculare pulmonare (vezi Capitolul 36).

I. **Inserția velamentoasă a cordonului ombilical și vasa previa** se întâlnesc de 6-9 ori mai frecvent la gemeni decât la fetii unici, chiar mai des în sarcinile de ordin superior. Factorii predispozanți includ supraaglomerarea placentară și implantarea anormală a blastocitelor. Pot fi afectate toate tipurile de placentă. În inserția velamentoasă a cordonului ombilical, vasele ombilicale nu sunt protejate de către gelatina Wharton și sunt astfel mai predispuse la compresie, trombozare sau rupturi, determinând suferință fetală sau hemoragii (vezi Capitolul 43).

J. **Mortalitatea perinatală a gemenilor monocoriali monoamiotici** s-a raportat a fi de 40% din cauza obstacolelor și compresiunilor de la nivelul cordonului ombilical, anomaliilor congenitale, nașterilor premature și IUGR. Riscul decesului fetal crește odată cu vârsta gestațională, motiv pentru care majoritatea gemenilor monocoriali monoamniotici sunt extrași electiv la 32-34 de săptămâni.

VIII. PROGNOSTIC

A. **Mortalitatea neonatală.** Nașterile gemelare sunt asociate cu un risc crescut al mortalității neonatale în comparație cu nașterile unice, la toate vârstele gestaționale. Într-un studiu de cohortă retrospectiv asupra nașterilor multiple și deceselor din SUA între anii 1995-2000 la copii fără anomalii congenitale, rata mortalității perinatale s-a dovedit a fi mai mare la geamănul născut al 2-lea în comparație cu primul născut (16,5 vs. 15,4 din 1.000 nașteri de fețivii). Mortalitatea crește de 3-4 ori în cazul tripleților, respectiv cvadrupleților. În cazul fetilor unici, nașterea prematură contribuie substanțial la mortalitate. În plus, riscul nașterii unui făt mort în sarcinile gemelare crește odată cu vârsta gestațională, astfel că momentul nașterii este considerat a fi tipic la 37-38 săptămâni de gestație. Prematuritatea și greutatea mică la naștere sunt factorii predominanți care determină creșterea ratei mortalității și morbidității în sarcinile multiple. Reproducerea asistată contribuie la incidența ridicată a sarcinilor multifetale, iar nașterea prematură este puternic corelată cu numărul fetilor. Tehnicile care limitează numărul ovulelor reimplantate, a embrionilor transferați sau reducerea selectivă a fetilor multipli de ordin superior pot crește probabilitatea unui succes.

B. **Morbiditatea. Prematuritatea și restricția de creștere** sunt asociate cu un risc crescut al unor morbități precum displazia bronhopulmonară, enterocolita ulcero-necrotică, retinopatia de prematuritate și hemoragia intraventriculară (IVH, intraventricular hemorrhage) (vezi Capitolele 27, 34, 54 și 67).

C. **Morbiditățile pe termen lung** precum paralizia cerebrală (CP, cerebral palsy) și alte afecțiuni neurologice afectează mai mult gemenii și fetii multiplii de ordin superior comparativ cu fetii unici. Riscul CP la fetii proveniți din sarcinile multiple comparativ cu cei din sarcini unice este mai crescut de 5-10 ori. Gemenii reprezintă 5-10% din totalul cazurilor de CP din SUA. Prevalența CP în rândul gemenilor este de 7,4% comparativ cu 1% în cazul fetilor unici. Cea mai mare prevalență a CP la gemeni este observată în primul rând la gemenii mari, în special la cei de același sex; riscul relativ al CP la gemenii cu greutate la naștere ≥2.500 g comparativ cu cel al gemenilor cu greutate la naștere <2.500 g este 6,3 (95% interval de încredere [CI, confidence interval], 2,0-20,1). Astfel, prevalența mai mare a CP în rândul gemenilor comparativ cu fetii unici se datorează unei frecvențe mai mari a prematurității și greutății mici la naștere a gemenilor, precum și prevalenței ridicate a CP în rândul perechilor de gemeni mari. Decesul unuia dintre gemeni este considerat un factor de risc independent pentru apariția CP la geamănul supraviețuitor. Alți factori de risc pentru CP la gemeni includ perechile de același sex, sarcinile monocorionice, discordanța semnificativă între greutăți la naștere, TTTS și tehnologia reproducerii asistate. În rândul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW, extremely low birth weight), frecvența apariției CP nu este semnificativ diferită între fetii unici și gemeni. În plus, frecvența bolii cronice pulmonare și a IVH nu diferă semnificativ între fetii unici comparativ cu gemenii cu vârstă gestațională ≤28 de săptămâni. Gemenii au un risc mai mare al dificultăților de învățare, chiar și după corectarea greutății mici de la naștere și a CP.

D. **Impactul ART asupra prognosticului.** În Statele Unite ale Americii, 19% din sarcinile gemelare și 32% din sarcinile cu multipleți de ordinul 3 sau mai mare rezultă din ART. Multiple rapoarte semnalează o creștere a efectelor adverse asociate ART asupra mamei și perioadei perinatale. Cu toate acestea, măsura în care frecvența mare a nașterilor multiple obținute prin ART (~44% prin ART versus ~3% prin concepție naturală), contribuie la acest risc, necesită cercetări ulterioare. Studiile populaționale recente din SUA demonstrează un risc mai mare al efectelor adverse perinatale ce includ prematuritatea, greutatea mică și foarte mică la naștere în rândul sarcinilor gemelare/sarcinilor cu fețI unici obținute prin ART față de gemenii concepuți natural. Rata nașterilor prin operație cezariană a gemenilor obținuți prin ART este de asemenea crescută. Deși sarcinile multiple per total sunt asociate cu un risc crescut al tulburărilor neurologice de dezvoltare, acesta este similar în sarcinile multiple concepute spontan și în cele prin ART și este independent de tipul reproducerii asistate. Studiile ce au evaluat riscul crescut al anomaliilor congenitale în rândul sarcinilor obținute prin ART au fost neconcludente. Cu toate acestea, numeroase studii au demonstrat o creștere de până la 2 ori mai mare a riscului de anomalii congenitale în rândul nou-născuților proveniți din sarcini obținute prin ART, fie IVF fie injectarea intracitoplasmatică a unui spermatozoid (ICSI, intracytoplasmic sperm injection). Anomalii congenitale cardiace, urogenitale, precum și oculare au fost raportate la fețII obținuți prin ART. În plus, au fost raportate la acești fețI anomalii rare de imprinting, inclusiv sindromul Beckwith-Wiedemann (BWS, Beckwith-Wiedemann syndrome) și sindromul Angelman. Cu toate acestea, studii mari prospective tip cohortă sunt necesare pentru a asocia aceste patologii rare cu tehnologia ART.

E. **Impactul economic.** Costurile îngrijirii medicale asociate gemenilor sau multipleților de ordin 3 sau mai mare sunt substanțial mai mari în comparație cu cele ale îngrijirii feților unici. Costurile sunt larg influențate de nașterea înainte de termen și de contribuția ART la creșterea incidenței sarcinilor multiple.

F. **Impactul social și familial.** Îngrijirea gemenilor sau a unui ordin mai mare de multipleți contribuie la un efort civil crescut, stres financiar, anxietate parentală și depresie și are o influență mai mare asupra vieții sociale și profesionale a mamelor acestor copii, în special asupra mamelor primipare, comparativ cu mamele de nou-născut unic. Copiii proveniți din sarcini multiple sunt predispuși la a avea complicații medicale (ex. prematuritate, defecte congenitale, IUGR) care vor duce la spitalizări prelungite și vor contribui în plus la stresul emoțional și financiar al unei familii. Serviciile sociale, susținerea lactației și asistența din partea personalului de îngrijire auxiliar și din partea membrilor familiei pot ajuta părinții să facă față volumului ridicat de îngrijire necesitat de copiii proveniți din sarcini multiple. Organizațiile de părinți ai copiilor proveniți din sarcini multiple pot furniza sfaturi și suport emoțional care îi poate ajuta suplimentar pe proaspeții părinți de copii dintr-o sarcină multiplă să facă față.

Bibliografie

Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, et al. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305–315.

Khalek N, Johnson MP, Bebbington MW. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2013;22:18–23.

Simpson L. What you need to know when managing twins: 10 key facts. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:225–239.

12 Utilizarea maternă de substanțe farmacologice, expunerea fetală și sindromul de abstinență neonatală

Stephen W. Patrick

PUNCTE CHEIE

- Anual se nasc aproximativ 440.000 de copii expuși la substanțe farmacologice.
- Screening-ul verbal pentru utilizarea de substanțe farmacologice trebuie să fie efectuat în fiecare sarcină.
- Utilizarea opioidelor în timpul sarcinii este uzuală, având o incidență în creștere și poate duce la sevraj medicamentos.
- Fiecare maternitate trebuie să aibă un protocol de screening, de evaluare și de tratament bine implementat al copiilor expuși la substanțe farmacologice.
- Prima linie de tratament în cazul sevrajului la opioide trebuie să fie un opioid (morfină sau metadonă) dacă farmacoterapia este necesară.

I. UTILIZAREA MATERNĂ A SUBSTANȚELOR FARMACOLOGICE

A. **Utilizarea drogurilor ilicite.** Date provenite de la Registrul Național al Consumului de Droguri și al Sănătății (NSDUH, National Survey of Drug Use and Health) sugerează că cel puțin 5,4% dintre femeile însărcinate folosesc droguri ilicite în timpul sarcinii. Consumul de droguri ilicite este cel mai ridicat în rândul femeilor de vârstă tânără, cu incidența cea mai mare (14,6%) la fetele cu vârste cuprinse între 15 și 17 ani. În ansamblu, rata de utilizare a drogurilor ilicite la femeile însărcinate este de aproape jumătate față de cea a populației generale (11,4%), iar femeile sunt mai puțin predispuse să utilizeze droguri în al treilea trimestru de sarcină (2,4%). Aceasta sugerează că, deși consumul de droguri ilicite în timpul sarcinii este frecvent întâlnit, dorința de a deveni mame poate motiva anumite femei să se angajeze într-un tratament al afecțiunilor abuzului de substanțe. NSDUH raportează că cele mai frecvente droguri ilicite utilizate, sub forma unui procent din populația S.U.A. cu vârste >12 ani, sunt marijuana (7,5%), psihoterapeutice utilizate abuziv (2,5%), cocaina (0,6%), halucinogene (0,5%), substanțe inhalatorii (0,2%), heroina (0,1%).

B. Utilizarea maternă normală și abuzivă a substanțelor farmacologice legale. Utilizarea medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală în timpul sarcinii a crescut cu aproape 70% în decursul ultimelor trei decenii. Femeile însărcinate folosesc în medie 1,8 medicamente prescrise, iar informațiile asupra

Tabelul 12.1. Instrumente clinice de screening pentru utilizarea și abuzul de substanțe farmacologice în perioada prenatală

4 P

Părinții: Vreunul dintre părinții tăi a avut o problemă cu alcoolul sau cu utilizarea altei substanțe?
Partenerul: Partenerul tău are o problemă cu consumul de alcool sau consumul de droguri?
(Past) Istoric: În trecut ai avut dificultăți în viață cauzate de alcool sau de alte droguri, inclusiv medicamente prescrise?
Prezentul: În ultima lună ai consumat orice tip de alcool sau ai utilizat alte medicamente sau droguri?

Punctare: Orice răspuns cu „Da" trebuie să declanșeze întrebări ulterioare.

Ewing H. A practical guide to intervention in health and social services with pregnant and postpartum addicts and alcoholics: theoretical framework, brief screening tool, key interview questions, and strategies for referral to recovery resources. Martinez (CA): The Born Free Project, Contra Costa County Department of Health Services; 1990.

CRAFFT – Screening-ul abuzului de substanțe farmacologice pentru adolescenți și adulți tineri

C: V-ați aflat vreodată într-o mașină (CAR) condusă de o persoană (inclusiv dumneavoastră) care era sub influența drogurilor sau care a folosit alcool sau droguri?
R: Se întâmplă vreodată să folosiți alcool sau droguri pentru a vă **RELAXA**, pentru a vă simți mai bine sau pentru a face parte dintr-un grup?
A: Se întâmplă vreodată să folosiți alcool sau droguri pe cont propriu sau singur (**ALONE**)?
F: Se întâmplă vreodată să uitați (**FORGET**) ceea ce ați făcut în timp ce erați sub influența alcoolului sau a drogurilor?
F: Se întâmplă vreodată ca **FAMILIA** sau prietenii să vă spună că ar trebui să consumați mai puțin alcool sau droguri?
T: Ați avut vreodată probleme (**TROUBLE**) în timp ce erați sub influența alcoolului sau a drogurilor?

Punctare: Două sau mai multe elemente pozitive sugerează necesitatea unei evaluări ulterioare

Center for Adolescent Substance Abuse Research, Children's Hospital Boston. The CRAFFT screening interview. Boston (MA): CeASAR; 2009. Available at: http://www.ceasar.org/CRAFFT/pdf/CRAFFT_English.pdf. Retrieved February 10, 2012. Copyright © Children's Hospital Boston, 2011. All rights reserved. Reproduced with permission from the Center for Adolescent Substance Abuse Research, CeASAR, Children's Hospital Boston, 617-355-5133, or www.ceasar.org.
Sursa: American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 524: opioid abuse, dependence, and addition in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):1070–1076.

riscului efectelor fetale sunt limitate pentru multe dintre acestea. Medicamentele prescrise includ antipsihotice atipice (ex. risperidonă), antidepresive (ex. sertralină) și opioide (ex. hidrocodonă). În plus, NSDUH raportează abuzul crescut al alcoolului (9,4%) și al țigărilor (15,4%). Site-ul „Treating for two" al Centrului de Control și Prevenție al Bolilor (https://www.cdc.gov/pregnancy/meds/treatingfortwo/) furnizează informații pentru a promova utilizarea medicamentelor în limite de siguranță mai bune în timpul sarcinii.

II. DIAGNOSTICUL ABUZULUI DE SUBSTANȚE ÎN TIMPUL SARCINII. Este necesară obținerea unui istoric medical și social cuprinzător de la mamă la fiecare evaluare a nou-născutului; acesta ar trebui să conțină informații legate de utilizarea de droguri ilicite, medicamente prescrise, tutun și alcool. Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor recomandă utilizarea unei metode de screening validate pentru abuzul de droguri, cum ar fi „cei 4 *P*" sau CRAFFT (Tabelul 12.1). Istoricul poate fi îmbunătățit prin comunicarea cu obstetricienii și, atunci când este posibil, din baza de date a programului statal de monitorizare a medicamentelor prescrise.

A. Informațiile corecte cu privire la abuzul de substanțe ilicite pot fi dificil de obținut. Asocierile nespecifice materne și fetale cu consumul de substanțe ilicite sunt:

1. Materne
   - **a.** Îngrijire prenatală deficitară sau absentă
   - **b.** Travaliu înainte de termen
   - **c.** Dezlipire de placentă
   - **d.** Naștere precipitată
2. Fetale
   - **a.** Mic pentru vârsta gestațională
   - **b.** Restricție de creștere intrauterină
   - **c.** Microcefalia
   - **d.** Accident vascular cerebral neonatal

B. Testele diagnosticele pot fi utile în suplimentarea instrumentelor de screening verbal standardizate. Testările trebuie luate în considerare la toți copiii cu semne asemănătoare cu abstinența neonatală, restricția severă de creștere intrauterină fără o etiologie identificată, hemoragie intracraniană sau accidente vasculare cerebrale, sau dezlipire de placentă. Este important să cunoaștem cerințele de raportare instituționale, locale sau statale către agențiile de protecție a copilului în cazul rezultatelor pozitive ale testelor, deoarece legile pot fi interpretate diferit între jurisdicții.

1. **Testarea urinii** este o metodă rapidă, non-invazivă de a verifica expunerea recentă a nou-născutului la substanțe farmacologice. De exemplu, cocaina va fi prezentă în urină până la 3 zile de la cea mai recentă utilizare, marijuana de la 7 la 30 de zile, metamfetamina de la 3 la 5 zile, iar opioidele (inclusiv metadona) între 3 și 5 zile. Medicația administrată în timpul travaliului poate duce la dificultatea interpretării rezultatelor.
2. **Testarea meconiului** oferă informații cu privire la utilizarea îndelungată a drogurilor în sarcină. Cu toate acestea, colectarea este un proces laborios, de durată pentru personalul maternității, scaunele pot fi ratate iar probele pot fi contaminate.
3. **Testarea cordonului** ombilical poate furniza date similare cu cele obținute din meconiu, deși colectarea și depozitarea cordonului ombilical la naștere poate fi consumatoare de resurse.

Tabelul 12.2. Declanşarea şi durata semnelor clinice specifice Sevrajului Neonatal după expunerea intrauterină la substanțe (cu excepția narcoticelor)

Substanța farmacologică	Semne	Debutul semnelor	Durata semnelor[a]
Alcohol	Hiperactivitate, plâns, iritabilitate, supt deficitar, convulsii; debutul semnelor la naştere, ritm precar de somn, hiperfagie, diaforeză	3–12 ore	18 luni
Barbiturice	Iritabilitate, tremor sever, hiperacuzie, plâns excesiv, instabilitate vasomotorie, diaree, agitație, tonus crescut, hiperfagie,vărsături, somn perturbat; debut în primele 24 ore de viață sau până la 10-14 ore de viață	1–14 zile	4-6 luni cu tratament
Cafeină	Spsme musculare, vărsături, bradicardie, tahipnee	La naştere	1–7 zile
Clordiazepoxid	Iritabilitate, tremor; semnele pot debuta din ziua 21	Zile-Săpt.	9 mo; 11/2 mo with prescription
Clomipramina	Hipotermie, cianoză, tremor; debut la 12 ore de vârstă		4 zile cu tratament
Diazepam	Hipotonie, supt deficitar, hipotermie, apnee, hipertonie, hiperreflexie, tremor, vărsături, hiperactivitate, tahipnee (mamă care primeşte terapie multi-drog)	Ore-Săpt.	8 luni; 10-66 zile cu tratament
Ethclorvynol	Letargie, mişcări spasmodice, hiperfagie, iritabilitate, supt deficitar, hipotonie (mamă care primeşte terapie multi-drog)		Posibil 10 zile cu tratament
Glutethimide	Tonus crescut, tremor, opistotonus, plâns cu tonalitate înaltă, hiperactivitate, iritabilitate, colici		6 luni

(continuare)

Tabelul 12.2. ***(Continuare)***

Substanța farmacologică	Semne	Debutul semnelor	Durata semnelor[a]
Hidroxizină	Tremor, iritabilitate, hiperactivitate, mişcări spasmodice, plâns strident, mioclonii, hipotonie, frecvențe cardiace şi respiratorii crescute, tulburări de hrănire, clonii (mamă care primeşte terapie multi-drog)		5 săptămâni cu tratament
Meprobamat	Iritabilitate, tremor, tipare de somn precare, dureri abdominale		9 luni; 3 luni cu tratament
Inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (SSRI - selective serotonin re-uptake inhibitor)	Plâns, iritabilitate, tremor, supt deficitar, tulburări de hrănire, hipertonie, tahipnee, perturbarea somnului, hipoglicemie, convulsii	Ore-zile	1-4 săptămâni

[a]Tratamentul indică faptul că nou-născutul a fost tratat cu agenți farmacologici, iar evoluția naturală a semnelor poate să fi fost redusă.
Sursa: Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012;129:e540–e560.

C. **Riscul de infecție.** Utilizarea drogurilor ilicite creşte riscul de infecții la femeile însărcinate şi feții acestora, în mod special când se asociază cu consum de droguri intravenoase sau alte comportamente de risc înalt (ex. prostituția). Trebuie determinat statusul mamei cu privire la HIV, hepatită B, hepatita C şi sifilis iar copilul trebuie să fie manageriat corespunzător (vezi Capitolele 48 şi 51).

IV. EXPUNEREA LA SUBSTANȚE NONOPIOIDE.

Abuzul de substanțe în timpul sarcinii poate determina comportament psihomotor anormal al nou-născutului care este specific toxicității sau sevrajului, după cum este rezumat în Tabelul 12.2.

IV. SINDROMUL ABSTINENȚEI NEONATALE CARE PRECEDĂ EXPUNEREA LA OPIOIDE ÎN TIMPUL SARCINII

A. Datorită prevalenței crescute a abuzului de opioide în timpul sarcinii, Academia Americană de Pediatrie (AAP) recomandă ca toate spitalele care îngrijesc copii la risc pentru sevraj să dețină norme stabilite pentru screening şi tratament. Aderența la astfel de protocoale pare să influențeze evoluțiile clinice mai mult decât farmacoterapia. Sindromul de abstinență neonatală (NAS, neonatal abstinence

syndrome) poate fi determinat de o varietate de opioide, inclusiv cele prescrise (ex. hidrocodonă), opioide ilicite (ex. heroina), sau tratament asistat farmacologic (ex. metadonă). Deși tratamentul asistat farmacologic poate crește riscul copilului de NAS, riscul acestuia de a fi născut înainte de termen sau cu greutate mică la naștere este mai scăzut decât în cazul consumului continuu de heroină. În consecință, Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor recomandă tratamentul asistat farmacologic.

B. **Riscul de sevraj al copilului** și severitatea acestuia variază cu tipul opioidului și cu prezența contactelor adiționale. Metadona prezintă riscul cel mai mare, urmează descrescător buprenorfina, urmată de un opioid cu durată de acțiune lungă (MS Contin, sulfat de morfină cu eliberare prelungită), și apoi un opioid cu durată scurtă de acțiune (hidrocodonă). Utilizarea adiacentă a tutunului, a inhibitorilor selectivi de recaptare ai serotoninei, antipsihoticele atipice și benzodiazepinele cresc probabilitatea NAS sau îl pot agrava.

C. **Timpul de manifestare.** Manifestarea inițială a NAS depinde de ultima utilizare a substanței în timpul sarcinii, de metabolismul fetal și timpul de înjumătățire al opioidului folosit. În plus, din motive incerte, nu toți copiii dezvoltă simptome de sevraj. În consecință, AAP recomandă ca toți copiii expuși la opioide să fie monitorizați în spital pentru semne de sevraj între 4 și 7 zile după naștere.

D. **Locul unde se acordă îngrijirea.** Există din ce în ce mai multe dovezi conform cărora procesele de îngrijire care mențin mama și copilul împreună (ex. rooming in), promovează conexiunea, alăptatul la sân și poate reduce simptomatologia fetală și severitatea NAS. Acolo unde este posibil, copiii nu ar trebui să fie separați de mamele lor.

E. **Evaluarea.** Copiii aflați la risc de sevraj farmacologic trebuie să fie evaluați pentru acesta utilizând un instrument de punctare accesibil. Folosim ca instrument de punctare Scorul Finnegan de abstinență neonatală modificat (NAST, Neonatal Abstinence Score Tool) (vezi Tabelul 12.2). Calcularea scorului trebuie să înceapă la scurt timp după internare și să continue la fiecare 3-4 ore, reflectând perioada precedentă și frecvența hrănirilor, monitorizarea semnelor vitale, și acordarea îngrijirilor. Dacă bebelușii par înfometați, vom administra jumătate din volumul de hrană iar apoi vom completa scorul. Copiii sunt evaluați pentru un număr total de 4 zile dacă intervenția farmacologică nu este necesară. Vom continua să evaluăm scorul copiilor care necesită tratament farmacologic pe durata tratamentului, dar și 48-72 ore după ce acesta este întrerupt pentru a valida faptul că simptomele nu reapar. În mod tipic, copiii care nu necesită tratament farmacologic, sunt evaluați conform scorului pe o durată de 4 zile.

1. Semnele de sevraj cuprind următoarele:
   a. Excitabilitatea sistemului nervos central/neurologică: tremor, iritabilitate, stare de alertă sporită/tulburări de somn, strănut și căscat frecvent, plâns cu tonalitate înaltă, tonus muscular crescut, reflexe hiperactive (ex. Moro), convulsii.
   b. Tulburări gastro-intestinale: hrănire precară, supt constant și necoordonat, vărsături, diaree, deshidratare și falimentul creșterii.
   c. Simptome vegetative: transpirații, congestie nazală, febră/instabilitatea temperaturii și marmorare.

F. **Management.** Copiii care prezintă semne de sevraj sunt tratați pe baza scorului NAST. Tratamentul începe cu măsuri nonfarmacologice. Copiii care pre-

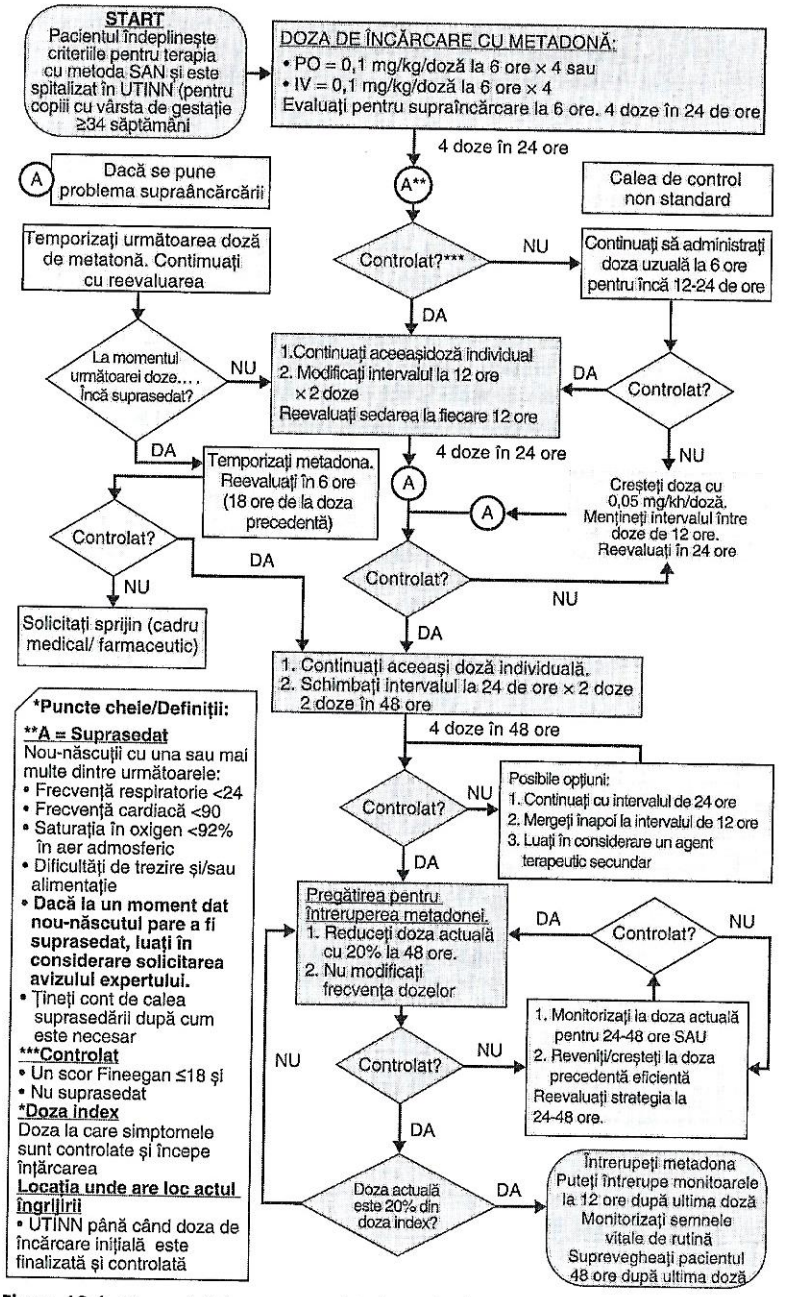


Figura 12.1. Protocolul de tratament al sindromului de sevraj neonatal utilizat la Universitatea din Michigan (metadona ca tratament farmacologic). UTINN, unitatea de terapie intensivă neonatală; PO, oral; IV, intravenous.

zintă semne de sevraj sever sunt tratați cu un opioid (morfină sau metadonă) ca un agent de primă linie. Exemple de protocoale de tratament care utilizează morfina (Vanderbilt University School of Medicine) și metadona (University of Michigan) sunt menționate în text și în Figura 12.1.

1. Intervențiile nonfarmacologice sunt implementate pentru scoruri NAST <8.
   a. Stimulare diminuată prin reducerea luminii, zgomotului și a atingerilor.
   b. Promovarea autoreglării copilului prin încurajarea folosirii suzetei, suptul lipsit de nutrienți și înfășarea.
   c. Situarea în aceeași cameră cu mama oriunde este posibil.
   d. Încurajarea ținutului în brațe, în mod special cu contact intertegumentar.
   e. Încurajarea hrănirii la sân.
2. Intervențiile farmacologice sunt implementate pentru scoruri NAST ≥8, iar intervențiile nonfarmacologice sunt continuate. Copiii tratați cu un opioid trebuie să fie monitorizați cardiac și respirator, mai ales în perioada inițială, pentru a verifica lipsa semnelor clinice de depresie a centrului respirator.
   a. Folosim morfina ca medicament de primă linie, deși metadona este o alternativă potrivită. Folosim un interval de administrare de 3 ore, în funcție de orarul de hrănire; unii copii au evoluție mai bună în urma administrării la intervale alternative pentru a furniza aceeași doză totală pe 24 ore (ex. un bebeluș hrănit la fiecare 4 ore, poate să primească doza la fiecare 4 ore).
      i. Doza de morfină este ajustată pe baza scorului NAST după cum este arătat în Tabelul 12.3.
      ii. O doză salvatoare cu morfina orală 0,05 mg/kg este disponibilă pentru fiecare copil până când ajustările corespunzătoare dozelor sunt

Tabelul 12.3. Instrument de calcul al scorului abstinenței neonatale

Scor	Mod de acțiune
≥8 pentru 2/3 determinări	Determină gradul NAS și doza
<8	Continuă aceeași doză pentru 24-48 ore și apoi se ia în considerare scoaterea tratamentului
8 pentru două determinări	Administrați o doză mai mare și treceți la un grad mai mare

Instrument de dozare al morfinei orale

Grad NAS	Scor NAST	Doza de morfină (0,4 mg/ml)
1	8–10	0,04 mg/kg/doză la 3 ore
2	11–13	0,06 mg/kg/doză la 3 ore
3	14–16	0,09 mg/kg/doză la 3 ore
4	≥17	0,11 mg/kg/doză la 3 ore

NAS, sindromul abstinenței neonatale; NAST, instrumentul de calcul al scorului abstinenței neonatale

Tabelul 12.4. Utilizarea clonidinei ca medicație adjuvantă

Doza inițială de clonidină	1 μg/kg/doză, po, la fiecare 6 ore
Titrarea dozei	Dacă scorul se menține ≥8 timp de două determinări și tensiunea arterială este constantă, creșteți doza până la 2 μg/kg per doză la fiecare 6 ore
	Dacă scorurile rămân ridicate, luați în considerare creșterea dozei până la maximul de 3 μg/kg per doză la fiecare 6 ore
Monitorizarea	Monitorizați tensiunea arterială la fiecare 6 ore în timpul tratamentului pentru a evalua prezența hipotensiunii; monitorizați timp de 48 de ore după oprirea terapiei pentru a evalua prezența hipertensiunii de rebound.
PO, oral	

efectuate. Poate fi administrată doar o dată iar apoi trebuie să fie solicitată de clinician din nou după reevaluarea dozei de mentenanță. Dacă scorul ≥8 după descreșterea terapiei, poate fi luată în considerare o doză de salvare cu întoarcerea la doza anterioară. O doză de salvare poate fi luată în considerare înainte de a adăuga clonidină.

b. Management adjuvant
   i. Reevaluăm copiii care ating nivelul 4 și continuă cu un scor ≥8 și luăm în considerare adiția clonidinei, după cum este arătat în Tabelul 12.4.
   ii. Dacă nu suntem capabili să descreștem morfina după 3 săptămâni de tratament, luăm în considerare managementul adiacent cu fenobarbital oral.

c. Terapia de descreștere începe atunci când scorul zilnic mediu este <8 fără niciun scor ≥14. În mod tipic morfina este scăzută prin doză, nu prin intervalele de administrare. Dacă tratamentul include clonidină, diminuăm mai întâi morfina.
   i. Dacă scorul NAST rămâne <8 pentru 48 de ore, scădem morfina cu 10% din doza maximă la fiecare 48 de ore dacă scorul mediu continuă să rămână <8. Luăm în considerare o scădere mai rapidă după 24 de ore dacă scorul NAST rămâne <8.
   ii. Scădem morfina dacă scorul rămâne <8 cu o doză de 25% din doza maximă de morfină timp de 48 de ore și continuăm evaluarea scorului 48-72 de ore. Dacă scorul este ≥8, vom reveni la doza anterioară.
   iii. Dacă morfina a fost complet scoasă și scorurile sunt ≥8, luăm în considerare o doză de salvare și revenim la doza anterioară.
   iv. Scăderea clonidinei depinde de doza maximă utilizată și de volumul dozelor măsurabile. Asistența din partea unui farmacist poate fi utilă în generarea scăderii dozelor, dacă este posibil. Începem să reducem doza de clonidină atunci când morfina a fost întreruptă de 24-48 de ore, continuând să o scădem la fiecare 48 de ore dacă scorul NAST rămâne <8 și o întrerupem dacă scorul este <8 pentru 24 de ore.

Tabelul 12.5. Instrument de calcul al acorului abstinenței neonatale

Data: _____

Semne şi simptome	Număr episoade													Comentarii
Tulburări ale sistemului nervos central														
Plâns excesiv de tonalitate înaltă	2													
Plâns continuu de tonalitate înaltă	3													
Doarme <1 oră după hrănire	3													
Doarme <2 ore după hrănire	2													
Doarme <3 ore după hrănire	1													
Reflex Moro hiperactiv	2													
Reflex Moro marcat hiperactiv	3													
Tremor uşor: Perturbat	1													
Tremor moderat – sever: Perturbat	2													
Tremor uşor: Neperturbat	3													
Tremor moderat – sever: Neperturbat	4													
Tonus muscular crescut	2													
Escoriaţie (anumite zone)	1													
Spasme mioclonice	3													
Convulsii generalizate	5													
Tulburări respiratorii/vasomotorii/metabolice														
Transpiraţie	1													
Febră: 37,2-38,3°C	1													
Febră: 38,4°C şi mai mare	2													
Căscat frecvent (>3)	1													
Marmorare	1													
Obstrucţie nazală	1													
Strănut (>3)	1													
Bătăi ale aripilor nazale	2													
Frecvenţa respiratorie >60/min	1													
Frecvenţa respiratorie >60/min cu retracţii	2													

(continued)

Tabelul 12.5. Instrument de calcul al acorului abstinenței neonatale *(Continuare)*

Semne și simptome	Număr episoade																Comentarii
Tulburări gastro-intestinale																	
Supt în exces	1																
Hrănire deficitară	2																
Regurgitare	2																
Vărsături în jet	3																
Scaune de consistență scăzută	2																
Scaune apoase	3																
Scor total:																	
Scor inițial																	

Inițiale: _____ Data: _____ Ora: _____

Semnătură: _____

Sursa: Prin bunăvoința Vanderbilt Children's Hospital.

Tabelul 12.6. Definiții ale componentelor instrumentului de calcul al scorului abstinenței neonatale

Componenta scorului	Definiții
Plânsul excesiv de tonalitate înaltă	Incapabil de autoconsolare în 15 secunde sau plâns continuu până la 5 minute, în ciuda intervenției
Plânsul continuu de tonalitate înaltă	Incapabil de autoconsolare în 15 secunde sau plâns continuu >5 minute, în ciuda intervenției
Somnul	Bazat pe cea mai lungă perioadă de somn (superficial sau profund) după hrănire
Reflexul Moro hiperactiv	Provocat la un nou-născut liniștit; mișcări spasmodice ritmice, simetrice și involuntare
Reflexul Moro hiperactiv marcat	Provocat la un nou-născut liniștit; mișcări spasmodice ritmice, simetrice și involuntare ȘI clonii la nivelul mâinilor/brațelor; poate fi testat la nivelul mâinilor sau picioarelor dacă este neclar (mai mult de 8-10 mișcări)
Tremorul ușor când este perturbat	Involuntar, ritmic și cu aceeași intensitate la nivelul mâinilor sau picioarelor, doar în timpul manevrării
Tremorul moderat-sever când este perturbat	Involuntar, ritmic și cu aceeași intensitate la nivelul membrelor superioare sau inferioare în timpul manevrării
Tremorul ușor când nu este perturbat	Involuntar, ritmic și cu aceeași intensitate la nivelul mâinilor sau picioarelor doar când NU este manevrat; trebuie observat când este neînfășat, la 15-30 secunde după ce am atins copilul, nu în timpul somnului
Tremorul moderat-sever când nu este perturbat	Involuntar, ritmic și cu aceeași intensitate la nivelul membrelor superioare sau inferioare doar când NU este manevrat; trebuie observat când este neînfășat, la 15-30 secunde după ce am atins copilul, nu în timpul somnului
Tonusul muscular crescut	Efectuați proba de tracțiune dacă este tolerată; capul nu rămâne în urma axului trunchiului iar corpul este rigid în totalitate. Nu testați în timpul somnului sau plânsului
Escoriațiile	Zone eritematoase cauzate de mișcare, la nivel nazal, mentonier, al obrajilor, coatelor, genunchilor sau falangelor picioarelor. Nu punctați zona eritematoasă de la nivelul scutecului cauzată de scaune moi/frecvente
Convulsiile generalizate	Crize tonice cu extensia sau flexia membrului (-elor); nu se opresc la contenție; pot include câteva mișcări clonice și/sau apnee

(continuare)

Tabelul 12.6. Definiții ale componentelor instrumentului de calcul al scorului abstinenței neonatale *(Continuare)*

Componenta scorului	Definiții
Convulsiile generalizate	Crize tonice cu extensia sau flexia membrului(-elor); nu se opresc la contenție; pot include câteva mișcări clonice și/sau apnee
Transpirația	Tegumente umede la nivelul frunții, buzei superioare, sau cefei; nu punctați dacă este cauzată de temperatura ambientală
Febra <101°F	37,2°–38,3°C
Febra >101°F	38,4°C și mai mare
Căscat frecvent	Mai des de 3-4 ori, separat sau seriat, de-a lungul perioadei de evaluare a scorului
Marmorarea	Aspectul marmorat la nivelul toracelui, membrelor superioare sau inferioare
Obstrucția nazală	Cu sau fără rinoree
Strănutul	Mai des de 3-4 ori, separat sau seriat, de-a lungul perioadei de evaluare a scorului
Suptul în exces	Reflexul de supt cu mai mult de 3 încercări înainte sau după hrănire de a suge pumnul, mâna sau suzeta
Hrănirea deficitară	Supt în exces ca cel descris mai sus, dar mai rar sau necoordonat cu hrănirea, sau înghițituri cu pauze frecvente pentru a respira
Regurgitațiile	Fără efort, neasociate cu eructațiile; mai mult de două episoade
Scaunele de consistență scăzută	Scaune nelegate, cu aspect brânzos sau lichidian fără prezența apei
Scaunele apoase	Scaune moi, apoase sau cu consistență crescută cu prezența apei

3. Intervenții educaționale
   a. Persoanele care acordă îngrijire cât și familiile trebuie să primească instrucțiuni educaționale verbale și scrise despre NAS.
   b. Familiile trebuie să primească informații despre planul de îngrijire, un plan de siguranță și o referință către serviciul social, agenția statală corespunzătoare, când este indicat.
   c. Familia ar trebui să fie implicată în îngrijirea copilului, inclusiv în evaluarea scorului copilului. (Tabelele 12.5 și 12.6; Fig. 12.1).

V. ALĂPTAREA LA SÂN A COPIILOR EXPUȘI LA SUBSTANȚE FARMACOLOGICE.

În plus față de avantajelor sale la copiii neexpuși (vezi Capitolul 22), hrănirea la sân a copiilor expuși la substanțe farmacologice poate ușura conexiunea mamă-copil și poate reduce severitatea și durata sevrajului la copiii cu NAS.

A. Încurajăm alăptarea la sân în următoarele circumstanțe:
   1. Mama este în cursul tratamentului pentru abuzul de substanțe și permite cadrelor medicale care îngrijesc nou-născutul să discute progresul tratamentului și planurile pentru tratamentul postpartum cu cadrele medicale care tratează adicția.
   2. Cadrul medical care tratează adicția susține că mama a fost capabilă să rămână neintoxicată cu substanțe și să mențină starea de dezintoxicare prenatal.
   3. Mama plănuiește să continue tratamentul abuzului de substanțe în perioada postnatală.
   4. Mama s-a abținut de la utilizarea sau abuzul drogurilor ilicite pentru 90 de zile anterior nașterii și demonstrează abilitatea de a-și menține starea de dezintoxicare într-un mediu ambulator după cum urmează:
      a. Test toxicologic de urină negativ al mamei la naștere cu excepția medicamentelor prescrise
      b. A primit îngrijire prenatală regulat
      c. Nu există contraindicații medicale ale alăptatului la sân (cum ar fi HIV)
      d. Să nu ia medicație psihiatrică contraindicată în timpul lactației
      e. Este stabilă sub tratament cu metadonă sau buprenorfină (indiferent de doză)

B. Descurajăm hrănirea la sân în următoarele circumstanțe:
   1. Consumul drogurilor ilicite sau utilizarea necorespunzătoare a substanțelor ilicite în perioada de 30 de zile anterioară nașterii. În unele cazuri, alăptatul poate fi permis mamelor care consumă droguri ilicite în cele 30 de zile anterioare dacă mama nu consumă în prezent, a început tratamentul și echipa cadrelor medicale, inclusiv cadrele care îngrijesc copilul și cadrele medicale care se ocupă de tratamentul dependenței mamei, consideră decizia corectă.
   2. Consumul activ de substanțe în timp ce nu se tratează de dependență sau refuză permiterea comunicării cu cadrele medicale care se ocupă de dezintoxicare.
   3. Rezultate pozitive la testul toxicologic al urinii pentru droguri în urma abuzului sau utilizarea necorespunzătoare a drogurilor ilicite la momentul nașterii.
   4. Nu există planuri confirmate pentru tratamentul postpartum al dependenței sau pentru îngrijirea pediatrică.
   5. Comportament instabil sau alți indicativi ai consumului activ de droguri.
   6. Lipsa îngrijirii prenatale.

C. Dezbatem dreptul de a alăpta în următoarele circumstanțe:
   1. Recidiva la abuzul de substanțe ilicite în perioada cuprinsă între 90 și 30 de zile anterior nașterii, dar abstinență în cele 30 de zile anterioare nașterii
   2. Utilizarea concomitentă a altei medicații prescrise (psihotrope)
   3. Dezintoxicarea efectuată într-un mediu spitalicesc

Tabelul 12.7. Efectele pe termen lung și scurt ale utilizării substanțelor farmacologice în timpul sarcinii

	Nicotina	Alcoolul	Marijuana	Opioide	Cocaina	Metamfetaminele
Efecte pe termen scurt/prognosticul nașterii						
Creșterea fetală	Efect	Efect puternic	Fără efect	Efect	Efect	Efect
Anomalii	Niciun consens asupra efectului	Efect puternic	Fără efect	Fără efect	Fără efect	Fără efect
Sevrajul	Fără efect	Fără efect	Fără efect	Efect puternic	Fără efect	*
Dezvoltare neurologică	Efect	Efect	Efect	Efect	Efect	Efect
Efecte pe termen lung						
Creșterea	Niciun consens asupra efectului	Efect puternic	Fără efect	Fără efect	Niciun consens asupra efectului	*
Comportamentul	Efect	Efect puternic	Efect	Efect	Efect	*
Cogniția	Efect	Efect puternic	Efect	Niciun consens asupra efectului	Efect	*
Limbajul	Efect	Efect	Fără efect	*	Efect	*
Achiziții	Efect	Efect puternic	Efect	*	Niciun consens asupra efectului	*

*Date cu disponibilitate limitată sau absente.
Sursa: Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013;131:e1009–e1024.

4. Consum izolat de marijuana (sau concomitent cu tratament asistat medical); literatura către susținerea alăptării în contextul consumului de marijuana este limitată; anumite date sugerează întârzieri cognitive sau de dezvoltare a copiilor expuși. Astfel informăm mama că efectele consumului de marijuana nu sunt bine înțelese și că pot cauza întârzieri de dezvoltare sau cognitive ale copilului său. Dacă mama este conștientă de acest risc și dorește să alăpteze, i se permite și este încurajată să întrerupă consumul de marijuana.

VI. EXTERNAREA. Semnele clinice ale NAS se pot manifesta luni de zile, iar copiii cu NAS sunt de două ori și jumătate mai predispuși să fie reinternați în spital în termen de până la 30 de zile de la externare față de copiii născuți la termen fără complicații. Următorii pași ar trebui parcurși pentru a asigura trimiterea acasă, în siguranță:

A. Reevaluare pediatrică în decurs de câteva zile de la externare
B. Vizita asistentei medicale acasă, unde este posibil
C. Comunicarea cu serviciile de protecție ale copilului când se aplică această situație
D. Referință către servicii de intervenție rapidă
E. Educație parentală
   1. Semne clinice de NAS
   2. Cum să ceară ajutor
   3. Resurse relevante ale comunității
F. Ideal, îngrijirea copilului va fi coordonată cu îngrijirea mamei (ex. tratarea adicțiilor, evaluări obstetricale).

VII. EVOLUȚII PE TERMEN LUNG. Datele pentru evoluțiile pe termen lung în cazul copiilor unde au fost consumate substanțe în timpul sarcinii sunt limitate dar sunt expuse rezumativ în Tabelul 12.7.

Bibliografie

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women. ACOG Committee Opinion No. 524: opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119:1070–1076.

Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013;131:e1009–e1024.

Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012;129:e540–e560.

Jansson LM. ABM Clinical Protocol #21: guidelines for breastfeeding and the drug-dependent woman. *Breastfeed Med* 2009;4:225–228.

Patrick SW, Dudley J, Martin PR, et al. Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics* 2015;135:842–850.

13 Îngrijirea nou-născutului cu greutate extrem de mică la naștere

Steven A. Ringer

PUNCTE CHEIE

- Dacă este posibil, nou-născuții extrem de prematuri trebuie să se nască într-o instituție cu un serviciu de obstetrică ce se ocupă de situațiile medicale cu risc crescut și cu o unitate de terapie intensivă neonatală (NICU) de nivel 3 sau 4.
- Uniformitatea abordării în cadrul instituției și angajamentul de a furniza și evalua îngrijirea prin colaborarea multidisciplinară pot fi cele mai importante aspecte ale protocoalelor pentru îngrijirea nou-născuților cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW, extremely low birth weight).
- Atenția deosebită la detalii și monitorizarea frecventă sunt componentele de bază ale îngrijirii nou-născuților ELBW deoarece la ei se pot instala rapid modificări grave.

I. INTRODUCERE. Nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW; greutatea la naștere <1.000 g) reprezintă un grup unic de pacienți din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU). Întrucât acești nou-născuți sunt imaturi din punct de vedere fiziologic, ei sunt extrem de sensibili la micile modificări ale managementului respirator, tensiunii arteriale, nutriției, administrării de fluide și practic ale tuturor aspectelor care țin de îngrijire. Modalitatea optimă a îngrijirii acestor nou-născuți este stabilită în continuare de cercetarea continuă. Totuși, cea mai eficientă îngrijire bazată pe dovezile disponibile în prezent este cel mai bine asigurată prin implementarea protocoalelor standardizate pentru îngrijirea nou-născuților ELBW în cadrul NICU. O abordare este conturată în Tabelul 13.1. Uniformitatea abordării în cadrul instituției și angajamentul de a furniza și evalua îngrijirea prin colaborarea multidisciplinară pot fi cele mai importante aspecte ale acestor protocoale.

II. CONSIDERAȚII PRENATALE. Dacă este posibil, nou-născuții cu extrem de prematuri trebuie să se nască într-o instituție cu serviciu de obstetrică ce se ocupă de situațiile medicale cu risc crescut și o unitate de terapie intensivă neonatală (NICU) de nivel 3 sau 4; importanța acestei practici în prevenirea mortalității și morbidității la nou-născuții ELBW a fost demonstrată în numeroase studii. Siguranța transportului matern trebuie, desigur, să fie pusă în balanță cu riscul transportului copilului (vezi Capitolul 17). Administrarea prenatală de glucocorticoizi mamei, chiar dacă nu este timp pentru o cură întreagă, reduce riscul apariției sindromului de detresă respiratorie (RDS, respiratory distress syndrome) și a altor sechele ale prematurității și din acest motiv, este înalt recomandată.

Tabelul 13.1. Elementele unui protocol pentru îngrijirea standardizată a copilului cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW)

Consultația prenatală
Educația parentală
Determinarea dorințelor părinților atunci când viabilitatea este discutabilă
Stabilirea limitelor alegerii părinților; necesitatea lucrului în echipă între furnizorul de servicii medicale și părinți
Îngrijirea în sala de nașteri
Definirea limitelor eforturilor de resuscitare
Suport respirator
Strategie ventilatorie cu volum curent scăzut
Prevenția pierderii de căldură și de lichide
Terapia precoce cu surfactant
Strategia ventilatorie
Volum curent scăzut, timp inspirator scurt
Evitarea hiperoxiei și hipocapniei
Terapia precoce cu surfactant conform indicațiilor
Define indications for high-frequency ventilation
Lichidele
Utilizarea timpurie a incubatoarelor cu o anumită umiditate pentru a limita pierderile de lichide și de căldură
Utilizarea rațională a terapiei cu bolus de lichide în hipotensiune
Monitorizarea cu atenție a statusului hidroelectrolitic
Utilizarea cateterelor venoase ombilicale cu lumen dublu pentru suplimentare lichidiană
Nutriția
Inițierea nutriției parenterale la scurt timp după naștere
Inițierea precoce a alimentației la sân
Creșterea densității alimentației pentru a furniza calorii adecvate pentru vindecare și creștere

(continuare)

Tabelul 13.1. Elementele unui protocol pentru îngrijirea standardizată a copilului cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW) *(Continuare)*

Suport cardiovascular
Menținerea tensiunii arteriale în intervalul standard
Utilizarea dopaminei ca suport conform indicațiilor
Corticosteroizi pentru hipotensiune aresponsivă
PDA
Evitarea administrării de lichide în exces
Luarea în considerare a terapiei medicamentoase când este prezent PDA semnificativ hemodinamic
Luarea în considerare a ligaturării chirurgicale în cazul eșecului terapiei medicamentoase
Controlul infecțiilor
Igiena riguroasă a mâinlor, utilizarea gelurilor dezinfectante
Limitarea recoltărilor și puncțiilor
Protocol pentru inserția și îngrijirea CVL, minimizarea menținerii lui
Abord minim în CVL, fără utilizarea fluidelor preparate în NICU

PDA, patent ductus arteriosus, persistență de canal arterial; CVL, central venous line, cateter venos central; NICU, unitatea de terapie intensivă neonatală.

A. **Consultația neonatală.** Dacă nașterea unui copil extrem de prematur este iminentă, medicul neonatolog ar trebui să se consulte cu părinții, de preferat în prezența medicului obstetrician. Nu există sisteme solide sau scoruri prognostice care să permită emiterea unor predicții **ferme** cu privire la un caz particular, parțial din cauza faptului că prognosticul este de asemenea afectat de diverse practici și convingeri despre resuscitarea agresivă a acestor nou-născuți. În prezent, cele mai utile date se bazează pe un studiu al nou-născuților ELBW din NICU utilizând rețeaua electronică a Institutului National de Sănătate a Copilului și Dezvoltării Umane Eunice Shriver (NICHD, National Institute of Child Health and Human Development). Acest studiu a raportat că supraviețuirea în lipsa tulburărilor de dezvoltare neurologică pentru copiii născuți între săptămânile de gestație 22 și 25, a fost dependentă nu numai de săptămânile complete de gestație dar și de (i) sex, (ii) greutatea la naștere, (iii) expunerea antenatală la corticosteroizi și (iv) gestația unică sau multiplă. Folosind aceste date, NICHD a dezvoltat un instrument în rețeaua web pentru a *estima* probabilitatea de supraviețuire cu și fără tulburări neuro-senzoriale (https://www.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo_case.aspx). Pentru utilizarea acestui instrument datele sunt introduse în fiecare dintre cele cinci categorii (vârsta gestațională și greutatea la naștere estimate, sex, expunerea antenatală la glucocorticoizi și sarcină unică sau multiplă). Acest instrument calculează estimările prognostice pentru supraviețuire

și supraviețuirea cu dizabilități moderate sau severe. Este utilă folosirea acestui instrument estimativ drept ghid, determinat de experiența instituțiilor individuale în timpul discuțiilor antenatale cu părinții. O abordare generală a consultației presupune atingerea următoarelor aspecte:

1. **Supraviețuirea.** Pentru majoritatea părinților, nașterea iminentă a unui nou-născut extrem de prematur este înfricoșătoare, iar prima lor preocupare, aproape întotdeauna, se concentrează pe probabilitatea supraviețuirii copilului. Studiile recente au raportat că supraviețuirea este posibilă la vârsta gestațională de 22 săptămâni. Rețeaua NICHD a raportat rate ale supraviețuirii de 6% la 22 de săptămâni complete, 26% la 23 de săptămâni și 55% respectiv 72% la 24, respectiv 25 de săptămâni de gestație. Alte studii au raportat rate chiar mai mari ale supraviețuirii, chiar și la 22 de săptămâni. Evaluările bazate numai pe estimările obstetricale ale vârstei gestaționale nu permit aprecierea influenței altor factori, în timp ce acelea bazate pe greutatea la naștere (un parametru determinat cu acuratețe mai mare), nu explică în totalitate impactul restricției creșterii. Utilizarea instrumentului estimativ al NICHD permite medicului să aprecieze impactul și interacțiunea dintre maturitatea gestațională, greutate și ceilalți factori clinici identificați. Deși extrem de util ca punct de plecare, trebuie să fie luate în considerare în cazuri individuale cel puțin două măsuri importante de precauție. În primul rând, greutatea la naștere trebuie să fie estimată în scopul dezbaterii antenatale, deși estimări solide sunt frecvent disponibile prin examinări ecografice, presupunând că poate fi efectuată o examinare adecvată din punct de vedere tehnic. Dacă această informație nu este cunoscută, estimările vârstei gestaționale ale fetilor cu greutate la naștere corespunzătoare pentru vârsta gestațională (AGA, appropriate for gestational age) pot fi grosier convertite astfel: 600 g = 24 de săptămâni, 750 g = 25 de săptămâni, 850 g = 26 de săptămâni, 1.000 g = 27 de săptămâni. În al doilea rând, în anumite cazuri individuale pot exista informații adiționale importante care vor influența semnificativ prognosticul, precum prezența anomaliilor, infecțiile, restricția cronică a creșterii, sau dovezi ale deteriorării statusului înainte de naștere. Experiența clinică trebuie utilizată pentru a ghida interpretarea impactului unor astfel de factori.
2. Pentru **consilierea antenatală**, poate fi de asemenea important să se interpreteze datele publicate prin prisma rezultatelor locale. Cea mai bună estimare obstetricală a vârstei gestaționale poate varia între instituții, iar practicile și posibilitățile locale pot afecta semnificativ atât mortalitatea cât și morbiditatea nou-născuților ELBW. În cadrul instituțiilor, clinicienii tind a fi de acord cu privire la ce vârstă gestațională are copilul orice șansă de supraviețuire, iar acest lucru poate, în consecință, să facă din actul prognosticului o prezicere mulțumitoare. În consiliere, clinicienii trebuie să evite perpetuarea dogmelor locale dar în același timp să rămână informați cu privire la capacitățile instituției.

   În discuția cu părinții este important să se ajungă, prin colaborare, la o decizie privitoare la cea mai bună conduită terapeutică pentru copilul lor. Noi susținem tentativa de resuscitare a tuturor nou-născuților potențial viabili, dar recunoaștem faptul că opiniile personale ale părinților cu privire la ceea ce ar putea fi un prognostic acceptabil pentru copilul lor, vor varia și prin urmare vor influența deciziile de a acorda resuscitarea. În prezent, îi informăm că resuscitarea la naștere a fost fezabilă din punct de vedere tehnic la o vârsta gestațională de 22 săptămâni și o greutate la naștere de 500 g. În cazuri

individuale, suprapunerea mai multor condiții medicale, în afară de prematuritate, pot face supraviețuirea destul de improbabilă sau chiar imposibilă, deși copilul se află la o vârstă gestațională mai mare. La momentul consilierii părinților subliniem faptul că în cadrul acestor parametrii, resuscitarea exclusiv în sala de nașteri are o mare șansă de succes (dar nu absolută), dar că aceasta nu garantează supraviețuirea după acele minute inițiale. Studiile au arătat că deciziile bazate pe starea aparentă la naștere sunt nesigure în termeni de viabilitate și prognostic pe termen lung. Menționăm de asemenea faptul că inițierea îngrijirii intensive nu impune în niciun caz continuarea dacă se dovedește mai târziu a fi în zadar sau cu o mare probabilitate de a avea rezultate nesatisfăcătoare pe termen lung. Asigurăm părinții de faptul că resuscitarea inițială este întotdeauna urmată de reevaluări frecvente în NICU, de discuții cu aceștia și că suportul intensiv poate fi oprit corespunzător dacă gradul imaturității determină absența răspunsului la terapie sau dacă se instalează complicații catastrofale ireversibile. Părinții sunt informați despre faptul că perioada cea mai vulnerabilă poate dura câteva săptămâni la copiii cu vârste gestaționale foarte mici. Odată ce sunt discutate aceste aspecte, poate fi făcută o recomandare cu privire la o abordare a resuscitării inițiale.

Dacă părinții nu sunt de acord cu această recomandare, diferențele pot fi soluționate prin asigurarea că ei înțeleg informația medicală iar opiniile lor sunt înțelese, precum și că este recunoscut rolul lor central în determinarea planului de îngrijire corespunzătoare a copilului lor. Se poate atinge aproape întotdeauna un consens asupra unui plan de îngrijire, iar în cazul în care apare un impas, poate fi justificată consultarea cu serviciul de etică al instituției (vezi Capitolul 19).

3. **Morbiditatea.** Deciziile asupra îngrijirii și așteptările din partea părinților trebuie să se bazeze nu doar pe estimările supraviețuirii, dar și pe informații legate de potențialele prognosticuri pe termen scurt și lung. Înainte de naștere, o atenție deosebită este acordată problemelor care pot să apară în momentul nașterii sau la scurt timp după. Trebuie explicate riscurile apariției RDS și eventuala necesitate a suportului ventilator. Mai mult, suportul ventilator include presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP, continuous positive airway pressure), în timp ce ventilația mecanică, cel puțin pentru o scurtă perioadă, este necesară unui procent semnificativ de copii cu vârste gestaționale foarte mici. De asemenea, părinții trebuie să fie informați despre probabilitatea infecției la naștere, dependentă de factorii de risc perinatali, dar și despre intenția de a efectua screening pentru aceasta și de a iniția antibioterapia empirică, în timp ce rezultatele culturilor sunt în desfășurare.
4. **Potențiale morbidități.** În timpul consultației prenatale, în general se recomandă a se evita oferirea unor informații detaliate despre orice posibilă secheală a prematurității extreme, deoarece părinții pot fi copleșiți de procesarea în acel moment a informațiilor vaste. Trebuie discutate în mod special acele probleme care au cele mai mari șanse să apară la un număr mare de nou-născuți ELBW, sau care vor necesita screening pe parcursul spitalizării. Acestea includ apnea de prematuritate, hemoragia intraventriculară (IVH, intraventricular hemorrhage), sepsisul nozocomial (sau evaluări pentru alte sepsis-uri), dificultăți de alimentare, dar și tulburările senzitive pe termen lung. Se va discuta pe scurt despre riscurile retinopatiei de prematuritate și tulburărilor vizuale ulterioare cât și despre necesitatea screening-ului auditiv și potențialele tulburări

ale auzului. Aceste complicații sunt diagnosticate doar tardiv pe parcursul spitalizării, dar oferirea pentru părinți a perspectivei cu privire la întreaga spitalizare poate fi utilă.

5. **Dorințele părinților.** În majoritatea cazurilor, părinții reprezintă cei mai buni factori surogat de decizie referitor la copilul lor. Se consideră că în cadrul fiecărei instituții ar trebui să existe o abordare uniformă a cererii din partea părinților de a se încerca sau opri resuscitarea la vârste gestaționale foarte mici. Cea mai bună practică este de a formula decizii de comun acord cu părinții, după furnizarea unor informații clare, realiste și bazate pe fapte cu privire la posibilitățile de succes ale terapiei și consecințele ei pe termen lung.

   Pe parcursul consultației, medicul neonatolog ar trebui să încerce să înțeleagă dorințele părinților referitoare la eforturile de resuscitare și suportul ulterior în special când șansele supraviețuirii nou-născutului sunt mici. În cadrul consilierii părinților din preajma unei nașteri care se presupune a avea loc la o vârstă de gestație <24 de săptămâni, le oferim îndeosebi opțiunea limitării intervențiilor din sala de nașteri la cele proiectate să asigure doar comfortul, aceasta dacă ei consideră că prognosticul pare prea sumbru pentru copilul lor. Noi încurajăm părinții să-și exprime înțelegerea abordării planificate și așteptările cu privire la viitorul lor copil. Îi reasigurăm de faptul că puterea dorințelor lor nu ajută ghidarea personalului medical în a stabili dacă și pentru cât timp să continue tentativele de resuscitare. Prin aceast tip de abordare, rolul părinților în luarea deciziei este clarificat. În practică, dorințele părinților cu privire la resuscitare sunt fundamentale în luarea deciziilor atunci când vârsta gestațională este <24 de săptămâni încheiate. La 25 de săptămâni sau mai mult, în absența altor factori, pledăm cu vehemență pentru tentativa de resuscitare și clarificarea acestui lucru pentru părinți.

III. ÎNGRIJIREA NOU-NĂSCUTULUI ÎN SALA DE NAȘTERI. Echipa pediatrică ar trebui să includă un medic pediatru sau neonatolog cu experiență, în special când fătul are <26 de săptămâni de gestație. Abordarea resuscitării este similară cu cea a fetilor maturi (vezi Capitolul 4). O atenție deosebită ar trebui acordată următoarelor:

A. **Încălzirea și uscarea.** Nou-născutul ELBW are un risc aparte de a dezvolta hipotermie. Un control mai bun al temperaturii poate fi atins cu ajutorul a cel puțin una dintre următoarele tehnici: (i) înfășarea imediată a corpului și extremităților neuscate ale bebelușului cu folii de plastic sau prin plasarea lor într-o pungă de plastic (am avut cel mai mare succes folosind o folie mare de plastic și înfășând copilul), (ii) utilizarea unei saltele electrice exoterme, (iii) asigurând o temperatură de 26°C în sala de nașteri. Utilizarea a două metode crește șansa evitării hipotermiei. Trebuie acordată atenție pentru evitarea supraîncălzirii bebelușului, mai ales când se utilizează mai mult de o metodă dintre cele de mai sus.

B. **Suportul respirator.** Majoritatea nou-născuților ELBW necesită un anumit grad de suport ventilator din cauza imaturității pulmonare și limitării forței musculare respiratorii. Oxigenul amestecat cu aer ar trebui să fie disponibil pentru a ajuta la evitarea hiperoxiei după resuscitarea inițială, iar utilizarea lui ar trebui să fie însoțită de pulsoximetrie prin atașarea unui senzor pe extremitatea superioară dreaptă („preductală"). Studiile au demonstrat că amestecul format din oxigen și aer este de preferat; se recomandă ca resuscitarea să se înceapă cu oxigen 21-30% și să se titreze concentrația în funcție de măsurarea saturației în oxigen. Valoarea țintă

a saturației în oxigen ar trebui să fie egală cu cea identificată în primele minute după naștere (vezi Tabelul 4.1), după care trebuie ajustată pentru a menține nivelul saturației egal cu cel întâlnit în NICU la nou-născuții cu vârstă gestațională <32 săptămâni (valori-țintă recomandate 90-95%). Dacă se observă semne de detresă respiratorie sau nou-născutul plânge viguros la naștere, dar prezintă o saturație în oxigen necorespunzătoare, se poate administra oxigen în flux liber/pe mască sau aer atmosferic dacă este necesar.

Mulți dintre acești copii vor necesita suport ventilator din cauza apneei sau efortului respirator ineficient. Dacă nou-născutul respiră spontan, în ciuda faptului că prezintă detresă, suportul respirator inițial poate fi asigurat prin ventilație cu presiune pozitivă sau prin CPAP. În studiile care au comparat CPAP cu ventilația mecanică nu au fost raportate diferențe ale supraviețuirii sau incidenței bolii cronice pulmonare. Prin urmare, recomandăm utilizarea ca suport inițial a CPAP cu valori de 6-8 cm H_2O, deși nou-născuții pot necesita una-două ventilații pe mască/balon înainte să înceapă să respire spontan. Dacă nou-născutul nu respiră spontan, trebuie inițiată ventilația cu presiune pozitivă, cu presiuni capabile să dilate toracele; furnizarea unui suport respirator corespunzător va asigura sau va menține o frecvență cardiacă normală. Este necesară luarea unei decizii cu privire la suportul respirator aflat în desfășurare, în funcție de starea copilului și protocoalele locale. Dacă ventilația cu presiune pozitivă este necesară, trebuie avut grijă să se utilizeze cele mai mici volume curente posibile și presiuni de vârf în timpul ventilării corespunzătoare a nou-născutului. Acești nou-născuți, de obicei, necesită în continuare suport respirator și beneficiază de folosirea precoce a presiunii de la sfârșitul expirului; metoda noastră este de a asigura aceasta prin intubație și ventilație endotraheală la scurt timp după naștere. Multe centre folosesc un dispozitiv cu piesă în T (Neopuff – Resuscitator cu piesă în T, Fisher&Paykel Healthcare, Inc, Irvine, CA) în locul administrării CPAP pe mască sau balon, deoarece asigură o presiune pozitivă la sfârșitul expirului adecvată, controlată și presiuni de inflație controlate. Deși este de obicei practicată în multe instituții, terapia prin administrarea de surfactant exogen înainte de prima respirație nu s-a dovedit a aduce mai multe beneficii în comparație cu administrarea după stabilizarea inițială a nou-născutului. Surfactantul exogen poate fi administrat în siguranță în sala de nașteri după ce poziționarea corectă a sondei endotraheale a fost confirmată clinic.

Medicul pediatru ar trebui să evalueze răspunsul la resuscitare și necesitatea unor intervenții ulterioare. Dacă răspunsul nou-născutului este nesatisfăcător, echipa medicală ar trebui să reverifice dacă parametrii ventilației sunt corect administrați. În cazul apneei și al efortului respirator ineficient trebuie apelat la respirații artificiale intermitente, CPAP nazal susținut. CPAP administrat pe mască nu reprezintă un suport adecvat pentru un copil cu apnee, iar un eșec al răspunsului la această intervenție nu semnifică neapărat că nou-născutul este imatur pulmonar pentru a fi resuscitat. Dacă, pe de altă parte, nu există un răspuns pozitiv la resuscitare după o durată rezonabilă de timp, luăm în considerare limitarea suportului la asigurarea doar a confortului paliativ. În toate cazurile, comunicarea cu părinții ar trebui să fie menținută prin desemnarea unui membru al echipei medicale.

C. **Îngrijirea post-resuscitare.** Imediat după resuscitare, copilul înfășat în plastic ar trebui să fie plasat într-un incubator de transport preîncălzit pentru transfer către NICU. În limitele practice, încurajăm astfel interacțiunea dintre copil și părinți

încă din sala de nașteri (în incubatorul de transport) pentru a îmbunătăți începutul interacțiunii copil-părinte. În NICU, nou-născutul este mutat într-un incubator sau pe o masă cu căldură radiantă (Giraffe Bed, Ohmeda Medical, Madison, WI) unde se inițiază o evaluare completă și tratament. Temperatura nou-născutului trebuie să fie verificată și atent monitorizată. Cât mai curând posibil, unitatea trebuie închisă pentru a putea funcționa ca incubator pentru îngrijire continuă. Umiditatea este menținută la 70% în prima săptămână de viață și 50-60% ulterior, până la vârsta de gestație corectată de 32 de săptămâni. În plus față de reducerea pierderilor insensibile de fluide și astfel simplificând terapia lichidiană, utilizarea incubatoarelor contribuie la reducerea stimulărilor inutile și zgomotelor.

IV. ÎNGRIJIREA ÎN UNITATEA DE TERAPIE INTENSIVĂ.

Atenția la detalii și monitorizarea frecventă sunt componentele de bază ale îngrijirii nou-născutului ELBW deoarece pot să apară rapid modificări grave ale stării copilului. Pierderi lichidiene importante, echilibrul dintre aportul de fluide și nivelul glucozei din sânge, statusul pulmonar sensibil, imaturitatea și sensibilitatea crescută a mai multor sisteme de organe impun o monitorizare atentă. Totuși, monitorizarea în sine poate reprezenta un risc deoarece fiecare test de laborator necesită un procent semnificativ din volumul sanguin total al copilului, montarea unei branule pe vasele de calibru mic ale copilului este dificilă dintr-o singură încercare, iar integritatea tegumentară limitată crește susceptibilitatea la infecții sau leziuni. Aspectele îngrijirii de rutină care necesită o atenție deosebită la nou-născuții ELBW includ următoarele:

A. **Supraviețuirea.** Primele zile după naștere și în special primele 24 - 48 de ore sunt decisive pentru supraviețuire. Nou-născuții care necesită suport substanțial respirator, cardiovascular și/sau suport lichidian sunt evaluați constant, iar șansele lor de supraviețuire sunt evaluate în cadrul acestui proces. Dacă personalul medical și părinții constată că decesul este iminent, tratamentul este în continuare inutil sau continuarea acestuia poate determina o deteriorare neurologică profundă, se justifică recomandarea de a înceta suportul ventilator și celelalte proceduri invazive și orientarea îngrijirii către măsuri de asigurare a confortului și suportul familiei.

B. **Suportul respirator.** Majoritatea nou-născuților ELBW necesită suport respirator inițial.

1. **CPAP.** În populația noastră, majoritatea nou-născuților ELBW au fost expuși antenatal la corticosteroizi, iar suportul respirator poate fi asigurat exclusiv prin CPAP. În general se inițiază cu o presiune de 6 cm H_2O, iar dacă necesarul de oxigen depășește 40%, se crește presiunea cu 1 cm H_2O până la o valoare maximă de 8 cm H_2O. Cheia succesului unei terapii eficiente prin CPAP și prevenției atelectaziei constă în asigurarea că CPAP nu este întrerupt, chiar și pentru scurt timp. Nu există dovezi concludente ale superiorității unui mod de administrare a CPAP față de altul. Dacă necesarul de oxigen crește chiar și după atingerea presiunii maxime, sau dacă există apnee recurentă, este indicată ventilația mecanică.

2. **Ventilația convențională.** În general recomandăm ventilația convențională limitată în presiune, de tip SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation), de obicei cu volum garantat, ca modalitate principală de ventilație (vezi Capitolul 29). Ar trebui utilizate cel mai mic volum curent posibil care să asigure ventilația și oxigenarea adecvată și un timp inspirator mic. Eforturi speciale trebuie făcute pentru a evita hiperoxia prin atingerea unor anumite

valori ale saturației în oxigen. Multe rapoarte au demonstrat că limitele valorilor saturației în oxigen pentru copiii cu vârsta de gestație <32 săptămâni care necesită suplimentarea aerului cu oxigen, trebuie să fie mai mici decât cele utilizate la nou-născuții cu vârstă gestațională mai mare, pentru a limita numărul fluctuațiilor hipoxie-hiperoxie și a reduce incidența și severitatea retinopatiei de prematuritate. Un raport recent a relatat faptul că un interval-țintă de 85-89% a redus incidența retinopatiei, dar poate fi asociat cu o creștere a mortalității comparativ cu intervalul 90-94%. Încurajăm monitorizarea îndeaproape, inclusiv observația, pentru a determina dacă valorile saturației în oxigen în afara acestui interval se vor corecta fără intervenții, scăzând astfel tendința la fluctuațiile hipoxie-hiperoxie. S-a emis ipoteza conform căreia limitarea hiperoxiei poate de asemenea reduce incidența sau severitatea bolii cronice pulmonare. De asemenea, este important a se evita hipocapnia, cu toate că potențialul beneficiu al hipercapniei permisive ca strategie de ventilație rămâne un subiect de dezbatere.

3. **Terapia cu surfactant** (vezi Capitolul 33). Administrăm surfactant la nou-născuții cu RDS care sunt ventilați cu o medie a presiunii în căile aeriene de cel puțin 7 cm H_2O și au o concentrație a oxigenului inspirat (FiO_2) de 0,3 sau mai mare în primele ore după naștere. Prima doză ar trebui administrată cât mai curând posibil după intubație, preferabil în prima oră, deși, cu utilizarea crescută a CPAP ca terapie inițială, momentul administrării surfactantului poate fi întârziat. Mulți copii tratați cu surfactant pot fi trecuți pe suport ventilator tip CPAP la scurt timp după administrarea acestuia.
4. **Ventilația oscilatorie cu frecvență înaltă (HFOV, high-frequency oscillatory ventilation)** este utilizată la nou-născuții a căror stare nu se ameliorează după administrarea de surfactant, și necesită ventilație convențională cu presiuni mari în căile aeriene. Pentru nou-născuții cu sindrom de pierdere de aer, în special emfizem pulmonar interstițial (vezi Capitolul 38), ventilația cu frecvență înaltă în jet poate fi metoda de ventilație preferată.
5. **Citratul de cafeină** administrat în primele 10 zile după naștere în doze standard (vezi Anexa A) a fost asociat cu un risc redus de dezvoltare a displaziei bronhopulmonare (BPD, bronchopulmonary dysplasia).

C. **Lichidele și electroliții** (vezi Capitolele 23 și 28). Necesarul de lichide crește pe măsură ce vârsta gestațională este <28 săptămâni, atât datorită creșterii raportului suprafață-greutate corporală, cât și datorită imaturității tegumentare. Imaturitatea renală poate determina pierderi mari de fluide și electroliți care trebuie înlocuite. Utilizarea timpurie a incubatoarelor cu o anumită umiditate reduce semnificativ pierderile insensibile de fluide și prin urmare volumul total administrat necesar pentru a menține un echilibru lichidian, în special când intervențiile pentru îngrijire sunt coordonate astfel încât să asigure deschiderea cât mai rară a părții superioare a incubatorului.

1. **Calea de administrare.** Oricând este posibil, montarea unei linii venoase ombilicale cu un cateter cu lumen dublu ar trebui efectuată la scurt timp după naștere, împreună cu montarea unei linii arteriale ombilicale pentru nou-născuții care necesită un nivel ridicat al suportului vital sau pentru cei cu instabilitatea presiunii arteriale. Liniile arteriale sunt în general menținute pentru maxim 7-10 zile și ulterior înlocuite cu linii arteriale periferice dacă este necesar. Din cauza unui risc ridicat al infecțiilor, timpul păstrării unui cateter

Tabelul 13.2. Ritmul de administrare al fluidelor în primele 2 zile de viață pentru nou-născuții plasați pe mesele radiante*

Greutatea la naștere (g)	Vârsta gestațională (săptămâni)	Ritmul (ml/kg/zi)	Frecvența dozării electroliților
500–600	23	110–120	6 ore
601–800	24	100–110	8 ore
801–1.000	25–26	80–100	12 ore

*Ritmurile ar trebui să fie cu 20-30% mai mici când este utilizat un incubator cu umiditate. Debitul urinar și nivelul seric al electroliților ar trebui monitorizați îndeaproape pentru a determina ritmurile optime.

venos ombilical (UVC, umbilical venous catheter), în majoritatea cazurilor, este limitat la 10 zile. Acestea sunt frecvent înlocuite de catetere venoase centrale inserate percutanat (PICC, percutaneously inserted central venous catheter) dacă este necesar un acces intravenos continuu de lungă durată.

2. **Ritmul de administrare.** Tabelul 13.2 prezintă ritmurile inițiale ale administrării de lichide pentru diferite vârste gestaționale și greutăți la naștere atunci când sunt folosite incubatoarele cu o anumită umiditate. Greutatea, tensiunea arterială, debitul urinar și nivelurile serice ale electroliților ar trebui monitorizate frecvent. Ritmul de administrare al fluidelor este ajustat pentru a evita deshidratea sau hipernatremia. Dozarea electroliților serici ar trebui, în general, să se facă în primele 12 ore de viață (6 ore în cazul copiilor cu greutate <800 g) și repetată la fiecare 6 ore până când nivelurile sunt stabile. Până în a doua sau a treia zi, mulți nou-născuți au o diureză și natriureză semnificativă și necesită o evaluare frecventă precum și ajustarea lichidelor și electroliților. Pierderile insensibile de apă se reduc pe măsură ce pielea copilului se usucă și se îngroașă în primele zile de viață.
3. **Compoziția fluidelor.** Inițial, fluidele administrate intravenos (IV) ar trebui să includă soluție de dextroză într-o concentrație suficientă astfel încât să mențină un nivel seric al glucozei >45-50 mg/dl. Frecvent, nou-născuții prematuri nu tolerează concentrații ale dextrozei >10% la ritmuri crescute ale lichidelor, astfel, utilizarea dextrozei în concentrație 7,5% sau 5% este frecvent necesară. De obicei, un ritm de administrare al glucozei de 4-10 mg/kg/minut este suficient. Dacă apare hiperglicemia, trebuie administrate concentrații mai mici de dextroză; soluțiile hipoosmolare (dextroză <5%) ar trebui evitate. Dacă hiperglicemia persistă la nivele peste 180-220 mg/dl, cu glicozurie, este necesară o infuzie de insulină în doză de 0,05-0,1 unități/kg/oră și trebuie ajustată pentru a menține glucoza serică la nivele admisibile (vezi Capitolul 24).

Nou-născuții ELBW încep să piardă proteine și să dezvolte o balanță azotată negativă aproape imediat după naștere. Pentru a evita acest lucru, inițiem nutriția parenterală imediat la admisia în NICU pentru toți nou-născuții cu o greutate la naștere <1.250 g, utilizând o soluție

de aminoacizi standard premixată în dextroză de concentrație 5-7,5%. Soluțiile de multivitamine nu sunt incluse în această nutriție parenterală inițială din cauza unor aspecte legate de termenul de valabilitate, dar sunt ulterior adăugate în primele 24 de ore după naștere. Electroliții nu sunt adăugați în acestă soluție inițială, cu excepția unei mici cantități de fosfat de sodiu necesar pentru legarea aminoacizilor. Soluția este proiectată astfel încât să asigure 2 g de proteine/kg/zi prin administrarea cu un ritm de 60 ml/kg/zi (ritmul maxim folosit al infuziei). Necesarul lichidian suplimentar este satisfăcut prin administrarea soluțiilor descrise anterior. Nutriția parenterală personalizată, inclusiv infuzia de lipide, poate fi inițiată în funcție de disponibilitate, de obicei în prima zi.

4. **Îngrijirea pielii.** Imaturitatea tegumentară și susceptibilitatea la leziuni necesită o atenție deosebită pentru apărarea integrității tegumentare (vezi Capitolul 65). Emolienții topici sau produsele pe bază de vaselină nu sunt folosite decât în situații extreme, în schimb pansamentele semipermeabile (Tegaderm și Vigilon) pot fi aplicate pe zonele afectate.

D. Suportul cardiovascular

1. **Tensiunea arterială.** Există un dezacord cu privire la valorile acceptabile ale tensiunii arteriale la nou-născuții cu prematuritate extremă, iar unii cercetători au emis ipoteza conform căreia perfuzia cerebrală poate fi afectată negativ la valori ale tensiunii arteriale sub o valoare medie de 30 mmHg. În absența unor date care să demonstreze un impact asupra prognosticului neurologic pe termen lung, acceptăm o valoare a tensiunii arteriale medie de 26-28 mmHg pentru nou-născuții cu vârsta gestațională de 24-26 de săptămâni în perioada de tranziție postnatală, dacă sugarul pare bine perfuzat și are o frecvență cardiacă normală. Hipotensiunea precoce este mai frecvent cauzată de vasoreactivitatea scăzută decât de hipovolemie, astfel că terapia cu bolus de fluide este în general limitată la 10-20 ml/kg, după care se inițiază suport vasopresor, inițial cu dopamină. Hidrocortizonul în doze „de stress" (corespunzătoare stresului fiziologic) (1 mg/kg la 12 ore, pentru 2 doze) poate fi util pentru copiii cu hipotensiune refractară acestei strategii (vezi Capitolul 40).

   Dacă copilul respiră spontan la naștere, pensarea cordonului trebuie să fie întârziată până la 30-60 secunde. S-a dovedit că această practică scade incidența hipotensiunii precoce la copiii prematuri.

2. **Persistența de canal arterial (PDA, patent ductus arteriosus).** Incidența PDA simptomatic este de până la 70% la copiii cu greutatea la naștere <1.000 g. Timpul natural de manifestare a fost accelerat de terapia cu surfactant exogen, astfel că un PDA simptomatic, în prezent, apare frecvent între 24-48 ore de viață, manifestat printr-o nevoie crescută de suport ventilator sau printr-o creștere a necesarului de oxigen. Suflul cardiac poate fi absent sau dificil de auzit, iar semnele clinice de puls accelerat sau de hiperdinamică precordială pot fi greu de deosebit. Astfel, rămâne încă o problemă controversată dacă o persistență de canal este mereu dăunătoare sau necesită tratament. Nou-născuții cu PDA simptomatic au un risc mai mare de BPD, cu toate că închiderea precoce a canalului nu scade acest risc. Studii recente sugerează că un procent mare din PDA, în cele din urmă se vor închide spontan, iar riscurile terapiei medicamentoase sau chirurgicale pot avea un efect negativ atât asupra evoluției pe termen lung, cât și asupra evoluției acute. Aceasta sugerează că o parte din evoluțiile atribuite PDA pot fi în legătură cu impactul terapiilor inițiate în efortul de a-l închide. Astfel, rămânem vigilenți în prezența PDA, dar întârziem terapia farmacologică până la efectuarea unei ecocardiografii cu rezultatul de PDA de dimensiuni crescute (≥3 mm) sau dacă se dovedește că funcția ventriculară stângă este scăzută alături de fluxul distal în aorta descendentă. Dacă inițial terapia medicamentoasă eșuează în a elimina impactul hemodinamic al PDA, administrăm a doua cură de terapie farmacologică (indometacin sau ibuprofen). S-a dovedit că tratamentul profilactic cu indometacin reduce incidența și severitatea PDA și scade necesitatea ligaturării ulterioare. Cu toate acestea, nu s-au demonstrat schimbări notabile în evoluția respiratorie și neurologică pe termen lung. Deși nu a devenit o terapie de rutină, multe centre continuă să folosească indometacin profilactic. Ligaturarea chirurgicală este rar necesară și ar trebui luată în considerare doar atunci când există dovezi clare ale unui șunt stânga-dreapta semnificativ după managementul medicamentos.

E. Transfuziile de sânge. Acestea sunt adesea necesare la nou-născuții mici din cauza pierderilor mari, obligatorii prin flebotomie. Copiii cu greutate <1.000 g la naștere și o suferință moderată sau severă pot primi până la opt sau nouă transfuzii în primele săptămâni de viață. Numărul de recoltări la care este expus copilul poate fi cu succes limitat prin reducerea testelor de laborator la un nivel minim necesar, aplicând criterii stricte și uniforme pentru transfuzie și prin identificarea unei unități specifice de sânge pentru fiecare pacient cu probabilitate crescută de a necesita mai multe transfuzii (vezi Capitolul 45). Fiecare astfel de unitate poate fi împărțită încât să furnizeze până la opt transfuzii pentru un singur pacient pentru o perioadă de 21 de zile, cu o expunere la un singur donator. Terapia cu eritropoietină concomitentă cu terapia adecvată cu fier va duce la eritropoieză accelerată, dar nu s-a demonstrat că reduce nevoia de transfuzie și nu este folosită de rutină la acești pacienți.

F. Infecțiile și controlul lor (vezi Capitolul 49). În general, nașterea prematură este asociată cu o incidență crescută a sepsisului cu debut precoce, cu o incidență de 1,5% la copiii cu greutate la naștere <1.500 g. Streptococul de grup B (GBS, Group B Streptococcus) rămâne un patogen important, dar microorganismele gram-negative sunt responsabile acum pentru majoritatea cazurilor de sepsis cu debut precoce la copiii care cântăresc <1.500 g. Aproape întotdeauna efectuăm screening infecțios imediat după naștere în cazurile în care există factori de risc perinatali și tratăm cu antibiotice profilactic (ampicilină și gentamicină) așteptând rezultatele culturilor. Nou-născuții ELBW sunt susceptibili în mod particular la infecțiile intraspitalicești (care apar la >72 ore după naștere), iar aproximativ jumătate dintre acestea se datorează Stafilococului coagulazo-negativ. Mortalitatea, cât și morbiditatea pe termen lung, este mai crescută la copiii care dezvoltă aceste infecții cu debut tardiv, în mod particular la cei cu infecții fungice sau gram-negative. Factorii de risc pentru infecția cu debut tardiv cuprind durata mai mare a ventilației mecanice, prezența cateterelor centrale și suport nutritiv parenteral.

Riscul acestor infecții cu debut tardiv (în mod special infecțiile asociate cu linia venoasă centrală) poate fi scăzut prin îmbunătățiri ale practicilor medicale. Cea mai importantă dintre acestea o reprezintă atenția sporită asupra igienei mâinilor. Gelul pe bază de alcool pentru igiena mâinilor trebuie să fie disponibil lângă fiecare pat și prezent în alte locuri de-a lungul NICU. Observații minime periodice pentru monitorizare și raportul asupra practicilor de igienă a mâinilor, înaintea oricărui contact cadru medic-pacient poate ajuta la menținerea compli-

anței. Aspirarea în circuitele respiratorii închise este utilizată pentru a micșora întreruperile și se face orice efort pentru minimiza durata ventilației mecanice. Folosim doar soluții de nutriție parenterală care au fost preparate sub un flux laminar și nu le modificăm niciodată după preparare. Inițierea precoce a alimentației, de preferat cu lapte matern, scade nevoia de catetere venoase centrale și furnizează beneficiile factorilor imunitari din lapte. Când cateterele venoase centrale sunt necesare, avem un observator care monitorizează tehnica de inserție PICC și identifică imediat deviația sau omisia față de standard. Echipele dedicate inserției cateterelor venoase sunt angajate în multe unități și ajută la standarizarea tehnicilor de inserție pentru a reduce riscul infecției. După inserție, s-a dovedit și că atenția îngrijirii scrupuloase a cateterului pentru a evita colonizarea bacteriană a ferestrei de abord a cateterului reduce riscul infecțiilor bacteriene asociate cateterelor venoase centrale. Necesitatea abordului venos trebuie reevaluată zilnic pentru a reduce la un minimum timpul de cateterizare. Testările de laborator minime, atât cât permite starea copilului, și recoltările grupate de sânge, atunci când sunt posibile, contribuie la reducerea numărului de puncționări ale pielii și manipulări ale pacientului. Aceste practici fac parte dintr-un protocol standardizat al îngrijirii pielii nou-născuților cu greutate la naștere <1.000 g. Ideal, stabilirea unei doctrine uniforme a NICU care să respingă ideea că aceste infecții sunt inevitabile și să sporească încrederea în îngrijire și cooperare, a contribuit la crearea unui mediu fără întrebări acuzatoare între personalul medical.

G. Suportul nutrițional (vezi Capitolul 21)

1. **Managementul inițial.** La toți nou-născuții cu greutate la naștere <1.000-1.200 g nutriția parenterală este inițiată la scurt timp după naștere folosind o soluție standard administrată cu un ritm de 60 ml/kg/zi (vezi secțiunea IV.C), ce duce la administrarea proteinelor cu 2 g/kg/zi. În zilele următoare sunt preparate soluții parenterale personalizate pentru a crește rata administrării proteinelor cu 1 g/kg/zi până la un maxim de 4 g/kg/zi. Administrarea parenterală a lipidelor se începe din ziua a 2-a, crescând progresiv în fiecare zi până la un maxim de 3 g/kg/zi, în funcție de nivelul trigliceridelor. Nutriția enterală este începută imediat ce starea pacientului este stabilă și acesta nu primește indometacin sau terapie vasopresoare.

2. **Inițierea în siguranță a alimentației enterale** începe cu introducerea unor cantități mici de lapte matern muls (10-20 ml/kg/zi) cu scopul pregătirii intestinului prin inducerea unor factori locali necesari funcționării normale. În multe unități medicale este folosit laptele uman de la donator pentru copiii aflați la risc crescut, dacă laptele matern muls nu este disponibil. În unități fără disponibilitatea laptelui uman donat, opțiunile includ formule de lapte pentru prematuri sau amânarea alimentării enterale pentru 3-4 zile, până când devine disponibil laptele muls sau colostrul. Alimentația enterală în aceste cantități mici poate fi începută chiar în prezența unei linii arteriale ombilicale, și continuată pentru încă 3-5 zile înainte de a crește administrarea. O abordare standard a avansării în procesul de hrănire poate reduce riscul de intoleranță alimentară și enterocolită ulcero-necrotică (vezi Capitolul 21 și 27). Pe măsură ce mesele sunt sporite, semnele de intoleranță alimentară cum sunt distensia abdominală, vărsăturile (care sunt rare) și creșterea reziduului gastric, trebuie monitorizate. Este important, dar adesea dificil, de diferențiat motilitatea

gastrointestinală redusă caracteristică nou-născuților ELBW de semnele unei afecțiuni mult mai grave cum este enterocolita ulcero-necrotică (vezi Capitolul 27). Cel puțin două treimi dintre copiii ELBW au episoade de intoleranță la hrănire care constau în întreruperea meselor, inclusiv mici reziduuri bilioase gastrice, atunci când mesele sunt inițiate. Odată ce toleranța alimentară este cu succes stabilită la 90-100 ml/kg/zi, se crește densitatea calorică la 24 cal/30 mL, apoi se crește volumul la 150-160 ml/kg/zi (vezi Capitolul 21). Acest lucru elimină o prăbușire a ratiei calorice în momentul încetării nutriției parenterale și creșterii meselor. Odată ce toleranța este stabilită pentru mese complete de 24 cal/30 ml, densitatea meselor poate fi crescută, dacă se dorește, cu 2 cal/30 ml/zi până la un maxim de 30 cal/30 ml, deși această densitate calorică mare este rar necesară. Un supliment proteic poate fi adăugat la un conținut proteic total de 4 g/kg/zi, deoarece acesta susține o creștere sporită somatică și a extremității cefalice în primele săptămâni de viață. Mulți nou-născuți extrem de mici pot beneficia de restricția lichidelor totale la 130-140 ml/kg/zi. Aceast fapt reduce problemele cauzate de administrarea lichidelor în exces în timp ce se asigură în continuare o rație calorică adecvată.

Bibliografie

Brix N, Sellmer A, Jensen MS, et al. Predictors for an unsuccessful INtubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:155. doi:10.1186/1471-2431-14-155.

Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970–1979.

Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1959–1969.

Doglioni N, Cavallin F, Mardegan V, et al. Total body polyethylene wraps for preventing hypothermia in preterm infants: a randomized trial. *J Pediatr* 2014;165(2):261.e1–266.e1.

Horbar JD, Rogowski J, Plsek P, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. NIC/Q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 2001;107:14–22.

Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr* 2004;16:146–151.

Manley BJ, Dawson JA, Kamlin CO, et al. Clinical assessment of extremely premature infants in the delivery room is a poor predictor of survival. *Pediatrics* 2010;125:e559–e564.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700–708.

Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, et al. Periviable birth: executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol* 2014;34:333–342.

Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol*

14 Îngrijirea orientată către susținerea dezvoltării

Lu-Ann Papile și Carol Turnage Spruill

PUNCTE CHEIE

- Semnalele pe care le transmit nou-născuții formează baza pentru toate formele de îngrijire și manevrare.
- Mediile sunt modificate astfel încât să satisfacă necesitățile individuale ale nou-născuților, pe baza vârstei, abilităților curente și vulnerabilității lor.
- Părinții sunt încurajați să asigure îngrijirea și hrănirea copilului lor în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU).

I. INTRODUCERE. Îngrijirea orientată către susținerea dezvoltării individualizate (IDSC, individualized developmentally supportive care) promovează un cult care respectă individualitatea prematurilor și a nou-născuților la termen și optimizează actul medical, dar și ambianța în care se desfășoară îngrijirea acestei populații vulnerabile din punctul de vedere al dezvoltării neurologice. Implementarea principiilor de IDSC orientate spre familie în ambianța unității de terapie intensivă neonatală (NICU), facilitează adaptarea familiei și poate îmbunătăți prognosticul neurodezvoltării.

Copiii născuți prematur au o incidență substanțial crescută a tulburărilor cognitive, neuromotorii, neurosenzitive și de hrănire în comparație cu cei născuți la termen. Fluctuațiile la nivelul circulației cerebrale care apar chiar și pe parcursul îngrijirii de rutină dar și un volum cerebral mai mic comparativ cu cel anticipat la o vârstă postmenstruală (PMA, postmenstrual age) de 36-40 de săptămâni pot contribui la această morbiditate crescută. Modificările oxigenării cerebrale și ale volumelor sanguine cerebrale măsurate prin spectroscopie apropiată de spectrul infraroșu (NIRS, near-infrared spectroscopy) care au loc în timpul schimbării scutecelor prin ridicarea picioarelor și fundului, aspirației pe sonda endotraheală (ET, endotracheal tube), repoziționarea, evaluarea clinică de rutină și hrănirea prin gavaj au fost asociate cu anomalii parenchimatoase cerebrale precoce. Îngrijirea orientată către susținerea individualizată a dezvoltării ajută la minimalizarea acestor perturbări.

II. EVALUAREA. Identificarea răspunsului la stres, dar și autoreglarea unui copil în repaus precum și în timpul îngrijirii și procedurilor de rutină, sunt esențiale pentru crearea unui plan de îngrijire care să susțină și să promoveze o dezvoltare neurologică optimă (Tabelul 14.1). Ideal, semnalele transmise de către copil sunt monitorizate continuu, iar planul de îngrijire este modificat în funcție de necesități pentru a diminua stresul și a susține stabilitatea. Nou-născuții la termen cu patologie acută au răspunsuri la stres și durere similare cu cele ale prematurilor; cu toate acestea, semnalele transmise de către nou-născuții la termen sunt mai ușor de interpretat, deoarece aceștia au comportamente mai bine definite.

Tabelul 14.1. Organizarea și facilitarea neurodezvoltării

Sistemul autonom	Semne de stres	Semne de stabilitate	Intervenții
Autonomic			
Respirator	Tahipnee, pauze, model neregulat de respirație, respirații lente, respirație zgomotoasă tip gasping sau suspin/geamăt	Respirație lină, fără dificultate; ritm și model regulat al respirației	Reducerea intensității luminii, zgomotului și a activităților din preajma pătuțului (setarea pagerelor/telefoanelor pe vibrații, diminuarea nivelului conversațiilor)
Coloratie	Paloare, marmorare, eritrodermie, teros, cianozare	Coloratie roz globală și stabilă	Utilizarea suzetei și a contenției manuale în timpul examinării, procedurilor sau îngrijirii.
			Trezirea lentă folosind o voce blândă înaintea palpării din cadrul tuturor procedurilor, examinărilor și a îngrijirii, cu excepția cazurilor în care auzul este afectat, când se utilizează mișcări lente de tranziție
Visceral	Tuse, strănut, căscat, sughiț, reflex de vomă, geamăt și încordare asociată cu defecația, expectorația	Stabilitate viscerală, digestie lină, toleranța alimentației	Ritmul hrănirii să fie dictat de abilitățile și semnalele nou-născutului, într-un ambient modificat corespunzător
Modele motorii asociate cu sistemul autonom	Tremurături, tresăriri, spasme La nivelul feței și/sau corpului, extremităților	Nu se observă tremurături, tresăriri, spasme musculare	Repoziționarea delicată în timpul contențiunii extremităților pe lângă corp, în cazul prematurilor.
			Evitarea perturbării somnului

(continuare)

Tabelul 14.1. Organizarea și facilitarea neurodezvoltării *(Continuare)*

Sistemul autonom	Semne de stres	Semne de stabilitate	Intervenții
			Poziționare corespunzătoare pentru confort și dezvoltare neuro-motorie; așezarea în culcușuri delimitate sau înfășarea pentru reducerea tremurăturilor, tresăririlor
			Managementul corespunzător al durerii
Motor			
Tonus	Hipertonie sau hipotonie; flaciditatea/forța musculară a corpului, membrelor și/sau a feței; hiperflexie	Tonus conform vârstei postmenstruale (PMA); controlul sau acuratețea mișcărilor, activității și posturii	Întreținerea perioadelor de odihnă sau diminuarea perturbării somnului, minimizarea stresului, fixarea corpului și înfășarea
Postura	Incapabil de a menține o postură flexată, aliniată, confortabilă	Postură îmbunătățită sau bine menținută, matură, durabilă, fără măsuri suportive	Realizarea unor culcușuri delimitate, dispozitive de poziționare sau înfășare, pentru asigurarea poziției flectate, contenției și confortului adecvat
Nivelul de activitate	Episoade frecvente de agitație, activitate de zbateri frenetice, sau motilitate redusă sau absentă	Activitate în conformitate cu mediul, contextul și PMA	În funcție de necesități intervenții pentru managementul durerii, modificări ambientale, reducerea stimulării; încurajarea contactului piele-pe piele; contențiunea.
Starea			
Somn	Somn agitat cu spasme musculare la nivel facial, mișcări, respirații neregulate, forfotă, apariția grimaselor, scâncetului sau a altor sunete; receptiv la mediu	Perioade de somn liniștit, odihnitor; mișcări faciale/ale corpului diminuate; reacție redusă la ambient	Poziționare pentru somn confortabilă și corespunzătoare vârstei, cu un ambient liniștit, întunecos și fără întreruperi, cu excepția celor în scop medical Poziționare cu mâinile asupra feței sau gurii, sau astfel încât să învețe să dobândească singuri această poziție
Veghe	Prag scăzut de stimulare, privire nefocalizată; expresie hiperalertă de panică/ îngrijorare; plange sau prezintă facies plâns, evitarea activă a contactului vizual prin îndepărtarea privirii sau închiderea ochilor; iritabilitate, perioade prelungite de veghe; consolare dificilă sau imposibilă	Ochi vigilenți, luminoși, strălucitori cu atenția focalizată asupra unui obiect sau persoană; plâns viguros; poate fi ușor liniștit cu ajutorul măsurilor de intervenție, consolabil în 2-5 minute	Încurajarea părinților de a poziționa copilul în funcție de dorințe, tradițional sau piele – pe piele. Pot fi pregătiți să aibă un scurt contact vizual la 30-32 de săptămâni, fără a prezenta semne de stres Întreținerea momentelor de veghe prin activități corespunzătoare PMA, bazate pe informații despre stres și stabilitate pentru fiecare nou-născut
Auto-reglare			
Motorie	Încercări infime de a flecta sau extinde corpul, puține încercări de a împinge picioarele împotriva unor limite, imposibilitatea de a menține mâinile asupra feței sau gurii, suptul unei suzete poate fi mai degrabă stresant decât liniștitor	Strategiile de auto-reglare includ împingerea picioarelor împotriva unor limite/obstacole sau a propriilor picioare/membre inferioare; mâinile prinse împreună; aducerea mâinilor la nivelul feței sau gurii, apucarea păturilor, rulourilor, flectarea corpului; suptul; modificările de poziție	Examinarea cu ajutorul fețelor sau culcușurilor pentru a susține reglarea nou-născutului, prin îndepărtarea unei mici părți a corpului, în timp ce se menține strâns cea mai mare parte a acestuia pe parcursul examinării.

(continuare)

Tabelul 14.1. Organizarea și facilitarea neurodezvoltării *(Continuare)*

Sistemul autonom	Semne de stres	Semne de stabilitate	Intervenții
			Solicitarea ajutorului din partea părintelui sau asistentei în timpul examinării, testelor sau procedurilor, înfășării sau învelirii copilului, după cum este nevoie pentru a menține membrele apropiate de corp în timpul activităților de îngrijire sau examinare și pentru a asigura sprijin pentru apucare sau proptirea picioarelor.
			Poziția pentru somn cu mâinile la nivelul feței sau gurii.
			Oferirea intermitentă a suzetei pe timp de veghe, în momente diferite de cele de examinare, îngrijire sau proceduri
			Oferiți nou-născuților de vârstă mai mare un obiect de apucat (poate un deget sau pătură)
			Încurajați părinții să-și dezvolte/susțină abilitățile parentale; învățați părinții să adapteze răspunsurile potrivite la indiciile de comunicare și comportamentale.

Starea	Tranziția rapidă între stări, imposibilitatea trecerii la o stare de somnolență sau somn în condiții de stres, stările sunt evidențiate cu dificultate de către observatori	Tranziții line de la stări de stimulare intensă la stări alerte liniștite sau somn; concentrarea atenției asupra unui obiect sau persoană; menținerea stării alerte liniștite fără stres sau cu ajutor	Evitarea în mod constant a întreruperii bruște a stării comportamentale (ex. inițierea unui examen clinic fără a pregăti bebelușul pentru începerea examenului) prin trezirea progresivă folosind o voce sau atingere blândă; utilizarea iluminatului indirect și protejarea ochilor, în funcție de PMA, în timpul examinării sau îngrijirilor.
			Asistarea revenirii la somn sau la starea liniștită alertă după manevrarea nou-născutului.
			Asigurarea stimulării auditive și vizuale pentru nou-născuții în stare alertă liniștită, în funcție de semnalele acestuia; la prematuri poate fi necesar să se înceapă inițial cu un singur tip de stimul, adăugând alții în funcție de semnalele date de nou-născut.
			Înfășatul sau contenția pentru a facilita controlul sau menținerea stării.

Sursa: Modificare după Als H. Toward a synactive theory of development: promise for the assessment and support of infant individuality. *Infant Ment Health J* 1982;3:229–243; Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization: framework for the assessment of neurobehavioral development of the premature infant and his parents in the environment of the neonatal intensive care unit. *Phys Occup Ther Pediatr* 1986;6:3–55; Hunter JG. The neonatal intensive care unit. In: Case-Smith J, Allen AS, Pratt PN, eds. *Occupational Therapy for Children*. St. Louis, MO: Mosby; 2001:593; Carrier CT, Walden M, Wilson D. The high-risk newborn and family. In: Hockenberry MJ, ed. *Wong's Nursing Care of Infants and Children*. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2003.

A. **Răspunsul la stres.** Un profil de bază al toleranței globale a nou-născutului la stimuli variați include o combinație de semne de stres vegetative, motorii, comportamentale, de organizare a stării și interacțiunii. Semnele vegetative de stres includ schimbări ale culorii, frecvenței cardiace și ale tiparelor respiratorii, dar și schimbări viscerale, precum reflexul de vomă, sughițul, vărsăturile și defecația. Semnele motorii de stres includ grimase, gură întredeschisă, spasme, hiperextensia membrelor, depărtarea degetelor, arcuirea spatelui, tresăriri, hiper sau hipotonie generalizată. Alterări ale stării generale care indică stres includ tranziții rapide între diverse stări, stări de somn difuz, iritabilitate și letargie. Schimbări ale disponibilității atenționale sau interacționale manifestate prin acoperirea ochilor/feței, devierea privirii, încruntarea, aspectul hiperalert sau înfricoșat, reprezită semne de stres la nou-născuții prematuri.

B. **Comportamentul de autoreglare.** Prematurii folosesc anumite comportamente de auto-consolare pentru a face față condițiilor de stres, inclusiv încordarea mâinilor și picioarelor; suptul; aducerea mâinilor la față; poziția flexată; gânguritul; prinderea păturicii, a tuburilor sau a propriilor părți ale corpului. Deoarece procedurile dureroase pot distruge abilitatea copilului de autoconsolare, sprijinul părinților sau al personalului medical în timpul acestor activități este necesar.

III. SCOPURILE SUSȚINERII DEZVOLTĂRII. Suportul dezvoltării necesită atenție din partea personalului medical pentru a observa semnalele transmise (vegetative, motorii, ale stării) și a reacționa la acestea. Semnalele copilului oferă indicii asupra tipului de intervenție necesară pentru reducerea mai frecventă a stresului și a costului fiziologic ulterior. Fiecare membru al personalului medical trebuie să învețe să recunoască și să acționeze corespunzător când un nou-născut transmite stres, durere și nevoie de atenție. O prioritate a îngrijirii orientate către IDSC este ca informațiile auditive, vizuale și sociale experimentate de nou-născut să nu perturbe funcționarea și integrarea autonomă, motorie sau a stării. Odată ce acest obiectiv este atins, nou-născuții pot începe să exploreze lumea și să relaționeze cu părinții în timpul unor schimburi însemnate și reciproce.

A. **Suportul stabilității sistemului autonom.** Deoarece sistemele autonom și visceral nu pot fi direct influențate, sunt folosite intervenții care să ajute copilul să revină la o stare care susține stabilitatea autonomă. Înfășatul, contenția manuală (poziție fetală facilitată – poziționarea cu brațele și picioarele flectate în apropiere de linia mediană a toracelui), plasarea copilului într-un culcuș delimitat sunt intervenții suportive care s-au dovedit a fi eficiente. Planificarea anticipativă a unui mediu liniștit, silențios, înfășarea pentru a reduce activitatea motorie, ghidarea ritmului de hrănire de către nou-născut, sunt strategii care vor provoca mai puține comportamente de stres în timpul alimentației și pot determina o toleranță alimentară mai bună. Stabilitatea vegetativă este în mod deosebit importantă în timpul manevrării, nu doar pentru a ajuta nou-născutul să facă față, dar și pentru a permite clinicianului să efectueze examenul fizic sau testele dignostice care să reflecte starea pacientului.

B. **Intervenția asupra sistemului motor.** Suportul sistemului motor se concentrează în primul rând asupra dezvoltării și funcționalității și, în al doilea rând, asupra prevenției deformărilor de poziție dobândite sau limitărilor funcționale. Contenția manuală sau „poziția fetală facilitată" sunt utile pentru a calma și susține copilul în timpul procedurilor de îngrijire și/sau medicale. Pot fi necesare anumite dispozitive suportive atunci când un nou-născut nu poate menține o postură flectată și alinia-

tă cu orientare pe linia mediană, care este de asemenea confortabilă. Nou-născuții la termen care nu pot menține o postură corespunzătoare vârstei și/sau mișcarea din cauza unor afecțiuni neuromusculare, anomalii congenitale, severității bolii sau din cauza medicației, pot devolta probleme musculo-scheletale sau pierderi ale integrității tegumentelor și necesită, de asemenea, suport al poziționării. Mișcarea este necesară pentru creșterea și dezvoltarea musculo-scheletală. Prin urmare, este imperios necesar ca înfășatul, plasarea într-un culcuș delimitat să reducă mișcarea fără a o restricționa.

C. **Crearea de medii care să mențină stările de liniște.** Nou-născuții prematuri au o abilitate mai redusă de a menține o stare și au mai multe tranziții variabile între stări, în comparație cu nou-născuții la termen. Sunt realizate modificări ale ambianței pentru a favoriza stări de liniște și atenție focusată și a întreține perioadele de somn profund și odihnitor, cu respirații regulate și mișcări limitate. Pentru a susține dezvoltarea organizării stărilor este important să se evite activitățile care cauzează tranziții rapide între stări, cum ar fi trezirea copilului din somn prin repoziționarea bruscă pentru efectuarea unei examinări. Lăsând un copil să știe când un membru al personalului medical se apropie pentru a acorda îngrijiri prin folosirea unui limbaj blând (rostirea numelui copilului), atingere delicată și contenție în timp ce se repoziționează ușor, putem atenua întreruperile de stare. Personalul medical, părinții și alții trebuie să fie consecvenți în abordarea lor.

IV. MEDIUL PENTRU SUSȚINEREA DEZVOLTĂRII. Prin asigurarea unui mediu corespunzător pentru dezvoltare în NICU, medicii neonatologi și întreg personalul pot susține dezvoltarea neurologică și senzorială minimizând afectarea tardivă a dezvoltării la nou-născuții prematuri și la cei vulnerabili din punct de vedere medical. De asemenea, nou-născutul la termen cu afecțiuni acute necesită modificări ale ambianței care să reducă stresul și să promoveze somnul și recuperarea. Ambianța poate fi modificată în timpul nopții pentru a răspunde în mod adecvat nevoilor permanente ale nou-născutului. Pe o scală mai largă, complexă, modificările ambianței au loc când NICU este remodelată și nou-proiectată. Profesioniștii din asistența medicală, arhitecții, consultanții în design interior, autoritățile de reglementare a facilităților din sistemul medical și designeri acustici au revoluționat ambianța NICU cu standarde în continuă dezvoltare ale designului bazate pe descoperirile cercetărilor și experiența medicală. Atunci când este posibil, anticiparea nevoilor ambientale înainte de momentul internării, este ideală. Influența ambianței are importanță practică pentru dezvoltarea pe termen scurt dar și lung (ex. atât lumina cât și zgomotul afectează somnul).

A. **Sunetul.** Nivelurile ridicate ale zgomotelor în NICU sunt asociate cu stres psihologic și instabilitate vegetativă. Niveluri intense ale zgomotului de 55-60 dBA și peste, perturbă somnul și pot afecta dezvoltarea cerebrală, care are loc atât în timpul somnului activ/superficial, cât și al somnului profund. De asemenea poate fi alterată dezvoltarea organizării stării de somn. Academia Americană de Pediatrie (AAP) recomandă ca nivelurile zgomotelor în NICU să nu depășească un nivel sonor echivalent cu 45 dB în decurs de o oră și cu L_{10} (nivel de zgomot depășit pentru 10% dintr-o oră) pe oră de 50 dB. Sunetele tranzitorii nu trebuie să depășească 65 dB. Copiii îngrijiți în incubatoare pot fi expuși la zgomote ambientale mai mari datorită personalului care bate în pereții incubatorului sau folosește partea de sus a incubatorului asemenea unui raft. Muzica sau dispozitive de înregistrare plasate în interiorul incubatorului cresc de asemenea nivelurile ambientale de sunet.

Un program IDSC include eforturi sistematice de gestionare a sunetelor (ex. ton scăzut al conversațiilor, ocolirea marginii pătuțului, setarea pager-ului/telefonului pe modul vibrații, grijă la deschiderea și închiderea ferestrelor). Nivelurile sunetului de bază trebuie să fie măsurate ocazional pe parcursul anului împreună cu o evaluare a surselor care contribuie la intensitatea zgomotului sau a sunetelor puternice, bruște. Monitorizarea aleatorie a nivelurilor sunetelor este utilă în susținerea reducerii zgomotelor.

Sunt disponibile informații limitate despre impactul frecvențelor sonore asupra nou-născuților din NICU. Investigațiile anterioare au raportat frecvențe variind între <500 Hz și 16.000 Hz sau peste, în 50% din timp în NICU. În interiorul uterului, fătul este expus la frecvențe <500 Hz până târziu pe parcursul gestației când uterul se subțiază în preajma nașterii. În apropiere de vârsta de 33 de săptămâni, feții pot răspunde la sunete cu frecvență înaltă; cu toate acestea, efectele expunerii repetate în timp sunt necunoscute. Nou-născutul prematur poate experimenta sunete cu frecvență și intensitate înaltă în mod repetat pe parcursul internării, fără protecția naturală a uterului mamei; acest lucru poate influența arhitectura în dezvoltare și organizarea funcțională a conexiunilor auditive corticale. Deoarece efectele acestor expuneri sunt necunoscute la momentul actual, o analiză spectrală împreună cu intensitatea sonoră necesită studii ulterioare. Ca o măsură de precauție, atât intensitatea sonoră cât și frecvența ar trebui monitorizate în NICU și trebuie dezvoltat un plan pentru a minimiza expunerea nou-născutului la niveluri de sunet potențial dăunătoare.

Sursa cea mai naturală a sunetului pentru nou-născut este vocea mamei. Dacă un bebeluș nu poate diferenția vocea mamei de zgomotul ambiental, dezvoltarea auditivă poate fi modificată de la evoluția naturală care are loc intrauterin.

B. Lumina. Relația între lumina ambientală și dezvoltarea neurologică este mai puțin cunoscută. Reducerea iluminării este asociată cu creșterea stabilității autonome la prematuri și deschiderea mai frecventă a ochilor atât pentru nou-născuții la termen cât și pentru cei prematuri. Reducerea luminii ambientale are un beneficiu adițional pentru dezvoltare, și anume scăderea concomitentă a zgomotului și manevrării copiilor. Nou-născuții cu un grad mare de prematuritate pot resimți disconfort când sunt expuși la lumină intensă din cauza pleoapelor foarte subțiri care nu pot bloca lumina și a unui reflex pupilar imatur. Stimularea vizuală înainte de PMA 30-32 săptămâni este frecvent însoțită de răspunsuri la stres. Protecția impotriva luminii pentru nou-născuții cu grad mare de prematuritate poate fi realizată prin acoperirea ochilor cu un material gros, matlasat, de culoare neagră pe partea incubatorului. Iluminatul pentru personalul medical trebuie să fie la o intensitate care să permită o activitate eficientă și sigură. În timpul procedurilor, ochii nou-născutului trebuie să fie protejați de lumina directă cu ajutorul unei pături așezată sub formă de cort sau alte metode care nu presupun stimulare tactilă. Acoperirea ochilor nu ar trebui să se realizeze doar atunci când este indicată fototerapia. Reducerea luminii în NICU nu pare să afecteze incidența sau progresia retinopatiei de prematuritate sau să modifice potențialele vizuale măsurate în copilăria timpurie. Acestea sunt consecințe pe termen relativ scurt; efectele pe termen lung ale iluminatului timpuriu, atipic și ale stimulării vizuale sunt necunoscute.

Ghidurile pentru Îngrijirea Perinatală ale AAP recomandă niveluri ale luminii ambientale în apropierea nou-născuților ajustabile între 10 și 600 lux (10-645 metri candelă). Se recomandă ca pentru fiecare pătuț din NICU iluminatul în timpul procedurilor să poată fi controlat sau redus în

funcție de necesități. Luminile trebuie să fie focalizate în timpul procedurilor pentru a nu modifica iluminarea celorlalți nou-născuți.

Academia Americană de Pediatrie susține de asemenea recomandările Illuminating Engineering Society și ale Consensus Commitee aupra designului în NICU 2012. O NICU nouă sau renovată în mod obișnuit asigură o lumină ambientală de 10-20 lux. Nivelurile luminii utilizate în cercetările iluminatului ciclic pentru ciclul nocturn se află în acest interval și pot fi folosite pentru variația luminii în dezvoltarea ritmurilor circadiene. Iluminatul ciclic poate fi benefic pentru nou-născuții prematuri, dar vârsta gestațională la care intensitatea luminii, ritmul zi/noapte și durata iluminării sunt benefice și sigure, nu este cunoscută. Prematurii care au fost expuși la lumină ciclică la vârsta gestațională de 30 de săptămâni și mai mare, au avut un spor ponderal crescut, o alimentație orală timpurie și modele zi/noapte mai regulate după externare, comparativ cu grupurile de control. Cu toate acestea, stimularea atipică a unui sistem senzorial poate afecta în mod negativ funcționarea altui sistem senzorial. Până când se vor cunoaște mai multe informații despre expunerea la lumină, se preferă o abordare conservatoare.

C. Amenajarea NICU. Camerele ce găzduiesc o singură familie încurajează conexiunea dintre familie și copil și crează un mediu care este adaptat prompt pentru a răspunde cerințelor individualizate ale nou-născuților. Nu se cunoaște dacă sunt mai benefice camerele pentru o singură familie decât structura tradițională a NICU cu mai multe paturi. Într-un studiu s-a raportat că nou-născuții prematuri îngrijiți în camerele single de familie au avut la termen o maturare cerebrală întârziată la imagistica prin rezonanță magnetică (MRI) și scale mai mici ale limbajului la vârsta de 2 ani, în comparație cu o cohortă pereche cu îngrijire efectuată în saloane cu mai multe paturi. Aceste rezultate se consideră a fi legate de o deprivare senzorială și socială. Pe de altă parte, un alt studiu a observat că nou-născuții îngrijiți în saloane individuale au experimentat o rată a infecțiilor mai mică, stres diminuat, un scor ponderal mai bun, toleranță alimentară mai bună, tonus și atenție mărite. Indiferent de design, trebuie luate cu atenție în considerare nevoile individuale ale nou-născutului pentru a asigura un mediu care să susțină rezultatele optime.

V. PRACTICILE DE ÎNGRIJIRE CARE SUSȚIN DEZVOLTAREA.

În NICU, susținerea dezvoltării necesită colaborare și lucru în echipă pentru a integra necesitățile de dezvoltare ale nou-născuților în contextul tratamentului medical și al îngrijirii. Acest lucru implică o echipă bine pregătită care include familia și care este proiectată pentru a lucra împreună în jurul stărilor de alertă ale nou-născutului, ciclurilor somnului, semnalelor de comunicare, statusului medical și prezenței familiei. Scopul este reprezentat de optimizarea stărilor de liniște, minimizarea stresului, falicitarea vindecării și creșterii, într-un cadru care susține participarea familiei.

A. Poziționarea. Scopurile poziționării sunt așezarea extremităților în poziție flexată și orientate spre linia mediană, stabilizarea modelelor de respirație și diminuarea stresului. Intervențiile includ flexia, contenția, alinierea pe linia mediană și confortul. Utilizarea „materialelor pentru culcuș" (ex. rulouri moi de pătură, dispozitive comerciale disponibile pentru poziționare) și înfășarea sunt utile în minimizarea abducției extremităților superioare și inferioare, retracției scapulare și hiperextensiei cervicale tipice nou-născuților prematuri. De asemenea, nou-născuții maturi cu afecțiuni congenitale neuro-musculare sau scheletale pot necesita asistența poziționării.

Culcușul trebuie să aibă suficient spațiu pentru ca nou-născutul să poată împinge împotriva marginilor, pentru a facilita dezvoltarea în continuare a sistemului musculo-scheletal.

B. Hrănirea. Hrănirea orală este o sarcină complexă care solicită maturitate neurologică, coordonarea mecanismelor supt-înghițit-respirație și dezvoltarea aptitudinilor motorii orale. Alăptatul la sân este metoda preferată, iar laptele de mamă este recomandat atât pentru nou-născuții prematuri cât și pentru cei născuți la termen (vezi Capitolul 22). Tranziția de la hrănirea prin gavaj la cea orală necesită evaluarea aptitudinilor și decizia din partea personalului medical. Un nou-născut care a avut succes în a deprinde suptul la sân are șanse mici să dezvolte tulburări de hrănire după externare. Este important ca el să învețe să se alimenteze corespunzător și ca membrii familiei să fie capabili să hrănească nou-născutul. Progresia către hrănirea orală este înalt condiționată de elemente IDSC și se desfășoară în mod predictibil în cateva faze. Pre-suptul non-nutritiv (NNS, pre–non-nutritive suck) se caracterizează prin supt ineficient și instabilitatea sistemelor motorii, vegetative și de reglare a stărilor. Pe de altă parte, NNS se caracterizează prin tipare mai optime de supt și ar trebui încurajat în timpul hrănirii prin gavaj. Suptul nutritiv începe în mod tipic la PMA de aproximativ 33 săptămâni, și progresează către un aport oral complet odată ce stabilitatea vegetativă și coordonarea motorie orală se îmbunătățesc. Strategiile care promovează progresia cu succes a acestor faze includ identificarea și minimizarea semnelor de stres fiziologic; modificări ale mediului care să promoveze stabilitatea vegetativă; hrănirea efectuată într-o poziție flectată și orientată spre linia mediană; tehnici implementate treptat și utilizarea unor biberoane cu flux redus. Considerațiile privind planul de hrănire includ oportunitățile nou-născutului de a exersa, pregătirea ambientului în scopul diminuării factorilor de stres și folosirea indiciilor de disponibilitate pentru hrană în momentul începerii alăptatului la o PMA specifică, anumite intervale de timp și durata hrănirii. Copiii hrăniți în funcție de indiciile de disponibilitate pentru hrănire experimentează semnificativ mai puține evenimente adverse, ajung mai repede la faza de hrănire exclusiv orală, sunt externați mai devreme, au o creștere ponderală similară cu cea a grupului control și exprimă aproximativ 3 tentative de inițiere a suptului în timpul unei hrăniri. În plus, hrănirea bazată pe experiență, definită ca hrănirea frecventă în timpul zilei fără a se ține cont de durată, se corelează cu atingerea rapidă a fazei de hrănire exclusiv orală. Lăsarea pe loc a unei sonde de gavaj în timpul tentativei de hrănire inițială sau inserția repetată poate cauza disconfort și poate interfera cu progresia hrănirii, sau poate genera aversiune orală și ulterior tulburări de alimentație. Sunt necesare cercetări pentru a înțelege mai multe despre factorii de risc ai tulburării comportamentului de hrănire asociate cu stimulare nocivă repetitivă, repulsivă a orofaringelui sau tractului gastro-intestinal.

C. Manevrarea

1. **Contenția manuală sau poziția fetală facilitată** poate fi realizată de către părinți la scurt timp după internare. Această tehnică reduce răspunsurile la stres în timpul unor evenimente dureroase sau nedureroase. Părinții pot fi instruiți cum să ia contact cu nou-născutul lor într-un mod protectiv și care nu va crea stres.
2. **Metoda Kangaroo** a îngrijirii, uneori menționată ca și ținerea piele-pe-piele, este o tehnică substanțial asociată cu un prognostic ameliorat al nou-născutului (ex. mai puține complicații respiratorii, creștere ponderală sporită și reglarea

temperaturii) și al mamei (ex. competență maternă îmbunătățită și o durată mai mare a alăptatului). Mamele care folosesc metoda Kangaroo produc un volum mai mare de lapte comparativ cu mamele care își țin copilul în modul tradițional. Metoda Kangaroo de îngrijire poate fi inițiată imediat ce nou-născutul este stabil din punct de vedere medical. Copiii sunt susținuți pe pieptul mamei sau al tatălui, purtând doar un scutec și acoperiți cu o pătură și o căciuliță dacă este necesar. Se recomandă minim o oră de îngrijire prin metoda Kangaroo. Un protocol al NICU pentru îngrijirea prin metoda Kangaroo asigură securitate și diminuă răspunsul la stres, la manevrare/poziționare. Metoda Kangaroo influențează unele sisteme senzoriale în dezvoltare, inclusiv pe cel tactil (tegumentar), olfactiv și vestibular (ridicarea/coborârea toracelui). Un ton blând al vocii părinților va fi perceput de copilul lor dacă zgomotul ambiental este redus. Capacitatea vizuală a nou-născutului nu este solicitată deoarece contactul vizual nu este o componentă necesară pentru metoda Kangaroo. Părinții pot avea contact timpuriu cu copilul lor într-un mod satisfăcător pentru ei și pentru dezvoltarea copilului.

D. Colaborarea echipei și consecvența îngrijirii. Susținerea dezvoltării ar trebui considerată parte a îngrijirii de rutină. Caracterul imprevizibil al îngrijirii în cadrul NICU poate fi atenuat de către un personal medical consecvent, care este familiar cu statusul clinic și comportamental al nou-născutului, asigură îngrijirea într-un mod similar, răspund prompt la indiciile oferite de copil și furnizează informații relevante tuturor membrilor din echipa nou-născutului, inclusiv familiei, pentru a crea un plan de îngrijire individualizat. Planul de dezvoltare este complementar planului medical și folosește principii, tehnici de dezvoltare și modificări ambientale în scopul dezvoltării, pentru a reduce factorii de stres care suprasolicită stabilitatea fiziologică a unui nou-născut prin instabilitate comportamentală.

VI. DUREREA ȘI STRESUL.

Evaluarea și managementul durerii este un drept fundamental al tuturor pacienților. Evaluarea bazată pe dovezi și ghiduri de practică medicală facilitează practicarea managementului durerii de către medici, asistente și alți practicieni. O abordare rațională care folosește algoritmi poate spori implementarea la patul pacientului.

A. Durerea. Intervențiile nonfarmacologice eficiente încorporează principii de dezvoltare precum înfășatul, NNS, metoda Kangaroo, contenția manuală/poziția fetală facilitată, alăptatul și administrarea orală a unei soluții de zaharoză (vezi Capitolul 70). Măsurile nonfarmacologice sunt utilizate ca un adjuvant la tratamentul farmacologic al durerii moderat-severe.

B. AAP și Societatea Canadiană Pediatrică pledează pentru managementul atât al durerii cât și al stresului. Situațiile cu risc ridicat trebuie să fie identificate și modificate pentru a reduce efectul asupra nou-născutului prematur sau bolnav. Exemple de potențiale situații cu risc înalt includ îngrijirea din sala de nașteri, transportul către NICU, procesul internării și procedurile diagnostice care produc frecvent durere sau disconfort însoțite de stres. Pe parcursul evenimentelor stresante, suportul dezvoltării bazat pe semnalele transmise de nou-născut ghidează activitatea echipei NICU și trebuie să se desfășoare la fiecare episod de îngrijire.

VII. SUSȚINEREA/EDUCAREA PĂRINȚILOR.

O IDSC eficientă este dependentă de implementarea unor principii ale îngrijirii centrate pe familie pe parcursul internării în NICU, precum și după tranziția către casă.

A. **În cadrul NICU.** Naşterea prematură şi spitalizarea în NICU au un impact negativ asupra interacţiunilor părinte-copil, care, la rândul lor, asociază pe termen lung sechele de dezvoltare nefavorabile. Interacţiunile individuale centrate pe familie (ex. evaluările, suportul şi educaţia dezvoltării bazate pe familie) au fost asociate cu reducerea stresului părinţilor şi interacţiuni părinte-copil constructive. Politicile NICU centrate pe familie includ întâmpinarea familiei 24/24 de ore, încurajarea participării familiei la procesele de îngrijire ale nou-născutului, crearea unui comitet de consultanţă parentală, implementarea unui grup de suport al părinţilor şi saloane tip rooming-in confortabile pentru părinţi.

B. **Instruirea la externare.** Deoarece dezvoltarea şi maturarea cerebrală se pot desfăşura cu un ritm mai lent în mediul extrauterin, părinţii trebuie să înţeleagă faptul că bebeluşul lor ar putea să nu se comporte cum s-ar comporta un bebeluş născut la termen, când ea sau el a ajuns la PMA de 40 de săptămâni. Mulţi părinţi declară că sunt pregătiţi pentru externarea din NICU cu privire la afecţiunea copilului, la recunoaşterea semnelor de boală, folosirea unor strategii eficiente de liniştire, fiind conştienţi de dezvoltarea tipică şi cea întârziată, şi de utilizarea strategiilor de susţinere a dezvoltării nou-născutului. Instruirea care începe cu mult înaintea externării poate ajuta părinţii să fie mai bine pregătiţi să-şi asume rolul de principală persoană care îngrijeşte copilul.

C. **Susţinerea familiei post-externare.** Părinţii declară că se simt înspăimântaţi şi singuri după externarea nou-născutului prematur din NICU, chiar şi atunci când serviciile medicale asigură vizitele din partea asistenţei medicale şi specialiştilor în intervenţii precoce. Grupurile de suport pentru părinţii nou-născuţilor prematuri proiectate pentru a oferi suport emoţional şi educaţional pe termen lung, sunt disponbile în multe comunităţi. În plus, sunt disponibile reviste, cărţi şi materiale pe site-uri web referitoare la îngrijirea acordată nou-născutului prematur de către părinţi. O manieră promiţătoare a serviciilor centrate pe comunitate pentru facilitarea tranziţiei fără probleme include adresarea către programul de Intervenţie Precoce oferit de stat (EI, Early Intervention) înainte de externarea nou-născutului şi colaborarea dintre profesionaliştii din NICU şi EI, pentru a crea un plan de tranziţie pentru susţinerea dezvoltării.

D. **Urmărirea nou-născutului şi programele EI.** Ţinta unui program de urmărire este prevenirea sau minimalizarea întârzierii dezvoltării prin identificarea timpurie a factorilor de risc şi trimiterea către programele corespunzătoare de tratament. Urmărirea îndeaproape a nou-născutului are o importanţă covârşitoare în maximizarea rezultatelor dezvoltării. Fiecare centru care îngrijeşte nou-născuţi prematuri sau vulnerabili trebuie să aibă un program de urmărire valabil. Definirea grupurilor de nou-născuţi ce necesită urmărire şi frecvenţa evaluării depinde de resursele statului şi ale centrului medical.

Bibliografie

Laadt VL, Woodward BJ, Papile LA. System of risk triage: a conceptual framework to guide referral and developmental intervention decisions in the NICU. *Infants Young Child* 2007;20(4):336–344.

Shepley MM. *Design for Pediatric and Neonatal Critical Care.* New York, NY: Routledge; 2014.

Spruill CT. Developmental support. In: Verklan T, Verklan MT, eds. *Core Curriculum for Neonatal Intensive Care Nursing.* 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;

15 Controlul temperaturii

Kimberlee E. Chatson

PUNCTE CHEIE

- Hipotermia postnatală imediată reprezintă o problemă mondială cu implicaţii semnificative asupra morbidităţii şi mortalităţii.
- Nou-născutul prematur este deosebit de vulnerabil şi necesită măsuri suplimentare care trebuie luate pentru a-i asigura un mediu termic neutru.
- Hipotermia indusă reprezintă o nouă modalitate de a diminua pierderile neuronale şi leziunile cerebrale secundare rezultate în urma injuriei hipoxic-ischemice. Recunoaşterea şi tratarea hipotermiei în timp util trebuie să fie eficientă pentru nou-născut.

I. GENERALITĂŢI.

Hipotermia neonatală apărută după naştere reprezintă o problemă mondială; este întâlnită în toate regiunile climatice, iar dacă se prelungeşte, poate fi dăunătoare şi poate afecta supravieţuirea. Termoreglarea la adulţi este realizată prin activităţi metabolice şi musculare (ex. frisonul). În timpul sarcinii, temperatura intrauterină este întreţinută prin mecanisme materne. După naştere, nou-născutul trebuie să se adapteze la mediul relativ rece prin producţia metabolică de căldură, deoarece nu este capabil să genereze un răspuns adecvat prin frison. Grăsimea brună este o sursă a termogenezei la nou-născuţii la termen. Este bogat vascularizată şi inervată de neuronii sistemului simpatic. Când aceşti nou-născuţi sunt expuşi la stres termic rece, nivelurile norepinefrinei cresc şi acţionează la nivelul ţesutului adipos brun pentru a stimula lipoliza. Mare parte a acizilor graşi liberi (FFA, free fatty acids) sunt reesterificaţi sau oxidaţi; ambele reacţii producând căldură. Factorii care pot creşte riscul de hipotermie includ prematuritatea, restricţia de creştere intrauterină, asfixia, şi anumite anomalii congenitale (ex. defecte ale peretelui abdominal, anomalii ale sistemului nervos central [CNS, central nervous system]).

II. MENŢINEREA TEMPERATURII/TERMOREGLAREA

A. **Nou-născuţii prematuri** dezvoltă mecanisme prin care pierd căldură cu o scădere a capacităţii de producere a căldurii. Aceste aspecte particulare ale termoreglării reprezintă un dezavantaj. Comparativ cu nou-născuţii la termen, prematurii au:

1. Un raport suprafaţă corporală/greutate mai mare
2. Tegumente cu permeabilitate ridicată, ceea ce duce la creşterea pierderilor transepidermale de apă
3. Ţesut adipos subcutanat diminuat cu o capacitate de izolatoare redusă
4. Depozite de ţesut adipos brun mai puţin dezvoltate şi depozite de glicogen scăzute
5. Control vasomotor scăzut

6. Oscilații ale aportului caloric necesar pentru a asimila substanțe nutritive
7. Limitarea oxigenării în cazul coexistenței afecțiunilor pulmonare

B. **Stresul termic rece.** În momentul inițierii resuscitării, nou-născuții pot fi expuși la hipotermie acută și pot răspunde printr-un ciclu de vasoconstricție periferică, ceea ce activează metabolismul anaerob, determină acidoză metabolică și vasoconstricție pulmonară. În plus, hipoxemia compromite răspunsul nou-născutului vizavi de expunerea la mediul rece. Nou-născuții prematuri au cel mai mare risc de hipotermie și inmplicit de sechele hipotermice (ex. hipoglicemie, acidoză metabolică, consum crescut de oxigen). După etapa imediat postnatală, complicația cronică cea mai frecventă la care sunt expuși prematurii în plus față de hipotermia în sine, este reprezentată de pierderile calorice în urma stresului termic rece cronic, ce determină un consum de oxigen în exces și imposibilitatea creșterii în greutate. Este recomandată utilizarea termometrelor care măsoară și valori mici începând de la 29,4°C deoarece valorile termice <34,4°C pot rămâne nedetectate de către termometrele uzuale.

C. **Afectarea neonatală** prin expunerea la rece reprezintă o formă extremă și rară de hipotermie, care poate fi întâlnită la nou-născuții cu greutate mică la naștere (LBW, low birth weight) și la nou-născuții la termen cu afecțiuni ale CNS. Temperatura centrală poate să scadă sub 32,2°C. Această formă de hipotermie este întâlnită mai frecvent la nașterile la domiciliu, în cele de urgență, și se instalează în cazurile în care există condiții inadecvate privind mediul termic și practicile necesare pentru a minimiza pierderile de căldură. Acești nou-născuți pot avea o coloratie roșu-aprins a pielii din cauza eșecului disocierii oxihemoglobinei la temperaturi joase. Totodată, aceștia pot avea paloare centrală sau cianoză. Tegumentul poate prezenta edem sau scleredem. Semnele pot include hipotensiune; bradicardie; respirații lente, superficiale și neregulate; reflex de supt diminuat; distensie abdominală sau vărsături; reactivitate redusă; răspuns diminuat la stimuli și reflexe diminuate. Pot fi prezente acidoza metabolică, hipoglicemia, hiperpotasemia, azotemia, și oliguria. Uneori este prezentă sângerarea generalizată, inclusiv hemoragia pulmonară. Este discutabil dacă procesul de încălzire ar trebui să se facă rapid sau lent. Setarea temperaturii tegumentare de la nivel abdominal cu 1° mai mare decât temperatura centrală, sau setarea temperaturii mesei radiante la 36,5°C va produce reîncălzire lentă. În plus față de reîncălzire, hipoglicemia trebuie corectată. Nou-născutul poate beneficia de un bolus de ser fiziologic (10-20 mL/kg), supliment de oxigen și corectarea acidozei metabolice. Acești nou-născuți nu trebuie alimentați; ei necesită o evaluare atentă și tratament pentru eventualele infecții, sângerări sau leziuni.

D. **Hipertermia**, definită ca o creștere a temperaturii centrale corporale, poate fi secundară unui mediu relativ cald, infecțiilor, deshidratării, afectării CNS, sau medicației. Deși problema infecției este de interes clinic, ar trebui luată în considerare conștientizarea importanței componentelor ambientale, cum sunt fototerapia, setările incubatoarelor și meselor radiante, sau proximitatea luminii solare. Dacă temperatura ambientală este cauza hipertermiei, trunchiul și extremitățile nou-născutului au aceeași temperatură, iar copilul prezintă vasodilatație. În schimb, nou-născuții cu sepsis fac vasoconstricție, iar extremitățile sunt mai reci în comparație cu trunchiul.

E. **Hipotermia indusă.** În ultimii ani, există dovezi clinice și experimentale ale faptului că inducerea controlată a hipotermiei poate reduce pierderile neuronale și

leziunile cerebrale apărute în urma evenimentelor hipoxic-ischemice. Este o terapie dependentă de timp și trebuie inițiată în primele 6 ore după naștere, pentru o eficacitate maximă. Răcirea pasivă în sala de nașteri și în timpul stabilizării, urmată de transferul către un centru care practică această terapie, ar trebui luate în considerare atunci când în istoric există un eveniment perinatal acut (traseu neregulat al bătăilor cordului fetal, prolaps cardiac, dezlipire placentară), pH ≤7,0/deficit de baze ≥16 măsurate în sângele din cordonul ombilical sau după o oră de viață, scor Apgar la 10 minute ≤5, sau ventilație asistată inițiată la naștere și continuată pentru cel puțin 10 minute. Valoarea țintă a temperaturii variază între 32,5°C și 34,5°C. Temperatura centrală (măsurată în mod tipic intrarectal la spitalul de referință și în timpul transportului) trebuie monitorizată la fiecare 15 minute (vezi Capitolul 55).

III. MECANISMELE PIERDERILOR DE CĂLDURĂ

A. **Radiația.** Căldura este cedată de la nou-născut către un obiect mai rece din mediu.

B. **Convecția.** Căldura este pierdută de la nivelul pielii spre aerul în mișcare. Cantitatea de căldură pierdută depinde de viteza aerului și de temperatură.

C. **Evaporarea.** Căldura este pierdută prin transformarea apei în stare gazoasă. Cantitatea pierderilor depinde în principal de velocitatea aerului și umiditatea relativă. Nou-născuții cu tegumente ude aflați în sala de nașteri sunt în mod deosebit susceptibili la pierderi de căldură prin evaporare.

D. **Conducția.** Pierderea de căldură se datorează transferului de căldură de la nou-născut la nivelul suprafeței pe care acesta stă.

IV. MEDIILE NEUTRE DIN PUNCT DE VEDERE TERMIC minimizează pierderile de căldură.

Condiții de neutralitate termică există atunci când producția de căldură (măsurată prin consumul de oxigen) este minimă, iar temperatura centrală se încadrează în intervalul de normalitate (Tabelul 15.1).

V. MANAGEMENTUL PENTRU PREVENIREA PIERDERILOR DE CĂLDURĂ

A. Nou-născutul la termen sănătos

1. Recomandările standard de confort termic includ menținerea temperaturii în sala de nașteri la 72°F (Academia Americană de Pediatrie [AAP, American Academy of Pediatrics]) / 25°C (Organizația Mondială a Sănătății [WHO, World Health Organization]), uscarea imediată a nou-născutului (în special a capului), îndepărtarea păturilor ude și învelirea nou-născutului în pături preîncălzite. De asemenea, este importantă preîncălzirea suprafețelor de contact și minimizarea curenților de aer. O căciuliță este utilă în prevenirea pierderilor de căldură la nivelul scalpului.
2. Examinarea în sala de nașteri ar trebui efectuată cu nou-născutul plasat sub o sursă de căldură radiantă. În cazul unei examinări prelungite, ar trebui utilizat un senzor cutanat cu servo-control pentru a menține la nivel tegumentar o temperatură de 36,5°C.
3. Îngrijirea tip contact piele-pe-piele în primele 1-2 ore de viață oferă o abordare practică și eficientă în realizarea unui mediu neutru din punct de vedere termic. Această metodă are beneficiul adițional al încurajării alăptatului precoce.

Tabelul 15.1. Temperaturi ambientale neutre

Vârsta și greutatea	Temperatura*	
	La debut (°C)	Interval (°C)
0–6 ore		
Sub 1.200 g	35,0	34,0–35,4
1.200-1.500 g	34,1	33,9–34,4
1.501-2.500 g	33,4	32,8–33,8
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	32,9	32,0–33,8
6–12 ore		
Sub 1.200 g	35,0	34,0–35,4
1.200–1.500 g	34,0	33,5–34,4
1.501–2.500 g	33,1	32,2–33,8
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	32,8	31,4–33,8
12–24 ore		
Sub 1.200 g	34,0	34,0–35,4
1.200–1.500 g	33,8	33,3–34,3
1.501–2.500 g	32,8	31,8–33,8
Pesre 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	32,4	31,0–33,7
24–36 ore		
Sub 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,6	33,1–34,2
1.501–2.500 g	32,6	31,6–33,6
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	32,1	30,7–33,5
36–48 ore		
Sub 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,5	33,0–34,1
1.501–2.500 g	32,5	31,4–33,5
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	31,9	30,5–33,3

(continuare)

Tabelul 15.1. *(Continuare)*

Vârsta și greutatea	Temperatura*	
	La debut (°C)	Interval (°C)
48–72 ore		
Sub 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,5	33,0–34,0
1.501–2.500 g	32,3	31,2–33,4
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	31,7	30,1–33,2
72–96 ore		
Sub 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,5	33,0–34,0
1.501–2.500 g	32,2	31,1–33,2
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	31,3	29,8–32,8
4–12 zile		
Sub 1.500 g	33,5	33,0–34,0
1.501–2.500 g	32,1	31,0–33,2
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	—	—
4–5 zile	31,0	29,5–32,6
5–6 zile	30,9	29,4–32,3
6–8 zile	30,6	29,0–32,2
8–10 zile	30,3	29,0–31,8
10–12 zile	30,1	29,0–31,4
12–14 zile		
Sub 1.500 g	33,5	32,0–34,0
1.501–2.500 g	32,1	31,0–33,2
Peste 2.500 g (și >36 săptămâni de gestație)	29,8	29,0–30,8
2–3 săptămâni		
Sub 1.500 g	33,1	32,2–34,0
1.501–2.500 g	31,7	30,5–33,0

(continuare)

Tabelul 15.1. Temperaturi ambientale neutre *(Continuare)*

Vârsta și greutatea	Temperatura*	
	La debut (°C)	Interval (°C)
3–4 săptămâni		
Sub 1.500 g	32,6	31,6–33,6
1.501–2.500 g	31,4	30,0–32,7
4–5 săptămâni		
Sub 1.500 g	32,0	31,2–33,0
1.501–2.500 g	30,9	29,5–32,2
5–6 săptămâni		
Sub 1.500 g	31,4	30,6–32,3
1.501–2.500 g	30,4	29,0–31,8

*În general, nou-născuții mici din fiecare grup clasificat după greutate vor necesita o temperatură regăsită în porțiunea superioară a intervalului. În cadrul fiecărui interal de timp, nou-născuții cu vârstă mică necesită temperaturi mai mari.
Sursa: Fanaroff AA. Klaus MH. The physical environment. In: Fanaroff AA. Fanaroff JM. eds. *Klaus and Faranoff's Care of the High Risk Neonate*. 6th ed. Philadelphia. PA: Elsevier Saunders; 2013:132–150.

B. Nou-născutul prematur

1. Ar trebui respectate recomandările standard de confort termic.
2. Intervențiile adiționale imediat după naștere pot optimiza termoreglarea.
   a. Barierele pentru prevenirea pierderilor de căldură ar trebui utilizate în cazul nou-născuților cu prematuritate extremă. Acești nou-născuți ar trebui plasați într-o husă din polietilen imediat după naștere; corpul umed este plasat în acest sac de la gât în jos. Păturile și căciulițele din plastic sunt de asemenea eficiente pentru copiii născuți la <29 săptămâni de gestație.
   b. În timpul resuscitării și stabilizării ar trebui utilizată o masă radiantă. Pentru transport, ar trebui utilizat un incubator încălzit.
   c. Surse externe de căldură care includ contactul piele-pe-piele (>28 săptămâni) și saltele încălzite, au demonstrat o reducere a riscului de hipotermie.
3. În unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) copiii au nevoie de un mediu neutru din punct de vedere termic pentru a scădea consumul de energie și pentru a optimiza creșterea; „skin mode" sau servo-controlul poate fi setat pentru ca termostatul intern al incubatorului să poată fi modificat în funcție de schimbările temperaturii tegumentare ale nou-născutului, pentru a asigura astfel o temperatură normală indiferent de fluctuațiile temperaturii ambientale. Dacă nu poate fi utilizat un senzor cutanat din cauza potențialei leziuni asupra pielii la prematurii mici, incubatorul trebuie setat pe „modul aer", la o temperatură adecvată (vezi Tabelul 15.1).

4. S-a demonstrat faptul că incubatoarele umidificate reduc pierderile de căldură prin evaporare și scad pierderile insensibile de apă; sunt utilizate în mod tipic în primele 10-14 zile de viață pentru pacienții <1.200 g sau cu vârsta gestațională de 30-32 de săptămâni. Riscurile și preocupările pentru posibilele contaminări bacteriene au fost luate în considerare pentru modelele actuale de incubatoare care includ dispozitive de încălzire ce cresc temperatura apei la un nivel care distruge majoritatea microorganismelor. În particular, apa se transformă în vapori gazoși și nu în aburi, eliminând astfel picăturile de apă din aer ca mediu favorizant pentru infecții.
5. Mesele radiante deschise cu servo-control pot fi utilizate pentru nou-născuții foarte bolnavi atunci când accesul la aceștia este important. Folosirea unui cort din pături de plastic sau a cremelor de protecție precum Aquaphor (sau ulei din semințe de floarea-soarelui în situațiile cu resurse limitate) previn atât pierderile de căldură prin convecție, dar și pierderile insensibile de apă (vezi Capitolul 23). Din cauza potențialului risc infecțios, aceste creme și uleiuri ar trebui utilizate cu moderație și nu pentru mai mult de 72 de ore după naștere.
6. Incubatoarele sunt proiectate pentru a diminua toate cele patru forme de pierdere de căldură, și anume evaporarea, conducția, radiația și convecția. Incubatoarele cu pereți dubli favorizează reducerea pierderilor de căldură datorate în principal radiației și, într-o măsură mai mică, conducției.
7. Tehnologiile actuale includ dispozitive hibride cum sunt Versalet Incuwarme (Hill-Rom Air-Shields, Batesville, IN) și Giraffe OmniBed (Ohmeda Medical, Madison, WI). Acestea oferă caracteristicile unei mese radiante tradiționale cât și ale unui incubator, într-un singur aparat. Acest lucru permite trecerea lină între module, fapt ce reduce stresul termic și permite accesul rapid pentru procedurile de rutină și de urgență.
8. Nou-născuții prematuri cu o stare relativ stabilă pot fi îmbrăcați cu hăinuțe și căciulițe și acoperiți cu o pătură. Această intervenție oferă o gamă mai largă a temperaturilor ambientale sigure. Frecvența cardiacă și respirația trebuie monitorizate continuu deoarece îmbrăcămintea poate limita observarea nou-născutului.

VI. RISCURILE METODELOR DE CONTROL A TEMPERATURII

A. Hipertermia. O sursă de căldură cu servo-control poate genera căldură în exces, care poate cauza hipertermie severă dacă senzorul se desprinde de pielea nou-născutului. Alarmele de temperatură pot fi suferi defecțiuni tehnice.

B. Infecțiile nedetectate. Servo-controlul temperaturii poate masca hipotermia, hipertermia, sau instabilitatea temperaturii asociată cu infecțiile. Înregistrarea atât a temperaturii ambientale cât și a celei centrale, împreună cu observarea altor semne de sepsis, vor contribui la detectarea infecțiilor.

C. Depleția de volum. Sursele de căldură radiantă pot determina creșterea pierderilor insensibile de apă. Greutatea corporală, diureza și balanța hidrică trebuie monitorizate îndeaproape la nou-născuții plasați pe mesele radiante.

Bibliografie

Fanaroff AA, Klaus MH. The physical environment. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM, eds. *Klaus and Faranoff's Care of the High Risk Neonate*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:132–150.

16 Îngrijirea ulterioară a nou-născuților prematuri și a nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere

Jane E. Stewart, Frank Hernandez și Andrea F. Duncan

PUNCTE CHEIE

- Nou-născuții extrem de prematuri și cei cu greutate foarte mică la naștere sunt expuși unui risc crescut de dezvoltare a unor deficite neurologice și respiratorii, precum și a unor anomalii cardiovasculare și de creștere.
- Nou-născuții prematuri necesită îngrijire de specialitate pe termen lung pentru a putea identifica, monitoriza și trata precoce problemele medicale și de dezvoltare neurologică, pe termen lung.
- Nou-născuții prematuri prezintă un risc crescut de dizabilități de învățare și tulburări de atenție care necesită metode speciale de educație.
- Nou-născuții prematuri prezintă risc crescut de apariție a unor tulburări ale funcției vizuale și auditive ce necesită screening precoce suplimentar și evaluări ulterioare în primii ani de viață.

I. INTRODUCERE. Din cei peste 4 milioane de copii născuți anual în Statele Unite ale Americii, 2% (88.000) se nasc cu un grad de prematuritate extremă, care este definit ca vârstă gestațională (GA, gestational age) <32 săptămâni. Progresele realizate în îngrijirea obstetricală și neonatală au determinat o supraviețuire crescută a acestor nou-născuți. Consecințele îmbunătățirii îngrijirii sunt foarte vaste, deoarece acești sugari prezintă un risc crescut de complicații pe termen lung, incluzând sechele de dezvoltare neurologică, cum ar fi întârzierea cognitivă, paralizia cerebrală, tulburări de coordonare motorie fină și grosieră, dizabilități de învățare, tulburări vizuale și auditive, precum și probleme medicale, cum ar fi tulburări respiratorii, cardiovasculare și de creștere. Cu cât copilul este de vârstă gestațională mai mică, cu atât crește și riscul unor astfel de complicații. Prin urmare, este esențial ca acești copii să fie urmăriți adecvat pe termen lung, ceea ce include asigurarea unei monitorizări atente a celor mai frecvente probleme ale copilului născut prematur.

II. ÎNGRIJIREA MEDICALĂ

A. Problemele respiratorii (vezi Capitolul 34). Copiii extrem de prematuri prezintă un risc crescut de afecțiuni respiratorii, în special în primul an de viață. Mulți dintre acești copii se prezintă la practicienii din domeniul asistenței medicale primare și

la medicii specialiști prezentând afecțiuni precum wheezing și infecții recurente ale tractului respirator. Copiii cu cele mai mici vârste de gestație și cei cu greutățile cele mai mici la naștere prezintă cea mai mare predispoziție pentru afecțiuni respiratorii. Nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (VLBW, very low birth weight; greutate la naștere <1.500 g) au o probabilitate de 4 ori mai mare de a fi reinternați în primul an de viață comparativ cu nou-născuții cu greutate mai mare la naștere; astfel un procent de până la 60% dintre acești copii VLBW sunt cel puțin o dată reinternați până când ating vârsta școlară. Riscul crescut de spitalizare persistă în primii ani de vârstă școlară; 7% din copiii VLBW sunt spitalizați la un moment dat, comparativ cu 2% dintre copiii cu greutate mai mare la naștere. Într-un studiu recent al unor nou-născuți cu prematuritate extremă, 57% dintre nou-născuții între 23 și 25 de săptămâni de gestație și 49% dintre cei născuți între 26 și 28 de săptămâni de gestație au necesitat reinternare în primele 18 luni de viață. Cele mai frecvente internări în primul an de viață pentru nou-născuții extrem de prematuri și VLBW se datorează unor complicații ale infecțiilor respiratorii.

Dezvoltarea pulmonară continuă în perioada postnatală, iar expunerea la trauma de volum și barotraumă împreună cu hiperoxia pot împiedica procesul dezvoltării. Acest lucru poate deteriora țesutul pulmonar și poate scădea fluxul sanguin pulmonar. Astfel, boala pulmonară rezultată se poate extinde până la maturitate.

Aproximativ 23% dintre nou-născuții VLBW și 40% dintre cei cu greutate extrem de scăzută la naștere (ELBW, extremely low birth weight; greutate la naștere <1.000 g) dezvoltă displazie bronho-pulmonară (BPD, bronchopulmonary dysplasia) (definită ca dependență de O_2 peste vârsta de 28 de zile cu severitatea evaluată la vârsta de 36 de săptămâni postmenstrual [PMA, postmenstrual age]). Copiii cu prematuritate extremă și cu BPD au cele mai multe șanse de a suferi afecțiuni respiratorii pe termen scurt și lung și ar trebui monitorizați pentru complicațiile asociate, incluzând exacerbările respiratorii acute, infecțiile de căi respiratorii superioare și inferioare, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar, eșecul creșterii și întârzierea în dezvoltare. Copiii cu BPD severă pot necesita tratament constând în traheostomă și suport ventilator pe termen lung. Mai frecvent, nou-născuții cu BPD semnificativă pot fi externați acasă cu următorul tratament: o combinație de oxigen suplimentar, bronhodilatator, steroidian și/sau terapie diuretică. Pe termen lung, copiii cu BPD pot dezvolta simptome asemănătoare astmului, care nu răspund uniform la bronhodilatatoare. Mai târziu pe parcursul vieții, supraviețuitorii BPD nu reușesc să recupereze handicapul funcției pulmonare și au o scădere accelerată a acesteia. Este important de reținut faptul că acei copii născuți prematur care nu dezvoltă BPD prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru aceste afecțiuni respiratorii.

1. **Oxigen acasă.** Unii nou-născuți externați acasă din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) cu oxigen suplimentar pot fi înțărcați de la oxigen în primele câteva luni după externare, în timp ce alții pot rămâne dependenți de oxigen timp de 2 ani sau mai mult. Nou-născuții cu BPD care sunt externați acasă cu oxigen sunt reinternați pe parcursul primilor doi ani de viață într-un procent dublu comparativ cu cei externați fără oxigen.
2. **Virusul sincițial respirator (RSV, respiratory syncytial virus).** RSV este cea mai importantă cauză de infecție respiratorie la prematuri, în special la cei cu boli pulmonare cronice. Pentru a scădea frecvența afecțiunilor cauzate de RSV, nou-născuții VLBW ar trebui să primească tratament profilactic cu anticorpi monoclonali de tip palivizumab (Synagis). Academia Americană de

Pediatrie (AAP) recomandă tratament în timpul sezonului de RSV cel puțin în primul an de viață pentru copiii născuți la ≤28 de săptămâni de gestație și cel puțin în primele 6 luni de viață pentru cei născuți între 28 și 32 de săptămâni de gestație. Pentru a preveni bolile provocate de virusurile respiratorii, familiile ar trebui să fie sfătuite în ceea ce privește o bună igienă a mâinilor pentru toți cei aflați în contact strâns cu nou-născuții, evitarea expunerii la alți contacți cu infecții respiratorii (în special copiii mici în sezonul de iarnă) și evitarea expunerii pasive la fumul de țigară. Vaccinul antigripal este, de asemenea, recomandat pentru nou-născuții VLBW în vârstă de peste 6 luni; până atunci, furnizorii de servicii medicale aflați în contact strâns cu copilul ar trebui să ia în considerare cu fermitate administrarea vaccinului antigripal.

3. **Călătoria cu avionul.** În general, călătoria cu avionul nu este recomandată pentru nou-născuții cu BPD din cauza riscului crescut de expunere la infecție și pentru că presiunea redusă din cabina de zbor determină un conținut mai mic de oxigen în aerul din cabină. Dacă PaO_2 unui nou-născut este ≤80 mmHg, oxigenul suplimentar va fi necesar în timpul zborului.

B. Vaccinările. Nou-născuții VLBW ar trebui să primească vaccinările pediatrice de rutină în conformitate cu același program de vaccinări ca și nou-născuții la termen, cu excepția vaccinului împotriva hepatitei B. Nou-născuții stabili din punct de vedere medical, cu creștere ponderală bună ar trebui să primească vaccinul antihepatitic B cât mai devreme posibil până la vârsta de 30 de zile, indiferent de vârsta de gestație sau de greutatea la naștere. În cazul în care nou-născutul este pregătit de externarea acasă înainte de vârsta de 30 de zile, acesta poate fi administrat în momentul externării la domiciliu. Deși studiile care evaluează răspunsul imun pe termen lung al vaccinurilor de rutină au arătat titruri de anticorpi mai scăzute la nou-născuții prematuri, majoritatea ating titruri cuprinse în intervalul terapeutic.

C. Creșterea. Nou-născuții VLBW au o incidență mare a tulburărilor de alimentație și de creștere din mai multe motive. Copiii cu BPD severă au un necesar caloric crescut pentru a dobândi un câștig ponderal corespunzător. Mulți dintre acești copii au, de asemenea, dezvoltare motorie orală anormală sau întârziată și au aversiune orală datorită lipsei de stimulare din timpul primelor zile de viață. Creșterea ar trebui să fie urmărită cu atenție pe curbele standard de creștere (Curbele internaționale de creștere ale Organizației Mondiale a Sănătății WHO 2006), utilizând vârsta copilului corectată pentru prematuritate în primii 2 ani de viață și apoi utilizând curbele standardizate ale Centrului pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC). Densitatea calorică suplimentară este necesară în mod obișnuit pentru îmbunătățirea creșterii. Formulele specializate pentru prematuri cu aport crescut de proteine, calciu și fosfat (fie adăugate la laptele uman sau utilizate singure) ar trebui să fie luate în considerare în primele 6-12 luni de viață pentru copiii care au o creștere la limita inferioară a normalului. În cazul copiilor ELBW se poate demonstra o creștere apropiată de percentila a cincea sau sub aceasta. Totuși, dacă creșterea lor este paralelă cu curba normală, aceasta demonstrează de obicei un model de creștere sănătos. Sugarii a căror curbă de creștere este staționară sau descendentă necesită o evaluare suplimentară pentru a stabili aportul caloric. Dacă eșecul creșterii persistă, ar trebui luat în considerare consultul cu un gastroenterolog sau endocrinolog pentru a exclude patologia gastro-intestinală, cum ar fi boala de reflux gastro-esofagian severă sau probleme endocrinologice, cum ar fi deficiența de hormon de creștere. De asemenea, se recomandă monitorizarea pentru creșterea excesivă în greutate cu ajustarea densității calorice dacă greutatea s-a

normalizat la cea de-a 50-a percentilă sau dacă se demonstrează o accelerare rapidă a creșterii pe o perioadă scurtă de timp. Există unele dovezi care arată o legătură între creșterea rapidă în greutate la nou-născuții cu greutate mică la naștere (LBW) și creșterea accentuată a țesutului adipos, precum și complicațiile ulterioare de obezitate în viața adultă și morbiditățile asociate.

Plasarea tubului de gastrostomă poate fi necesară la un mic subgrup de pacienți cu tulburări severe de alimentație. Problemele de hrănire pe termen lung sunt frecvente la această categorie de copii și de obicei necesită o hrănire specializată și o terapie motorie orală pentru a înlătura în cele din urmă alimentația prin tubul de gastrostomă.

1. **Anemia.** Nou-născuții VLBW sunt expuși riscului de anemie prin deficit de fier și ar trebui să primească fier suplimentar în primele 12 până la 15 luni de viață.
2. **Rahitismul.** Nou-născuții VLBW care au avut deficiențe nutriționale în aportul de calciu, fosfor sau vitamina D prezintă un risc crescut de rahitism. Copiii care prezintă cel mai mare risc sunt cei tratați cu nutriție parenterală și furosemid pe termen lung și cei cu o absorbție scăzută de vitamina D datorită malabsorbției lipidelor. Nou-născuții cu rahitism diagnosticat în NICU pot necesita continuarea suplimentării de calciu, fosfor și vitamina D în timpul primului an de viață. Vitamina D suplimentară (400 UI/zi) ar trebui, de asemenea, să fie asigurată tuturor copiilor externați acasă alimentați cu lapte de mamă sau celor care nu primesc 1 l de formulă pe zi, ceea ce nu este suficient pentru a asigura 400 UI/zi.

D. Problemele senzoriale care necesită o urmărire specială includ vederea și auzul.

1. **Urmărirea oftalmologică** (vezi Capitolul 67). Nou-născuții cu retinopatie severă de prematuritate (ROP, retinopathy of prematurity) prezintă un risc crescut de pierdere semnificativă a vederii sau orbire în cazul dezlipirii de retină. Riscul ROP severe este cel mai mare în populația de nou-născuți ELBW la care se înregistrează o incidență a orbirii de 2-9%. Nou-născuții care au necesitat tratament cu laserterapie sau bevacizumab (Avastin) necesită o supraveghere suplimentară atentă pentru a vă asigura că retina nou-născutului devine complet vascularizată fără complicații. În plus față de ROP, alte afecțiuni oftalmologice observate la copiii externați din NICU includ următoarele:
   a. Tulburările de refracție sunt mai frecvente la prematuri comparativ cu cei născuți la termen. Miopia este cea mai frecventă problemă și poate fi severă. Hipermetropia apare de asemenea mai frecvent la prematuri. Văzul este corectat cu ochelari de vedere.
   b. Ambliopia (vedere redusă determinată de lipsa de utilizare a unui ochi în timpul vârstei critice pentru dezvoltarea vizuală) este mult mai frecventă la prematuri, de regulă, asociată cu strabismul, anizometropia și tulburările de refracție bilaterale severe (ametropia bilaterală). Ambliopia poate deveni permanentă dacă nu este tratată înainte de vârsta de 6-10 ani.
   c. Strabismul sau alinierea greșită a axelor oculare este mult mai frecvent la prematuri, în special la cei cu istoric de ROP, hemoragie intracraniană sau leziuni ale substanței albe; cea mai comună formă este esotropia (strabismul convergent), cu toate că apare și exotropia (cunoscută și sub numele de strabism divergent) și hipertropia (nealinierea verticală a ochilor astfel încât un ochi este mai sus situat decât celălalt). Strabismul poate fi tratat cu patch-uri de ochi, picături cu atropină, lentile corectoare sau chirurgie în funcție de cauză.

d. Anizometropia, definită ca o diferență substanțială în tulburarea de refracție între cei doi ochi, apare mai frecvent la prematuri decât la cei născuți la termen. Deoarece ochii nu se pot acomoda (focaliza) separat, ochiul cu tulburarea de refracție mai mare poate dezvolta ambliopie. Tratamentul pentru anizometropie este corectarea vederii cu ochelari de vedere.

La pacienții care au avut ROP severă, inclusiv la cei tratați cu laserterapie, există un risc crescut de cataractă, glaucom cu dezlipire tardivă de retină, dezvoltare anormală a vederii în culori și deficite ale câmpului vizual. La nou-născuții care au primit tratament intravitrian cu bevacizumab (Avastin) este cunoscut faptul că tratamentul a întârziat maturarea vaselor retiniene. Rezultatele potențiale pe termen lung ale acestui tratament sunt încă necunoscute și sunt studiate în prezent.

Toți nou-născuții VLBW ar trebui să fie urmăriți de un oftalmolog cu experiență în problemele oftalmologice legate de prematuritate. Monitorizarea atentă până când vasele retiniene au ajuns la maturitate ar trebui să se realizeze în primele luni de viață. Evaluările ulterioare ar trebui să se efectueze la vârsta de 8-12 luni și apoi după recomandările oftalmologului, de obicei anual sau cel mai târziu din nou la vârsta de 3 ani.

2. **Urmărirea auzului.** Pierderea auzului are loc la aproximativ 2-11% din copiii VLBW. Prematuritatea crește riscul pierderii ambelor componente auditive: senzorială și de conducere. Toți nou-născuții VLBW ar trebui să fie examinați atât în perioada neonatală, cât și ulterior înainte de vârsta de 1 an (mai devreme dacă sunt semnalate îngrijorări ale părinților sau dacă sugarul are factori de risc suplimentari pentru pierderea auzului) (vezi Capitolul 68). Există, de asemenea, dovezi că nou-născuții VLBW prezintă un risc crescut de dissincronie auditivă (numită și neuropatie auditivă) și de tulburări ale procesării auditive centrale.

E. Probleme dentare. La nou-născuții VLBW s-a observat o incidență crescută a hipoplaziei și decolorării smalțului dentar. Intubația orală pe termen lung din perioada neonatală poate duce la deformarea palatului și a alveolelor dentare, afectând dezvoltarea dentară. Este recomandată inițierea administrării de fluor suplimentar de rutină la vârsta postmenstruală (PMA), de 6 luni ca și trimiterea la un dentist pediatru în primele 12 luni de viață.

III. EVALUĂRI ALE DEZVOLTĂRII NEUROLOGICE. Nou-născuții cu hemoragie intracraniană, în special hemoragie parenchimatoasă sau cu leziuni ale substanței albe periventriculare prezintă un risc crescut de întârziere neuromotorie și cognitivă. Copiii cu leziuni ale substanței albe prezintă, de asemenea, un risc crescut de tulburări motorii vizuale, la fel ca și de deficite de câmp vizual. Dintre nou-născuții ELBW cu complicații neonatale ca BPD, leziuni cerebrale (definite pe imagistica ecografică sub forma unor ecodensități intraparenchimatoase, leucomalacie periventriculară, chist porencefalic, hemoragie intraventriculară [IVH, intraventricular hemorrhage] „gradul 3", hemoragie intraparenchimatoasă „gradul 4") și ROP severă (valori la limită sau stadiul 4 sau 5 ROP la unul sau ambii ochi), 88% au avut rezultate neurosenzoriale slabe la vârsta de 18 luni asociate cu paralizie cerebrală, întârziere cognitivă, pierdere severă a auzului sau orbire bilaterală. Nou-născuții cu hemoragie cerebeloasă prezintă un risc crescut de dezvoltare motorie anormală, precum și tulburări de dezvoltare cognitivă, comportamentală, funcțională și socială. Deși mai puțin frecvente, leziunile substanței cenușii în curs de dezvoltare, precum

și cele ale ganglionilor bazali, talamusului și trunchiului cerebral sunt asociate cu o rată și mai mare de morbiditate severă în dezvoltarea neurologică.

A. Problemele neuromotorii. Incidența paraliziei cerebrale este de 7-12% la copiii VLBW și între 11% și 15% la cei ELBW. Cel mai frecvent tip de paralizie cerebrală este diplegia spastică. Acest lucru se corelează cu localizarea anatomică a tracturilor corticospinale în substanța albă periventriculară. Nou-născuții VLBW sunt, de asemenea, la risc pentru alte tipuri de anomalii ale dezvoltării motorii, incluzând tulburări de coordonare motorie și tulburări ulterioare ale planificării motorii.

1. Atât problemele motorii tranzitorii, cât și cele pe termen lung ale copilului, necesită evaluare și tratament realizate de către terapeuți fizici și ocupaționali. Aceste servicii sunt, de obicei, furnizate acasă prin intermediul programelor de intervenție locală precoce. Nou-născuții cu handicapuri senzoriale au nevoie de coordonarea activităților clinice prin programe de dezvoltare. Pentru copiii mai mari este importantă consultarea cu școlile și participarea lor la un program educațional.

2. Diagnosticul precoce și trimiterea la un neurolog și un chirurg ortoped vor realiza o îndrumare promptă către serviciile de intervenție timpurie adecvate, cum ar fi terapia fizică și ocupațională. Unii copii cu paralizie cerebrală sunt candidați pentru tratamentul cu orteze sau alte echipamente adaptate. Copiii cu hemipareză pot fi candidați pentru terapie de constrângere. Copiii cu spasticitate semnificativă sunt candidați pentru tratament cu injecții cu toxina botulinică-A (Botox). În cazul spasticității severe, tratamentul cu baclofen (oral sau printr-un cateter intratecal cu o pompă subcutanată) poate fi util. Copiii mai mari sunt candidați pentru procedurile chirurgicale. Hipoterapia (terapia prin călărie) și aquaterapia sunt, de asemenea, benefice pentru tinerii pacienți cu paralizie cerebrală.

B. Deteriorarea cognitivă. Riscul de invaliditate cognitivă la prematuri este asociat cu gradul de prematuritate, prezența leziunilor cerebrale la examenele neuroimagistice, educația parentală redusă și statutul socio-economic scăzut. Progresul este evaluat în mod normal prin utilizarea unei anumite forme de coeficienți de inteligență IQ sau a coeficientului de dezvoltare (DQ, development quotient) pe o scară stabilită, cum ar fi Scala Bayley de dezvoltare a nou-născutului sau Scala Mullen de învățare timpurie. Sunt disponibile instrumente suplimentare, dar proprietățile lor psihometrice ar putea să nu fie la fel de solide. Scalele cu proprietăți psihometrice excelente, cum ar fi Scala de inteligență Stanford-Binet de la începutul copilăriei (ediția a 5-a) pot fi utilizate numai empiric pentru primele 24 de luni de viață sau chiar mai departe.

1. Copiii VLBW au tendința de a avea scoruri oarecum mai mici la astfel de scale comparativ cu cei născuți la termen, dar mulți se încadrează încă în limitele normale. Procentajul de nou-născuți cu scoruri >2 deviații standard sub medie este situat între 5% și 20% pentru copiii VLBW și între 14% și 40% pentru cei ELBW. Majoritatea studiilor reflectă situația copiilor cu vârstă mai mică de 2 ani. În rândul copiilor mai mari, procentul celor care sunt afectați grav pare să fie același, dar procentul celor cu eșec școlar sau cu probleme școlare este de 50%, cu rate de 20% chiar și în rândul copiilor cu scoruri IQ medii. Când copiii au fost testați la vârste cuprinse între 8 și 11 ani, dificultățile de învățare legate în special de abilitățile vizuale motorii și spațiale, de rezultatele scrise și de funcționarea verbală au fost mai

frecvente la copiii ELBW (fără probleme neurologice diagnosticate) în comparație cu copiii născuți la termen cu un statut socio-demografic similar. Există și o creștere a dovezilor că elevii VLBW au dificultăți semnificative în ceea ce privește procesarea simultană în comparație cu copiii născuți la termen, având astfel un impact asupra integrării vizuale motorii și a raționamentului logic. Mai mult de 50% dintre nou-născuții ELBW necesită un anumit tip de asistență educațională specială comparativ cu <15% dintre copiii sănătoși născuți la termen. Studiile făcute asupra supraviețuitorilor adolescenți și adulți născuți prematur sunt limitate, dar reflectă și problemele actuale care includ rate mai scăzute ale rezultatelor școlare, venituri mai mici și nivel crescut de șomaj. Cu toate acestea, un raport al copiilor ELBW care evaluează stima de sine la vârsta adolescenței a arătat că aceasta nu diferă de cea a celor născuți la termen. De asemenea, studiile de evaluare ale adolescenților VLBW și adulților tineri privind percepția lor asupra calității vieții au arătat valori pozitive comparabile cu cele ale celor născuți la termen. Continuarea urmăririi longitudinale a acestor copii pentru a evalua măsurătorile privind calitatea vieții la începutul vieții adulte și în plus incidența tulburărilor de dezvoltare neurologică este esențială.

2. Trimiterea către **programele de intervenție precoce** în momentul externării din NICU permite identificarea timpurie a copiilor cu întârzieri în dezvoltare și trimiterea lor la specialiștii educaționali și logopezi pentru terapie când este necesar. Copiii cu întârzieri severe de limbaj, pot de asemenea, să beneficieze de integrarea în programe speciale de comunicare care folosesc tehnologia adaptativă pentru a îmbunătăți limbajul și comunicarea. Personalul sanitar de îngrijire va solicita în mod tradițional asistență semnificativă nu numai pentru a înțelege importanța intervențiilor specializate, dar și pentru a trece în revistă multitudinea de programe disponibile. Gestionarea metodelor de îngrijire, disponibilitatea specialiștilor din cadrul programelor, precum și calitatea și frecvența fiecărui serviciu direct care urmează să fie livrat poate varia semnificativ de la un program la altul. Este posibil ca părinții și personalul sanitar de îngrijire să nu fie conștienți de acești factori, iar acest lucru ar putea afecta, la rândul său, furnizarea de tratamente esențiale în perioada critică pentru importanța dezvoltării.

3. **Dificultățile de dezvoltare socială** și de comunicare reprezintă de asemenea, o preocupare tot mai frecventă în rândul populației de nou-născuți prematuri. Mai multe studii recente au remarcat prematuritatea ca factor de risc pentru autism și au arătat că în studiile prospective ale copiilor prematuri, la vârsta de copil mic, aceștia sunt mult mai susceptibili de a avea un screening pozitiv pentru autism. Au fost dezvoltate tehnici neuroimagistice, instrumente de diagnosticare și markeri biologici orientați către evaluarea corectă a acestor consecințe potențial grave la cea mai precoce vârstă posibilă. Instrumente psihometrice, cum ar fi Planul de observare al diagnosticului de autism (ADOS, Autism Diagnostic Observation Schedule) și semnele electroencefalografice timpurii asigură o mai bună sensibilitate și specificitate decât cele disponibile anterior. Aceste studii sunt în desfășurare, iar rata reală pozitivă pentru autism va fi mai bine înțeleasă o dată cu cercetările ulterioare.

   Pe perioada vârstei școlare, acești copii și părinții lor raportează mai multe dificultăți sociale între colegi, riscul fiind asociat direct cu dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

4. O altă populație care trebuie luată în considerare este copilul prematur târziu (34-37 săptămâni de gestație). Deși rezultatele sunt în general bune, studiile recente pe acești copii atunci când ajung la vârsta școlară dezvăluie că ei se comportă inferior privind evaluările la pregătirea școlară globală, lectură, matematică și scorurile limbajului expresiv sunt inferioare comparativ cu copiii născuți la termen.

C. Sănătatea emoțională și comportamentală

1. **Somnul.** Nou-născuții prematuri au o rată mai mare a problemelor de somn comparativ cu cei născuți la termen. Cauza este frecvent multifactorială cu componente medicale și comportamentale. Prematurii mai mici pot avea cel mai ușor somn datorită imaturității creierului lor și expunerii lor potențiale în NICU la un mediu cu lumină și zgomot care este favorabil pentru o rutină adecvată a ciclului somn-veghe. Răbdarea și previzibilitatea sunt importante și trebuie amintite atunci când se îngrijesc prematuri. Este important să le reamintim părinților că nou-născutul lor trebuie să doarmă în poziție de clinostatism cu fața în sus, într-un pătuț sau landou conform Ghidurilor AAP pentru Siguranța Somnului la Copii și Reducerea Riscului de Sindrom de Moarte Subită a Sugarului (SIDS). Nu se recomandă dormitul împreună cu părinții și nu ar trebui să se acorde copiilor permisiunea de a dormi în leagăne sau în scaunele auto. În mod expres, eforturile de remediere a ciclului somnului bazat pe comportament nu sunt recomandate până când copilul va împlini vârsta de cel puțin 1 an. Părinții pot beneficia de cărți cu privire la pregătirea somnului sau în cazuri mai severe de trimitere la un specialist al somnului.

2. **Comportamentul.** Copiii VLBW prezintă un risc crescut de probleme de comportament legate de hiperactivitate și/sau deficit de atenție. Rezultatele unor cercetări recente indică faptul că leziunile parenchimatoase/mărirea ventriculilor în timpul perioadei neonatale prezic dificultăți de atenție fără hiperactivitate la acești copii, o constatare importantă pentru intervențiile privind dezvoltarea acestora. Factorii de risc pentru tulburările comportamentale includ, de asemenea, stresul în cadrul familiei, depresia maternă, dificultățile financiare și fumatul. Tulburările de comportament pot contribui la dificultăți școlare. În raport atât cu problemele școlare, cât și cu alte probleme de sănătate, copiii VLBW sunt considerați ca fiind mai puțin competenți din punct de vedere social decât copiii cu greutate normală la naștere (BW, birth weight). Detectarea problemelor comportamentale se realizează cel mai frecvent folosind scale dezvoltate pentru a obține îngrijorările părinților și ale profesorilor. Cei mai mici copii pentru care sunt disponibile astfel de scale standardizate sunt cei în vârstă de 2 ani. Părinții și educatorii ar putea să facă eforturi pentru a identifica sursa acestor probleme comportamentale și se vor întreba dacă factorii de dezvoltare normală sau prematuritatea însăși poate fi responsabilă pentru comportamentul maladaptativ. Managementul depinde de natura problemei și de gradul de perturbare funcțională. Unele probleme pot fi gestionate cu programe educaționale speciale; altele pot implica trimiterea către servicii de psihoterapie bazate pe un comportament adecvat. Screening-ul mamelor din NICU pentru depresia postpartum sau tulburarea de stres posttraumatic este de asemenea recomandat; incidența simptomelor depresive la mamele care au născut un copil prematur este mai mare și, atunci când este identificată, oferă oportunitatea de intervenție care va îmbunătăți atât sănătatea mamei, cât și a copilului. Multe spitale de pediatrie au specia-

liști în medicina comportamentală care se concentrează nu numai pe nevoile individuale ale copilului, ci și pe impactul pe care un nou-născut prematur îl poate avea asupra fiecărui membru al familiei.

3. **Sănătatea mintală.** Copiii VLBW tind să experimenteze probleme de internalizare, cum ar fi depresia și anxietatea în comparație cu nou-născuții la termen.

IV. PROGRAMELE DE URMĂRIRE A DEZVOLTĂRII sprijină optimizarea evaluărilor de sănătate pentru cei externați din NICU și asigură un feedback informațional pentru îmbunătățirea îngrijirii medicale. Activitățile de evaluare pot include următoarele:

A. **Managementul sechelelor asociate cu prematuritatea.** Cu cât nou-născutul care supraviețuiește este mai mic, cu atât crește riscul de sechele cronice.

B. **Evaluarea consultativă și trimiterea.** Indiferent de morbiditatea specifică la momentul externării, copiii externați din NICU necesită supraveghere pentru apariția unor varietăți de probleme care ar putea necesita trimitere și coordonare a mai multor servicii preventive și de reabilitare.

C. **Rezultatele monitorizării.** Informațiile privind problemele de sănătate și utilizarea serviciilor de către cei externați din NICU reprezintă o parte integrantă atât a evaluării efectului acestor servicii, cât și a consilierii părinților cu privire la viitorul individual al copilului.

D. **Structura programului**

1. Populația care necesită îngrijiri de urmărire diferă în fiecare NICU și în funcție de disponibilitatea și calitatea resurselor comunitare. Majoritatea programelor utilizează drept criterii o combinație între greutatea la naștere și complicațiile specifice. Criteriile trebuie să fie explicite și bine înțelese de către toți membrii echipei din NICU, cu mecanisme dezvoltate pentru a identifica și a trimite copiii la evaluare în mod corespunzător.

2. Vizitele depind de nevoile copilului și de resursele comunității. Unele programe recomandă o primă vizită la câteva săptămâni după externare pentru a evalua tranziția la domiciliu. Dacă nu sunt dictate de probleme acute, viitoarele vizite sunt programate pentru a evalua progresul în activitățile cheie. În lipsa unor nevoi acute de îngrijire, noi evaluăm pacienții în mod obișnuit la intervale de 6 luni.

3. Deoarece accentul în activitatea de urmărire este pus pe îmbunătățirea funcției individuale și familiale, personalul trebuie să aibă o largă experiență, incluzând: (i) competență clinică în gestionarea sechelelor de prematuritate; (ii) capacitatea de a efectua evaluări diagnostice neurologice și cognitive; (iii) familiarizarea cu problemele pediatrice generale care se manifestă la prematuri; (iv) abilitatea de a gestiona copiii cu probleme medicale, motorii și cognitive complexe; și (v) cunoașterea disponibilității și a procesului de trimitere către programele comunitare. Familiile vor necesita grade diferite de consiliere și îndrumare.

4. Metodele de evaluare a progresului individual depind de necesitatea evaluării directe de către personalul medical, calitatea asistenței medicale primare și a serviciilor de intervenție timpurie. O varietate de abordări indirecte ale evaluării progresului dezvoltării, inclusiv studiile parentale, asigură informații care identifică copiii cu întârzieri sau alte probleme de dezvoltare și justifică evaluarea și/sau intervenția ulterioară. Această strategie de evaluare inițială poate fi utilă atunci când este dificil pentru familii să călătorească înapoi la centrele medicale sau pentru a reduce costurile programului. Membrii echipelor recomandă și consultanții, care includ pediatru (specialist în dezvoltare sau neonatolog), specialiștii neonatologi sau rezidenții în pediatrie (în formare), neurologul pediatru, pneumologul, fizioterapeutul, psihologul, terapeutul ocupațional, dieteticianul, logopedul și asistentul social.

5. Funcția și suportul familial/parental. Prematuritatea unui copil este adesea o experiență extrem de stresantă pentru părinți. Furnizarea de asistență în îngrijirea specializată, în consilierea de susținere și în resursele pentru familiile care îngrijesc copilul VLBW este esențială și include atenție la problemele emoționale și de anxietate apărute post partum ca urmare a experienței potențial traumatice de a avea un copil bolnav critic. Furnizarea de îndrumări, de comportament specializat și de consiliere suportivă, pe lângă facilitarea trimiterilor către personalul sanitar comunitar pentru îngrijire suplimentară, ar trebui să fie asigurată de către echipă. Atenția îndreptată către nevoile de bază ale familiilor, inclusiv problemele legate de asigurări de sănătate, amânări, susținerea pentru serviciile din comunitate, resursele financiare și stresul marital sunt de asemenea importante.

Bibliografie

Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(6):728–737. doi:10.1001/jama.288.6.728.

Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, et al. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE study. *Pediatrics* 2009;123(6):1485–1492.

Glass H, Costarino AT, Stayer SA, et al. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015;120(6):1337–1351.

Greenough A. Long-term respiratory consequences of premature birth at less than 32 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2013;89:S25–S27.

Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813–820.

Pike KC, Lucas JS. Respiratory consequences of late preterm birth. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(3):182–188.

Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, et al. Neurodevelopmental outcomes of triplets or higher-order extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2011;127: e654–e660.

Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007;119(1):37–45.

Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F134–F140.

Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685–694.

17 Transportul nou-născutului

Monica E. Kleinman

PUNCTE CHEIE

- Ori de câte ori este posibil, transportul mamei și al fătului înainte de naștere se preferă în detrimentul transportului postnatal.
- Nou-născuții transportați pe calea aerului sunt supuși unui stres fiziologic specific asociat altitudinii.
- Riscul transportului interspitalicesc poate fi redus prin utilizarea unor echipe de transport pentru nou-născuți special instruite și dotate.

I. INTRODUCERE. Regionalizarea serviciilor perinatale este utilă pentru ca nou-născuții care au nevoie de terapie intensivă și tratament de specialitate să fie transportați interspitalicesc. Majoritatea experților sunt de acord că ori de câte ori este posibil, se preferă ca mama să fie transferată rapid și în siguranță, într-un centru cu resursele necesare înainte de nașterea unui copil cu risc ridicat. Din păcate, unii nou-născuți care necesită o îngrijire neonatală de specialitate nu sunt identificați înainte de naștere, iar alții sunt născuți prea devreme pentru a permite transferul mamei înainte ca aceasta să nască. Este important să existe un sistem de trimitere la timp, de comunicare clară a informațiilor și recomandărilor cât și accesul la personal special instruit care poate realiza reanimarea și stabilizarea nou-născutului înainte și în timpul transportului.

II. INDICAȚII

A. Transportul interspitalicesc ar trebui luat în considerare dacă resursele medicale sau personalul necesar pentru îngrijirea neonatală specializată nu sunt disponibile la spitalul unde are loc nașterea. Deoarece nașterea unui copil cu risc ridicat nu poate fi întotdeauna anticipată, toate spitalele care furnizează servicii de maternitate ar trebui să se asigure că personalul care îngrijește nou-născuții la naștere sau în perioada neonatală imediată este competent în ceea ce privește resuscitarea și stabilizarea neonatală de bază.

B. Transferul într-un centru neonatal terțiar regional ar trebui urgentat imediat după stabilizarea inițială. Personalul medical din centrul de referință ar trebui să contacteze serviciul de transport al unității de terapie intensivă neonatală (NICU) afiliate pentru a organiza transferul și pentru a discuta un plan de management care să optimizeze starea pacientului înainte de sosirea echipei de transport.

C. Criteriile pentru transferul neonatal depind de capacitatea spitalului de referință, așa cum este ea definită prin declarația politică a Academiei Americane de

Tabelul 17.1. Nivelurile de îngrijire neonatală

Nivelul de îngrijire	Servicii
Nivelul 1 (include maternitățile cu nou- născuți sănătoși)	Reanimare neonatală la naștere Îngrijirea postnatală a nou-născuților la termen, stabili Îngrijirea postnatală a nou-născuților prematuri târzii care sunt fiziologic stabili Stabilizarea nou-născutului prematur sau bolnav critic înainte de transferul către un nivel superior de îngrijire
Nivelul 2 (maternități cu îngrijire specială)	Dotări superioare nivelului 1: Îngrijirea nou-născuților <32 săptămâni sau >1.500 g cu imaturitate fiziologică sau condiții tranzitorii legate de prematuritate Îngrijirea continuă a nou-născuților care se recuperează după condiții critice Furnizarea, pentru o perioadă de timp limitată, a ventilației mecanice sau presiunii pozitive continue a căilor aeriene Stabilizarea înainte de transfer pentru orice nou-născut care are nevoie de transfer către un nivel superior de îngrijire
Nivelul 3 (unități de terapie intensivă neonatală)	Dotări superioare nivelului 2: Asigurarea suportului funcțiilor vitale și a îngrijirii neonatale intensive complete Consultarea experților în supraspecialități medicale și chirurgicale Ventilație mecanică (toate formele) Posibilități de diagnostic imagistic
Nivelul 4 (unități regionale de terapie intensivă neonatală)	Condiții superioare nivelului 3: Capacități chirurgicale specializate pentru refacerea unor boli congenitale sau dobândite Servicii de transport în situații critice de îngrijire și de instruire pentru aceste situații

Sursa: American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2012;130:587–597, reprinted with permission.

Pediatrie (AAP) privind nivelurile de îngrijire neonatală și cum este determinată de reglementările în domeniul sănătății locale și la nivel de stat. AAP definește nivelurile de îngrijire neonatală așa cum se arată în Tabelul 17.1.

Toate spitalele cu servicii de îngrijire neonatală de nivel 1 sau 2 ar trebui să aibă acorduri cu centrele perinatale regionale care să îndeplinească criteriile pentru consultațiile perinatale și transferul neonatal. Cazurile ce necesită transfer la un centru care oferă îngrijire intensivă neonatală includ următoarele:

1. Prematuritate (vârstă de gestație <32 săptămâni) și/sau greutate la naștere <1.500 g
2. Dificultăți respiratorii care necesită o presiune pozitivă continuă a căilor aeriene (CPAP, continuous positive airway pressure) sau concentrații ridicate de oxigen (FiO_2 >0,6).
3. Insuficiența respiratorie hipoxică ce necesită ventilație mecanică invazivă
4. Hipertensiunea pulmonară persistentă
5. Afecțiuni cardiace congenitale sau aritmii cardiace
6. Anomalii congenitale și/sau boli de metabolism înnăscute
7. Encefalopatia hipoxic-ischemică
8. Convulsii
9. Alte condiții care pot constitui indicații pentru consult neonatologic și/sau transfer
   a. Hiperbilirubinemie severă care poate necesita exsanguinotransfuzie
   b. Copil din mamă diabetică cu hipoglicemie sau alte complicații
   c. Restricție severă de creștere intrauterină
   d. Greutatea la naștere cuprinsă între 1.500 și 2.000 g și vârsta gestațională cuprinsă între 32 și 36 săptămâni
   e. Proceduri sau terapii indisponibile la spitalul de referință (ecografie, chirurgie, membrană de oxigenare extracorporeală [ECMO] etc.)

III. ORGANIZAREA SERVICIILOR DE TRANSPORT

A. Echipa regională de transport NICU ar trebui să aibă un **director medical** desemnat. Echipa de transport ar trebui să respecte instrucțiunile de practică detaliate prin protocoale și proceduri scrise într-un mod ușor accesibil, care ar trebui revizuite periodic. Un medic, care poate fi neonatolog specialist sau în pregătire, ar trebui să supravegheze fiecare transport individual al pacientului. Medicul ar trebui să fie disponibil imediat, prin contact telefonic pentru a asista la managementul copilului pe durata transportului.

B. Echipele de transport. Echipele de transport calificate ar trebui să fie alcătuite din persoane cu experiență în îngrijirea critică pediatrică/neonatală și cu pregătire în domeniul supravegherii nou-născuților și copiilor în timpul transportului și care participă la transportul unor astfel de pacienți cu o frecvență suficient de mare pentru a-și menține competențele. De obicei, astfel de echipe sunt alcătuite din cel puțin două sau trei persoane calificate și pot include unul sau mai multe dintre următoarele: asistente medicale de neonatologie, asistente medicale de terapie intensivă, terapeuți respiratori, paramedici și medici. Medicii rezidenți pediatri și în alte supraspecialități pot participa la transporturi pentru acele servicii care includ în membrii echipei și alți medici. Competențele echipei de transport ar trebui evaluate periodic iar instruirea procedurală și situațională ar trebui să facă parte din educația continuă de rutină.

C. Tipurile de echipe de transport

1. Echipele de transport formate în spitale sunt alcătuite din personal (asistente medicale, terapeuți respiratori, asistente medicale de neonatologie etc.) care sunt implicate constant în îngrijirea pacientului în NICU și acționează atunci când primesc o cerere de transport. Dacă în NICU sunt transportați puțini nou-născuți, acest tip de personal ar putea fi cel mai rentabil; totuși, fiecare membru al echipei are puține posibilități de a câștiga experiență sau de a-și menține abilitățile specifice transportului.
2. Echipele de transport dedicate sunt angajate separat de personalul NICU în special în scopul transportului pacienților la spital și de la acesta. Personalul nu are sarcini legate de un anumit pacient, deși poate ajuta echipa NICU atunci când nu se află în transport. Un volum mare de transporturi este necesar pentru a justifica o echipă de transport dedicată, care trebuie să cuprindă personal suficient pentru acoperirea programului zilnic. Această organizare permite personalului dedicat să-și păstreze abilitățile speciale pentru transport și facilitează mobilizarea rapidă către cererile de transport.

D. Vehiculele de transport includ ambulanțe, elicoptere, avioane. Tipul vehiculului folosit va depinde de necesitățile individuale ale fiecărui program, în special de distanța de transport anticipată, starea pacienților și terenul geografic care trebuie parcurs de vehicul. Unele spitale dețin, întreține și asigură propriile vehicule, în timp ce altele angajează furnizori comerciali pentru vehiculele care pot găzdui un incubator de transport și echipament adecvat. Deși tipul de vehicul ales pentru transport va varia în funcție de necesitățile individuale ale programului, vehiculele alese trebuie să fie echipate pentru a se conforma standardelor de siguranță și eficientă ale transportului. Vehiculele ar trebui să respecte toate reglementările locale, statale și federale pentru transportul aerian și/sau pentru ambulanțele la sol. Vehiculele ar trebui să fie suficient de spațioase pentru a permite echipei de transport evaluarea adecvată și tratarea pacienților după cum este necesar în drumul către spitalul de transfer și ar trebui să fie dotate cu o sursă de alimentare electrică adecvată, gaze medicale (cu capacitate de rezervă, în caz de defecțiune) și sisteme de comunicare. Toate echipamentele și brancardele trebuie să fie bine securizate iar personalul echipei de transport ar trebui să utilizeze sistemele de siguranță adecvate pentru pasageri.

Fiecare mod de transport – la sol, cu elicopterul sau avionul are avantajele și dezavantajele sale. **Transportul la sol** este cel mai frecvent utilizat în cadrul programelor de transport neonatal. Avantajele sale includ un spațiu de lucru mai mare decât în ambulanțele aeriene, capacitatea de a găzdui mai mulți membri ai echipei și mai mulți pasageri și opțiunea de a opri vehiculul pentru a evalua pacientul sau a efectua proceduri. **Elicopterul** are avantajul unei transport rapid în cadrul serviciilor interspitalicești pentru pacienții aflați la o distanță de ~150-250 de kilometri sau mai puțin; pe de altă parte, funcționarea unui elicopter este costisitoare, are limitări în ceea ce privește vremea și greutatea pe care o poate transporta și are în mod inerent mai multe considerente de siguranță. **Avionul** este recomandat pentru transportul pacienților pe distanțe mai mari (în orice situație peste ~250 de kilometri), necesită costuri mari pentru a funcționa, un aeroport pentru a ateriza și o ambulanță la fiecare capăt al zborului pentru a transporta pacientul între aeroport și spital. Avioanele au mai puține restricții meteorologice decât elicopterele.

E. Echipamentul. Echipa trebuie să poarte cu ea toate echipamentele, medicamentele și alte consumabile care ar putea fi necesare pentru a stabiliza un copil până la spitalul de transfer. Echipele ar trebui să folosească liste de verificare înainte de plecare pentru a se asigura că echipamentele vitale și consumabilele nu sunt uitate. Truse special concepute pentru transportul neonatal sunt disponibile în

Tabelul 17.2. Echipamentul echipelor de transport neonatal
Incubator de transport echipat cu ventilator special pentru nou-născuți și alimentare cu gaz (rezervoare de oxigen și aer comprimat), mixer și debitmetru
Monitoare pentru frecvența cardiacă, presiuni sanguine invazive și neinvazive, saturație în oxigen și temperatură, cu electrozi/sonde/transductori/manșete asociate
Defibrilator cu setări de energie și padele/plăcuțe adecvate pentru nou-născuți
Dispozitiv de aspirație și catetere de aspirație
Sonde de alimentație, sonde de rezervă (ex. Replogle)
Tuburi de oxigen, măști, canule nazale, dispozitive CPAP
Rezervor de oxid nitric și echipament de livrare
Pompe de perfuzie
Saltea cu gel
Glucometru sau alt dispozitive de testare și monitorizare
Echipament pentru căile respiratorii
Balon cu valvă de control al fluxului, manometru și tubulatură pentru oxigen
Măști faciale (pentru copii prematuri și la termen)
Sonde orofaringiene
Laringoscoape cu lame nr. 00, 0 și 1, cu baterii/becuri suplimentare (dacă este nevoie)
Sonde endotraheale cu dimensiuni de 2,5-4,0 mm
Pensă Magill
Sonde pentru mască laringiană
Detectoarele de CO_2 sau capnografia sub formă de curbă
Trusa de instrumente pentru tuburi toracice și cateterismul vaselor ombilicale
Tuburi toracice și conectori, valve Heimlich, sistem de aspirație închis/de drenaj sub apă
Instrumente pentru acces vascular, inclusiv pentru abord intraosos
Materiale pentru administrarea medicamentelor, inclusiv ace și seringi
Stetoscop
Mănuși, măști, halate de unică folosință, protecție oculară
Sursa de energie electrică, căldură și lumină
(continuare)

Table 17.2. *(Continuare)*
Adaptoare de conectare atât la sursa electrică a spitalului, cât și la cea a vehiculului de transport
Clipboard cu formulare privind datele de transport, formulare de consimțământ, note privind evoluția pacientului și broșură pentru părinți
Ghid pentru dozarea medicamentelor și pentru prepararea perfuziei
CPAP, presiune continuă pozitivă a căilor aeriene; CO_2, dioxid de carbon.

comerț. Aceste truse sau alte recipiente ar trebui să fie stocate de membrii echipei de transport, astfel încât să se asigure că vor ști cu promptitudine unde să găsească elementele necesare. Greutatea pachetelor stocate ar trebui documentată în cazul transportului aerian (Tabelele 17.2-17.4).

F. **Aspecte juridice.** Procesul de transport neonatal poate ridica probleme juridice, care variază de la un stat la altul. Echipele de transport ar trebui să revizuiască periodic toate procedurile de rutină și formularele de documentare împreună cu consilierul juridic al spitalului pentru a asigura conformitatea cu legile în schimbare care vizează transportul nou-născuților și membrilor familiei care îi însoțesc (dacă sunt prezenți). Echipa ar trebui să aibă posibilitatea de a contacta telefonic consilierul juridic adecvat spitalului respectiv, după caz.

G. Activitățile de **asigurare a calității și de îmbunătățire a performanțelor** ar trebui să fie efectuate în mod obișnuit, utilizând indicatori de referință stabiliți ori de câte ori este posibil.

H. **Asigurarea de malpraxis** este necesară pentru toți membrii echipei. Spitalul terțiar ar trebui să decidă dacă transportul este considerat un loc de activitate în afara spitalul sau o extindere a acestuia, deoarece acest lucru poate afecta acoperirea necesară pentru asigurare.

I. **Reglementările privind ambulanța** variază de la stat la stat și pot intra în conflict cu obiectivele echipei de transport. De exemplu, unele state solicită ca o ambulanță să opreasca la locul unui accident neasistat pentru a acorda ajutor până când sosește o a doua ambulanță.

IV. RESPONSABILITĂȚILE SPITALULUI DE REFERINȚĂ

A. **Identifică facilitatea de îngrijire terțiară adecvată pentru transfer.** Dacă se cunoaște înainte de naștere că nou-născutul va avea nevoie de transfer într-o unitate de îngrijire terțiară (ex. un copil cu boală cardiacă congenitală cianogenă), atât părinții, cât și cea mai apropiată unitate de îngrijire terțiară se pot pregăti pentru transfer. Înștiințând prompt spitalul primitor, se va permite mobilizarea echipei de transport în timp util și verificarea disponibilității serviciilor necesare. Orice risc pentru boli transmisibile ridicat de către pacient trebuie comunicat centrului terțiar la momentul cererii de transfer.

B. **Documentația.** Personalul de la spitalul de trimitere ar trebui să completeze formularele administrative necesare pentru transfer, care includ consimțământul părinților.

Tabelul 17.3. Medicația utilizată în timpul transportului neonatal
Adenozină
Albumină 5%
Ampicilină
Atropină
Clorură de calciu
Gluconat de calciu
Dexametazonă
Glucoză 10% în apă ($D_{10}W$)
Glucoză 5% în apă (D_5W)
Dobutamină
Dopamină
Adrenalină (1:10.000; 0,1 mg/ml)
Eritromicină unguent oftalmic
Fentanyl
Fosphenytoin
Furosemid
Gentamicină
Heparină
Lidocaină
Lorazepam
Midazolam
Morfină
Naloxonă
Ser fiziologic (0,9% NaCl)
Fenobarbital
Clorură de potasiu
Prostaglandină E_1 (necesită refrigerare)
Rocuronium
(continuare)

Tabelul 17.3. *(Continuare)*
Bicarbonat de sodiu 4,2% (0,5 mEq/ml)
Apă sterilă pentru injecții
Surfactant (produsele tensioactive bovine necesită refrigerare)
Vecuronium
Vitamina K_1

Un rezumat al cazului ar trebui furnizat personalului ce va asigura îngrijirea copilului la spitalul de transfer. Documentația echipei de transport începe odată cu sosirea la pacient și ar trebui notat tot tratamentul administrat pacientului atât de către personalul medical de la spitalul de trimitere, cât și de echipa de transport.

V. RESPONSABILITĂȚILE ECHIPEI DE TRANSPORT

A. La primirea cererii inițiale de transfer, medicul coordonator ar trebui să obțină un rezumat suficient de detaliat de la medicul care solicită transferul pentru a decide componența echipei și a echipamentului necesar, consultându-se pentru aceasta cu membrii echipei de transport.

B. Medicul coordonator ar trebui să discute cu membrii echipei de transport înainte de plecarea acestora, despre starea pacientului, problemele ce pot fi anticipate și terapiile potențiale. Aceast lucru oferă membrilor echipei oportunitatea de a pune întrebări și de a determina necesitatea unor echipamente sau medicamente suplimentare.

Tabelul 17.4. Presiunea atmosferică și presiunea parțială a oxigenului la creșterea altitudinii

	Nivelul mării	2.000	4.000	6.000	8.000	10.000
Presiunea atmosferică (torr)	760	706	656	609	565	523
Presiunea parțială a FiO_2 0,21 (torr)	160	148	138	128	119	110

$$F_iO_2 \text{ necesar} = \frac{F_iO_2 \times BP_1}{BP_2}$$

F_iO_2, fracția de oxigen inspirat pe care pacientul o primește în prezent; BP_1, presiunea atmosferică înainte de zbor; BP_2, presiunea atmosferică la altitudine.

C. La sosirea în NICU de referință, membrii echipei de transport ar trebui să se prezinte ei înșiși în mod clar și politicos personalului spitalului de referință și membrilor familiei. Aceștia ar trebui să poarte un ecuson de identificare. Medicii de referință și/sau medicii primari ar trebui să fie identificați și numele lor să fie documentat.

D. Transferul informațiilor despre pacient ar trebui să fie clar. Utilizarea listelor de verificare pentru comunicare scade probabilitatea ca lucrurile importante să fie trecute cu vederea în timpul transferului.

E. Echipa ar trebui să lucreze colegial cu personalul spitalului de referință și să fie obiectivă în evaluarea și stabilirea sarcinilor. Transferul de îngrijire de la personalul din spitalul de trimitere către echipa de transport este un proces treptat care necesită comunicare clară despre roluri și responsabilități. Orice diferențe de opinie privind îngrijirea copilului ar trebui discutate cu medicul coordonator.

F. Părinții ar trebui să aibă posibilitatea să-și vadă copilul înainte ca echipa să părăsească spitalul de trimitere. În timpul întâlnirii cu familia, echipa ar trebui să obțină consimțământul pentru transfer și pentru alte proceduri ce pot fi anticipate (inclusiv transfuzia de sânge, dacă este indicată), precum și revizuirea politicii echipei privind călătoria părinților cu nou-născutul pe perioada transportului.

G. După finalizarea transportului, echipa ar trebui să sune personalul spitalului de trimitere pentru a-i informa în legătură cu evoluția stării pacientului și modul cum acesta a tolerat transportul către unitatea terțiară.

H. Echipele de transport ar trebui să ia în considerare un program activ de educație și informare pentru personalul spitalului de referință, care ar putea include conferințe, prezentări la locul de muncă și recenzii de caz.

VI. MANAGEMENTUL MEDICAL ÎNAINTE DE TRANSPORT

A. Medicul coordonator ar trebui să sprijine managementul medical și stabilizarea nou-născutului în timp ce echipa de transport se mobilizează și este *pe drum*. Stabilirea diagnosticului și tratamentul pretransport depinde de starea de urgență a pacientului, precum și de resursele disponibile la spitalul de referință. În general, intervențiile pretransport ar trebui să se concentreze asupra stabilizării respiratorii, cardiace, neurologice și metabolice.

B. Managementul pretransport ar trebui să acorde atenție următoarelor aspecte:

1. Să stabilească și să mențină un mediu termic neutru sau să permită răcirea pasivă dacă nou-născutul îndeplinește criteriile pentru hipotermie terapeutică.
2. Să asigure permeabilitatea și siguranța căilor respiratorii, să susțină oxigenarea și ventilația.
3. Să sprijine hemodinamica și perfuzia cu fluide și/sau substanțe vasoactive.
4. Să asigure o concentrație adecvată a glucozei din sânge.
5. Să obțină acces vascular (cateter venos periferic, cateter venos ombilical, cateter arterial ombilical) după cum este necesar.
6. Să obțină culturi adecvate și să administreze primele doze de antibiotice, dacă este indicat.
7. Să obțină copii ale graficelor obstetricale și neonatale pentru echipa de transport, inclusiv copii ale examenelor radiologice.

8. Să pregătească părinții pentru transportul nou-născutului și, dacă este posibil, să le acorde timp să-și viziteze copilul.

VII. MANAGEMENTUL MEDICAL ÎN TIMPUL TRANSPORTULUI DE ÎNTOARCERE

A. **Mediul mobil.** Perioada de timp după părăsirea spitalului de referință și sosirea la spitalul de primire este cea mai vulnerabilă pentru pacient din cauza provocărilor legate de monitorizare, evaluare și intervenții în mediul mobil. Majoritatea monitoarelor moderne sunt construite pentru a rezista interferențelor dintre vibrațiile rutiere și semnalele electrice de 60 de cicli. Observarea directă a pacientului poate fi o provocare datorită utilizării incubatorului, mișcării vehiculului și manevrării limitate de către membrii echipei de transport, astfel încât este esențial ca dispozitivele de monitorizare să funcționeze și să fie vizibile cu ușurință.

B. **Evenimente adverse.** Scoaterea cateterelor și a sondelor poate avea loc în timpul mișcării ambulanței sau pacientului. Fixarea corectă a sondelor și a cateterelor înainte de transport este cea mai eficientă strategie de prevenție, iar membrii echipei ar trebui să coordoneze cu atenție transferurile în și din incubator, astfel încât cineva să fie responsabil de susținerea sondei endotraheale. Atât călătoria rutieră, cât și cea aeriană implică factori de stres fiziologici care diferă față de cei prezenți în spital, iar utilizarea judicioasă a sedării poate fi indicată pentru menținerea confortului și siguranței pacientului și în special, pentru evitarea detubării din neatenție. În caz de deteriorare clinică neașteptată, auscultația poate fi nesigură din cauza zgomotului de fond, iar capnografia este mai fiabilă pentru evaluarea poziției sondei endotraheale. Dacă pacientul continuă să se deterioreze, este indicat ca în timpul transportului rutier să se ceară șoferului să oprească ambulanța, astfel încât echipa să poată evalua cu exactitate sunetele respirației și să efectueze intervențiile necesare. Sirenele ambulanței și luminile intermitente ar trebui utilizate numai în cazuri rare, deoarece acestea cresc riscul producerii de accidente și nu s-a demonstrat că economisesc timp considerabil sau reduc mortalitatea.

C. **Comunicarea.** Echipa de transport ar trebui să informeze medicul coordonator despre orice modificare semnificativă a stării pacientului în timpul transportului. În cazuri rare, poate fi necesară întoarcerea la spitalul de trimitere sau transferul la un spital mai apropiat dacă pacientul nu răspunde la intervenții. Telefoanele mobile sunt cel mai frecvent utilizate pentru a comunica în timpul transportului, dar ar trebui să existe un sistem de rezervă (radio) în cazul în care nu este disponibil serviciul de telefonie mobilă datorită terenului sau distanței. Dacă este indicat, medicul coordonator ar trebui să anunțe serviciile de supraspecialitate cum ar fi cardiologia sau chirurgia, ce ar putea fi implicate de urgență în îngrijirea pacientului la sosire.

VIII. SOSIREA LA UNITATEA DE TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ

A. Echipa ar trebui să ofere personalului din NICU un rezumat succint și complet al stării clinice a copilului și copii ale analizelor medicale și ale examenelor radiologice efectuate la spitalului de trimitere. Utilizarea unei fișe de transfer standardizate va garanta că informațiile relevante nu sunt omise din greșeală.

B. Un membru al echipei ar trebui să-i sune pe părinți pentru a le aduce la cunoștință faptul că nou-născutul lor a ajuns în siguranță.

C. Ar trebui să se completeze documentația relevantă privind transportul și să se adauge o copie la fișa medicală a pacientului, inclusiv informații de contact ale părinților.

D. Toate medicamentele de transport ar trebui imediat reîncărcate și toate echipamentele verificate și pregătite pentru transportul ulterior.

E. Dacă în timpul transportului a avut loc un incident nedorit, ar trebui să se completeze documentația corespunzătoare și directorul medical al echipei de transport ar trebui să fie înștiințat pentru a permite investigarea și raportarea corespunzătoare.

IX. CONDIȚII SPECIALE ȘI MANAGEMENT

A. **Nou-născuții prematuri cu sindrom de detresă respiratorie** (RDS, respiratory distress syndrome) care nu au răspuns la aplicarea timpurie a CPAP pot beneficia de administrarea de surfactant exogen. Atunci când un nou-născut prematur necesită intubație și ventilație mecanică, echipa de transport ar trebui să ia în considerare administrarea de surfactant. În mod ideal, o radiografie toracică ar trebui să fie obținută după intubare și înainte de administrarea surfactantului pentru a evita administrarea agentului tensioactiv doar într-un singur plămân. Echipa de transport ar trebui să anticipeze schimbările rapide în complianța pulmonară și să fie pregătită să scoată de pe suportul ventilator în primele 30 de minute după administrarea de surfactant datorită riscului de pneumotorax.

B. **Insuficiența respiratorie hipoxică și hipertensiunea pulmonară.** Managementul ar trebui să se concentreze asupra asigurării unei recrutări pulmonare optime, utilizând strategiile de ventilație și, în unele cazuri, administrarea de surfactant, evitând în același timp parametrii de ventilație traumatizanți și/sau hiperventilația. Dacă nou-născutul prezintă semne severe de hipertensiune pulmonară (ex. tahicardie, diferențe între saturația în oxigen pre- și postductală, hipotensiune sistemică), echipele de transport ar trebui să pregătească instituirea administrării de oxid nitric prin inhalare la spitalul de referință și să continue administrarea acestuia în timpul transportului. Dacă a fost inițiată administrarea inhalatorie de oxid nitric la spitalul de referință, este important să se evite întreruperea sa în timpul transportului din cauza riscului de hipertensiune pulmonară de rebound.

C. **Boala cardiacă.** În mod ideal, un specialist cardiolog sau specialist de terapie intensivă cardiacă ar trebui să fie disponibil la instituția de îngrijire terțiară pentru a face recomandări privind îngrijirea nou-născutului înainte și în timpul transportului. Pentru nou-născuții suspectați de o boală cardiacă congenitală duct-dependentă, administrarea de prostaglandină E_1 (PGE_1) ar trebui să fie inițiată înainte de transport. Apneea, febra și hipotensiunea arterială sunt efectele frecvente ale PGE_1 și se pare că sunt dependente de doză. În trecut, intubația endotraheală a fost recomandată de rutină pentru nou-născuții care primesc PGE_1. Recent, numeroase echipe de transport au adoptat utilizarea unei doze scăzute de PGE_1 pentru nou-născuții fără suferință respiratorie semnificativă sau tulburări circulatorii. În astfel de cazuri, este posibil să nu fie necesară asigurarea suportului respirator înainte de transport, ceea ce poate fi benefic pentru echilibrul dintre fluxul sanguin pulmonar și cel sistemic la nou-născuții cu fiziologie de ventricul unic.

D. **Condiții chirurgicale.** Ar trebui acordată o atenție deosebită nou-născuților transportați pe cale aeriană (vezi secțiunea X.B), care pot beneficia de decompresie gastrică dacă există suspiciune de obstrucție intestinală.

X. CONSIDERAȚII FIZIOLOGICE ALE TRANSPORTURILOR AERIENE.

Elicopterele sunt vehicule nepresurizate, astfel încât presiunea interioară variază în funcție de altitudine. Avioanele sunt presurizate, dar de regulă operează la o altitudine echivalentă de la 1.500 la 2.500 de metri, unde presiunea atmosferică este scăzută.

A. **Hipoxia alveolară (Legea lui Dalton).** Pe măsură ce altitudinea crește, presiunea atmosferică și presiunea parțială a oxigenului scad (vezi Tabelul 17.4), ceea ce duce la o scădere a tensiunii alveolare a oxigenului. Chiar și în aeronavele cu cabine presurizate, unde presiunea cabinei este de obicei menținută la un nivel egal cu 1.500 până la 2.500 de metri deasupra nivelului mării, poate fi necesar, drept compensare, să se mărească FiO_2 administrat copilului. FiO_2 necesar la altitudine pentru a aproxima aceeași tensiune de oxigen pe care pacientul o primește la nivelul mării poate fi calculat prin formula din Tabelul 17.4. Dacă nou-născuții cu boală pulmonară severă sunt transportați pe cale aeriană, poate fi necesar să se solicite pilotului presurizarea cabinei la o valoare apropiată de cea de la nivelul mării pentru a evita hipoxemia severă. În cele din urmă, estimările de pulsoximetrie și de gaze sanguine ar trebui să fie utilizate pentru a ghida ajustările FiO_2 livrat în vederea menținerii unui aport de oxigen adecvat.

B. **Expansiunea gazelor (Legea lui Boyle).** Pe măsură ce altitudinea crește și presiunea atmosferică scade, volumul gazelor va crește. Ca rezultat, gazele prinse în spațiile închise se vor extinde. Acest lucru poate duce la un mic pneumotorax sau la o distensie gazoasă normală a tractului gastro-intestinal, provocând deteriorarea clinică a unui copil care era stabil la nivelul mării. Pentru a preveni decompensarea în timpul zborului, pneumotoraxul ar trebui să fie drenat și stomacul să fie evacuat printr-o sondă nazogastrică înaintea unui transport aerian.

XI. SIMULAREA ÎN MEDICINA DE TRANSPORT.

Transportul nou-născuților bolnavi critic implică situații de stres ridicat în care este esențial ca membrii echipei să lucreze bine împreună pentru a asigura confortul pacienților și a membrilor echipei, folosind comunicarea clară și principiile managementului resurselor în criză. Pregătirea bazată pe simulare permite echipelor să exerseze lucrând împreună pentru a-și îmbunătăți interacțiunile și eficiența într-un mediu sigur.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics. *Guidelines for Air and Ground Transport of Neonatal and Pediatric Patients.* 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2016.

Schwartz HP, Bigham MT, Schoettker PJ, et al. Quality metrics in neonatal and pediatric critical care transport: a national Delphi project. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:711–717.

18 Planificarea externării din Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală

Vincent C. Smith şi Theresa M. Andrews

PUNCTE CHEIE

- Începeţi planificarea externării la scurt timp după internare până când familiile sunt pregătite să-şi ducă copiii acasă.
- Urmaţi principiile de îngrijire centrate pe familie, implicând familia ca membru al echipei de îngrijire cât mai mult posibil.
- Creaţi un program de educaţie familială structurat, care să fie adaptat la necesităţile şi circumstanţele specifice familiei, cu evaluări frecvente ale progresului şi a ajustării îngrijirii după cum este necesar.

O tranziţie de succes de la unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) la domiciliu este esenţială pentru a asigura o schimbare optimă şi confidenţială pentru nou-născuţi şi pentru familiile lor. În conformitate cu restul îngrijirii nou-născuţilor, există o tendinţă treptată spre creşterea gradului de centrare pe familie şi implicit de eficienţă a acesteia, fapt ce necesită o planificare atentă şi organizată a externării. Externarea în condiţii optime de siguranţă presupune participarea reciprocă atât a familiei cât şi a echipei medicale şi ar trebui să înceapă odată cu admiterea nou-născutului în NICU şi să se realizeze în mod continuu pe parcursul şederii copilului în spital. Acest capitol discută despre disponibilitatea pentru externare a copilului, precum şi despre pregătirea familiei pentru acest proces.

Disponibilitatea pentru externarea din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) reprezintă însuşirea aptitudinilor tehnice şi a cunoştinţelor, a confortului emoţional şi a încrederii pentru îngrijirea copiilor de către personalul medical de îngrijire primară în momentul externării. **Pregătirea pentru externare** din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) reprezintă procesul care facilitează tranziţia cu succes a copilului din (NICU) la domiciliu. Externarea se face când rezultatul este cel dorit, iar pregătirea pentru externare este în derulare.

I. DISPONIBILITATEA PENTRU EXTERNARE A COPIILOR. Academia Americană de Pediatrie (AAP, American Academy of Pediatrics) recomandă ca externarea la domiciliu să aibă loc atunci când copilul atinge maturitatea fiziologică şi a finalizat toate testele şi tratamentele în vederea externării.

A. Nou-născuţii prematuri cu creştere armonioasă sunt consideraţi gata de externare atunci când îndeplinesc următoarele criterii:

1. Sunt capabili să-şi menţină temperatura într-un mediu deschis.
2. Sunt capabili să se hrănească la biberon sau la sân fără tulburări respiratorii.
3. Înregistrează o creştere constantă a greutăţii evidenţiată de un spor ponderal de 20-30 g/zi.
4. Nu au crize de apnee sau bradicardie timp de 5 zile (vezi Capitolul 31)
5. Sunt capabili să doarmă cu capul pe un pat plat fără a-şi compromite sănătatea şi siguranţa.

B. Teste complete de screening de rutină şi imunizări conform ghidurilor AAP, locale şi regionale (Tabelul 18.1).

Pentru toţi sugarii

1. Screening-ul nou-născutului (vezi Capitolul 8)
2. Screening-ul auditiv (vezi Capitolul 68)
3. Imunizările administrate în conformitate cu ghidurile AAP bazate pe vârsta cronologică şi nu pe cea postmenstruală (http://www.cdc.gov/vaccines şi vezi Capitolul 7)

Pentru nou-născuţii prematuri

4. Ecografia transfontanelară şi evaluarea oftalmologică dacă sunt indicate la screening (vezi Capitolul 67)
5. Utilizarea scaunului/landoului în maşină (vezi Tabelul 18.1). Înainte de externare, fiecare copil prematur necesită o evaluare a scaunului auto sau a landoului pentru maşină, după caz.

C. Atunci când planificaţi externarea, este important să ţineţi cont de fragilitatea relativă a nou-născutului şi de complexitatea necesităţilor de îngrijire. Nou-născuţii cu nevoi speciale necesită un plan de îngrijire complex, flexibil, permanent. Deoarece medicamentele, formulele speciale şi/sau suplimentele alimentare pot fi dificil de obţinut de către părinţi, necesitatea acestora ar trebui să fie identificată devreme, astfel încât ele să poată fi achiziţionate cât mai curând posibil pentru a optimiza oportunităţile de externare. Dacă un copil va necesita un suport respirator la domiciliu, acesta

Tabelul 18.1. Recomandări pentru screening-ul, tratamentul şi urmărirea de rutină în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU)

Screening-ul neonatal
Criterii
▪ Toţi copiii admişi în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU)
Iniţial
▪ Ziua 3 sau la data externării (D/C) (în funcţie de cea care survine mai întâi)
(continuare)

Tabelul 18.1. Recomandări pentru screening-ul, tratamentul și urmărirea de rutină în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) *(Continuare)*

Urmărire
▪ Ziua 14 sau la data externării (D/C) (oricare dintre acestea survine mai întâi)
▪ Ziua 30 sau la data externării (D/C) (oricare dintre acestea survine mai întâi)
▪ Continuați lunar
▪ La data externării (D/C) dacă au trecut mai mult de 7 zile de la screeningul anterior
Ecografia transfontanelară (vezi Capitolul 54)
Criterii
▪ Toți copiii cu vârsta gestațională (GA, gestational age) <32 de săptămâni
Inițial
▪ Zilele 7-10 (în cazul copiilor bolnavi critic, atunci când rezultatele unei ecografii anterioare pot modifica managementul clinic, ar trebui efectuată o ecografie la aprecierea medicului)
Urmărire (minimă dacă nu au fost observate anomalii)
Dacă nu există hemoragie sau există doar hemoragie în matricea germinală în săptămâna 4 și la vârsta de 40 de săptămâni postmenstrual (sau la externare, dacă sunt <40 săptămâni)
▪ În cazul hemoragiei intraventriculare (gradul 2+) sau intraparenchimatoase: Urmăriți cel puțin săptămânal până la stabilizare (mai frecvent dacă există hidrocefalie posthemoragică instabilă). (De asemenea, trebuie efectuată măsurarea zilnică a perimetrului cranian în cazul dilatării ventriculare.)
Notă: O ecografie ar trebui efectuată la orice vârstă de gestație (GA) în orice moment dacă se consideră că este indicată din punct de vedere clinic.
Screening-ul auditiv (vezi Capitolul 68)
Criterii
▪ Toți copiii care au fost externați acasă din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) sau care au o vârstă postmenstruală (PMA) de 34 săptămâni sau mai mare la momentul transferului într-o unitate de îngrijire de nivel 2
Planificare
▪ Examinați la 34 de săptămâni de gestație sau mai mult.
(continuare)

Tabelul 18.1. *(Continuare)*

Evaluarea și screening-ul scaunului și landoului de mașină
Criterii
▪ Toți copiii care urmează a fi externați acasă din NICU și născuți la <37 de săptămâni sau cu greutate la naștere (BW, birth weight) <2.500 g sau cu alte afecțiuni care pot compromite respirația (ex. boli pulmonare cronice, anomalii ale căilor respiratorii și traheostomie).
Planificare
▪ Evaluarea adecvată sau examinarea înainte de externare
Examinare oftalmologică (vezi Capitolul 67)
Criterii
▪ Toți copiii cu greutate la naștere ≤1.500 g sau GA <31 0/7 săptămâni
▪ Nou-născuții cu o greutate la naștere cuprinsă între 1.500 și 2.000 g sau GA între 31 0/7 și 34 0/7 săptămâni cu severitate înaltă a bolii (ex. cei care au avut sindrom de detresă respiratorie severă, hipotensiune, care necesită suport vasopresor sau intervenția chirurgicală în primele săptămâni de viață) sunt sub îngrijirea medicului neonatolog
Planificarea examenului inițial

Vârstă gestațională (GA)	Vârsta postmenstruală	Săptămâni de la naștere
22*	29	7
23*	30	7
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31+	—	4

*Ghidurile au fost ajustate îndeaproape în funcție de recomandările AAP pentru îngrijirea oftalmologică în BCH.

▪ Dacă nou-născutul este transferat în altă maternitate la 4 săptămâni de viață, se recomandă examinarea la spitalul care primește transferul.
▪ Dacă nou-născutul este externat până la 4 săptămâni de viață, va fi examinat înainte de externare.
(continuare)

Tabelul 18.1. Recomandări pentru screening-ul, tratamentul și urmărirea de rutină în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) *(Continuare)*

Monitorizare (bazată pe rezultatele ultimei examinări)

- Urmărirea ar trebui să fie recomandată de către oftalmologul examinator pe baza constatărilor retiniene descrise conform clasificării internaționale. Se propune următorul program:

Etapă	Zonă	Urmărire
Imatur (fără ROP)	I	≤1 săptămână
Imatur (fără ROP)	Posterior II	1-2 săptămână
Imatur (fără ROP)	Median-anterior II	2 săptămâni
Imatur (fără ROP)	III	3 săptămâni
I	I	≤1 săptămână
I	II	2 săptămâni
I	III	2-3 săptămâni
II	I	≤1 săptămână
II	II	1-2 săptămâni
II	III	2-3 săptămâni
III	II	≤1 săptămână
Regresie	I	1-2 săptămâni
Regresie	II	2 săptămâni
Regresie	III	2-3 săptămâni

- Urmărirea după regresia ROP depinde de severitatea fazei active a ROP dar ar trebui să aibe loc în jurul vârstei de 1 an. Următoarele concluzii necesită luarea în considerare a tratamentului:

Etapă	Zonă
I, II sau III cu boală	I
III fără boală	I
II sau III cu boală	II

*Ghidurile au fost ajustate în funcție de recomandările AAP pentru acțiunea oftalmologică în BCH

Vaccinarea pentru hepatita B (vezi Capitolul 48)

Criterii

- Toți copiii externați acasă din NICU

(continuare)

Tabelul 18.1. *(Continuare)*

Inițial

- Dacă nou-născutul are greutatea ≥2.000 grame și este stabil: se vaccinează după naștere sau la distanță mică de timp
- Dacă greutatea nou-născutului ≥2.000 grame și starea este instabilă: se amână vaccinarea până starea clinică a nou-născutului se stabilizează
- Dacă greutatea este <2.000 de grame: se vaccinează la 30 de zile sau la externare (oricare dintre ele are loc prima)

Profilaxia Synagis VSR

Criterii

- Profilaxia Synagis VSR ar trebui luată în considerare din Noiembrie până în Martie la nou-născuții care se încadrează în următoarele:
  - GA la naștere <29 0/7 săptămâni
  - GA la naștere 29 0/7 – 31 6/7 săptămâni cu boală cronică de plămâni definită ca nevoia de suplimentare cu O2 pentru cel puțin 28 de zile
  - Unele tipuri de boli hemodinamice sugestive pentru boală cardiacă congenitală
  - Anomalii pulmonare sau boli neuromusculare care afectează abilitatea eliminării secrețiilor din căile aeriene superioare
  - Imunocompromitere severă

Planificare

- Prima doză la 48-72 de ore înainte de externare

Programul de urmărire al nou-născutului (IFUP, Infant Follow-up Program) – oferit de multe maternități care au nivel 3 de NICU

Criterii

- Toți copiii cu GA <32 săptămâni

Planificare

- Recomandări date înainte de externare
- Prima programare ar trebui făcută la 3 luni după data nașterii

Programul neurologic neonatal

Criterii

- Toți copiii care întrunesc următoarele condiții:
  - Boli neurologice (ex. hemoragii intracraniene, clonii neonatale și accidente vasculare cerebrale)

(continuare)

Tabelul 18.1. Recomandări pentru screening-ul, tratamentul și urmărirea de rutină în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) *(Continuare)*
▫ Boli neuromusculare
▫ Beneficiar al hipotermiei terapeutice pentru HIE
Planificare
▪ Recomandări date înainte de externare
Notă: Copiii cu GA <32 săptămâni la naștere ar trebui menționați în IFUP
Program de intervenție precoce (EIP, Early Intervention Program)
Criterii
▪ Copiii care se încadrează în 4 sau mai multe dintre criteriile
▫ BW <1.200 g
▫ GA <32 de săptămâni
▫ Internare în NICU >5 zile
▫ APGAR <5 la 5 minute
▫ Restricție de creștere intrauterină (IUGR, intrauterine growth restriction) sau greutate mică pentru GA (SGA) (se referă la curbele de creștere)
▫ Dificultăți cronice de alimentație
▫ Anomalii suspicionate ale sistemului nervos central
▫ Vârsta mamei <17 ani sau 3 sau mai multe nașteri la vârsta <20 de ani
▫ Învățământ <10 ani
▫ Boala cronică parentală sau dizabilități care afectează îngrijirea
▫ Lipsa suportului familial
▫ Mâncare, îmbrăcăminte, și locuință inadecvată
▫ Serviciul de protecție deschis și confirmat („51-A“)
▫ Abuzul de substanțe în casă
▫ Violența în familie
Planificare
▪ Recomandări date înainte de externare
PMA, vârstă postmenstruală, BW, greutate la naștere, AAP, Asociația Americană de Pediatrie, BCH, Spitalul de Copii din Boston, ROP, retinopatie de prematuritate, VRS, virus sincițial respirator

va fi îndrumat către o companie de echipamente medicale durabile (DME, durable medical equipment). Un terapeut în sfera respiratorie (RT, respiratory therapist) trebuie să evalueze casa pentru a aprecia prizele din zona copilului, pentru a măsura deschiderile ușilor, a întreba despre amplasarea și capacitatea panoului electric, și pentru a garanta un mediu sigur.

II. PREGĂTIREA PĂRINȚILOR PENTRU EXTERNARE. AAP recomandă existența unui program activ pentru implicarea părinților și pregătirea lor pentru îngrijirea copilului la domiciliu, aranjamente pentru îngrijirea medicală a copilului după externare într-o casă de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății cu experiență în îngrijirea copiilor cu risc ridicat și un program organizat de urmărire și supraveghere pentru a monitoriza creșterea și dezvoltarea.

Partea 1: Lecții la externare

A. La externare

1. Identificarea îngrijitorilor: Desemnarea a cel puțin două persoane care vor fi familiarizate cu îngrijirea copilului în cazul în care unul nu este disponibil.
2. Îngrijirea centrată pe familie (FCC, family-centered care) este conceptul în care părinții sunt parte integrantă a echipei de îngrijire care lucrează în parteneriat cu furnizorii de servicii medicale pentru luarea deciziilor și îngrijirea copilului. FCC poate ameliora stările de stress pe care familiile le întâmpină datorită separării de copil, incapacitatea de a experimenta un rol tradițional de părinți și includerea îngrijirilor multiple în rutina zilnică.
   a. Cele patru principii centrale ale FCC sunt demnitate și respect, comunicarea informațiilor, participarea familiei la îngrijire și colaborarea cu familia.
   b. FCC poate scurta durata șederii în spital, poate reduce riscul de reinternare în maternitate, poate să sporească rezultatele alăptării, să crească încrederea familiilor în îngrijirea copiilor și poate crește satisfacția personalului.
   c. FCC ar trebui să fie încorporată în toate aspectele legate de pregătirea externării.
   d. Prezența/participarea familiei la actul medical din gărzi este o oportunitate ușoară pentru a ajuta la promovarea FCC și pregătirea familiilor pentru tranziția către acasă.
   e. Implicarea timpurie a părinților în calitate de parteneri și participanți la îngrijirea nou-născuților ajută o familie să facă față stresului și separării asociate cu îngrijirea NICU și promovează o tranziție mai ușoară către casă.
3. **Echipa de planificare a externărilor include următoarele:**
   a. Familia
   b. Personalul, format dintr-o combinație între: asistente medicale, medici, cadre medicale de nivel mediu (ex. asistente medicale avansate în practica neonatală), managerii de caz, alte cadre (ex. medici pediatri sau supraspecialiști), după caz.
4. **Sprijinirea familiilor cu competență limitată în limba engleză**
   a. Familiile cu competențe limitate în limba engleză sunt expuse unui risc sporit de neînțelegere a condițiilor de externare ceea ce poate duce la o tranziție greoaie la domiciliu.
   b. Sprijinul acordat familiilor cu competențe limitate în limba engleză ar trebui să includă următoarele:
      i. Utilizarea translatorilor instruiți corespunzător pentru toate condițiile de externare

ii. Verificarea înțelegerii condițiilor de externare și a necesității urmăririi medicale cu ajutorul translatorului
iii. Furnizarea de materiale suplimentare în limba preferată de familie, atunci când este posibil

B. Structura didactică de externare

1. Instruirea despre externare ar trebui să înceapă devreme și informațiile să fie distribuite pe tot parcursul spitalizării în NICU pentru a preveni încărcarea familiei cu un volum mare informațional aproape de sfârșitul spitalizării.
2. Programul de educație ar trebui să fie structurat astfel încât să includă toate competențele și cunoștințele pe care familia ar trebui să le stăpânească, adaptate circumstanțelor. Ar trebui să repete și să aibe ocazii frecvente pentru a evalua progresul și capacitatea de ajustare, după cum este necesar.
3. Lista de verificare poate fi utilă pentru a asigura coerența conținutului educațional și pentru a oferi familiei o idee despre ceea ce urmează să efectueze (Tabelul 18.2). O foaie de lucru pentru planificarea desfășurării asistenței medicale va permite tuturor persoanelor care oferă educație familiei să fie conștiente de temele pe care aceștia le au și care trebuie acoperite (a se vedea Tabelul 18.3).
4. **Demonstrarea competențelor**
   a. Oferiți părinților oportunități adecvate de a-și exercita competențele inițial sub supraveghere directă și apoi cu sprijinul necesar.
   b. Repetarea și redarea demonstrațiilor (tehnica de predare) pot fi utilizate pentru a crește gradul de reținere al conținutului educațional al părinților.
   c. Furnizați informații specifice, practice, cu exemple care sunt semnificative pentru experiențele de zi cu zi ale familiei.
   d. Completați lecțiile de externare cu alte materiale pentru a întări predarea și reținerea.
      i. Informațiile scrise vor fi prezentate într-o manieră simplă, clară și lipsită de termeni medicali, folosind cuvinte și concepte complexe definite în termeni specifici
      ii. Unele familii pot avea alfabetizare funcțională limitată; prin urmare, pictogramele, ajutoarele vizuale, multimedia și informațiile înregistrate sunt utile pentru a ilustra conceptele cheie.

C. Conținutul didactic pentru externare. Părinții au nevoie de instrucțiuni în toate cele ce urmează:

1. **Abilități tehnice de îngrijire ale copilului**
   a. Formula de lapte/alăptarea
   b. Îmbrăcarea și îmbăierea unui copil
   c. Îngrijirea pielii copilului, a cordonului ombilical și a organelor genitale
   d. Plasarea copilului într-o poziție sigură de dormit și în mediul înconjurător
   e. Administrarea și depozitarea corectă a medicamentelor
   f. Folosirea echipamentului medical după caz
   g. Resuscitare cardio-pulmonară (CPR, cardiopulmonary resuscitation)
2. **Comportamentul normal și anormal al nou-născuților prematuri**
   a. Comportamentele tipice pentru nou-născuții prematuri includ alăptarea și hrănirea la biberon, modele frecvent observate, funcția normală a intestinului și a vezicii urinare, precum și ciclurile de somn-trezire pentru nou-născuți.

b. Unele comportamente tipice pentru nou-născuții prematuri sunt normale, dar pot părea anormale pentru cei care nu sunt obișnuiți cu prematurii. Mai exact, nou-născuții prematuri nu se comportă la fel ca nou-născuții la termen, ei fiind mai puțin activi, atenți și responsivi, precum și mai iritabili, fiind mai ușor stimulați de analizatorul vizual.
c. Schimbările de comportament pot fi semne de boală care necesită monitorizare îndeaproape: dacă sunt inapetenți sau au apetitul diminuat pentru vârstă, sunt mai somnoroși sau mai puțin activi decât în mod normal, mai iritabili sau mai agitați decât de obicei.
d. Semnele fizice pot fi semne de boală care necesită monitorizare atentă: respirație anormală; cianoză (albăstrirea) buzelor sau gurii; îmbujorare, paloare extremă, sau apariția peteșiilor; tonus muscular mai scăzut decât de obicei
e. Semne și simptome anormale care ar trebui să provoace o discuție cu cadrele medicale de acasă: vărsături și/sau diaree, scutece uscate mai mult de 12 ore, lipsa scaunului mai mult de 4 zile, scaun negru sau roșu strălucitor, temperatură rectală de peste 100°F sau axilară (axilă) peste 99,6°F sau sub 97°F.

3. **Pregătirea mediului de acasă**
   a. Echipamentele și bunurile trebuie achiziționate în așteptarea externării:
      i. Consumabile legate de hrană: pompă de muls, tetine/sticle, formula de lapte
      ii. Pătuț sau landou (cu aprobare pentru siguranță)
      iii. Scutece
      iv. Haine pentru nou-născuți
      v. Termometru (axilar sau frontal pentru utilizarea obișnuită și cel rectal pentru a fi utilizat la îndrumarea unui cadru medical)
      vi. Detectoare de fum și monoxid de carbon
4. **Sfaturi anticipative**
   a. Furnizați o idee realistă despre ceea ce vor trăi familiile în viața lor de acasă în perioada imediat următoare și pe o perioadă mai lungă după externare:
      i. Probleme potențiale anticipate ale dezvoltării sau creșterii copiilor
      ii. Numărul și tipul de vizite de rutină preconizate de medic pentru menținerea sănătății nou-născutului
   b. Familiile trebuie să fie învățate cum să facă față și să-și liniștească copilul din plâns, să învețe despre sindromul copilului zgâlțâit și răul provocat de zgâlțâirea, lovirea, sau aruncarea copilului.
   c. Familiile pot primi, de asemenea, îndrumări anticipative legate de potențialele probleme de sănătate mintală ale părinților, cum ar fi anxietatea și depresia care pot să apară în perioada ulterioară externării.
5. **Circumstanțe speciale**
   a. Pentru sugarii care merg acasă cu suport de oxigen trebuie să fie anunțată asistența medicală locală de urgență, inclusiv departamentele de urgență ale spitalelor comunitare și tehnicienii de urgență medicală locală (EMT, emergency medical technicians) sau pe primii responsabili de starea copilului, nevoile medicale și posibilele probleme. Aceștia vor ajuta la optimizarea răspunsului adecvat pentru situațiile de urgență. Ajutarea familiei să pregătească un rezumat succint al condițiilor medicale ale copilului și a medicamentelor curente poate fi extrem de util. Este de preferat o copie electronică, astfel încât informațiile să

poată fi actualizate cu ușurință. Companiile locale de utilități cum ar fi telefonie, electricitate, combustibil și lucrări publice pentru îndepărtarea zăpezii ar trebui să fie notificate în scris despre prezența copilului la domiciliu, astfel încât aceștia să-i atribuie reluarea prioritară a serviciilor în cazul unei întreruperi.

b. Gestionarea în caz de urgență la domiciliu: gestionarea unei probleme care pune viața în pericol asociată cu funcționarea defectuoasă a echipamentului, instrucțiunilor privind procedurile de urgență (ex. CPR), disponibilității resurselor comunității, o listă cu persoanele fizice sau organizațiile interesate să adreseze întrebări și preocupări

c. Serviciile de îngrijire la domiciliu devin tot mai disponibile; în orice caz, capacitatea acestora de a oferi servicii pediatrice sau neonatale specializate este variabilă. Consultați managerul de caz de la NICU pentru a evalua situația nevoilor de acasă, revizurea asigurărilor, recomandări din partea comunității.

d. Asistență medicală la domiciliu

i. Asistentele din asociațiile de asistență medicală oferă vizite la domiciliu pentru consolidarea informațiilor privind starea de sănătate și problemele psihosociale și de asemenea pentru a administra tratamente pe termen scurt sau a asigura îngrijire medicală.

ii. Îngrijirea medicală privată sau îngrijirea la domiciliu pot fi furnizate nou-născuților externați acasă cu nevoi medicale complexe, cum ar fi o traheostomă. Gestionarea cazurilor ar trebui să fie realizată imediat cum se află că un copil are nevoi medicale complexe și este externat. Managerul de caz va face referiri la o îngrijire a copilului revizuită pentru a determina alocarea de ore. Acest nivel de îngrijire la domiciliu va necesita asigurare secundară. În anumite circumstanțe, orele pot fi aprobate, dar este dificil să se asigure asistente medicale cu pregătire și experiență corespunzătoare la acele ore.

D. Evaluarea familiei. Evaluarea familială este o componentă cheie a unei externări de succes. Familiile sunt capabile să se bazeze pe punctele lor forte dacă li se dă oportunitatea de a participa devreme la îngrijire și de a fi un participant activ la procesul de externare. Parteneriatul timpuriu cu familia promovează încrederea și scade stresul prin sporirea sentimentului de control al părinților. Capacitatea de a oferi o educație adecvată părinților este vitală pentru tranziția de succes spre domiciliu. Cu planificarea timpurie, predarea continuă și atenția acordată pentru nevoile și resursele familiei, tranziția spre casă poate fi ușoară, chiar și în cele mai complexe cazuri. Evaluarea familială ar trebui să abordeze următoarele aspecte:

1. Cine va participa la îngrijirea nou-născutului? Această responsabilitate este asumată de bunăvoie?
2. Care este structura familiei? Au un sistem de sprijin? Are vreun membru al familiei nevoie de sprijin?
3. Există bariere de învățare sau de limbaj? Dacă da, ele trebuiesc identificate cât mai curând.
4. Cum învață cel mai bine? Echipa care îngrijește copilul ar trebui să maximizeze utilizarea instrumentelor educaționale, a materialelor scrise, a recuzitelor vizuale și a demonstrațiilor.
5. Cum afectează experiențele anterioare sau actuale îngrijirea copilului, capacitatea familiei de a supraveghea îngrijirea după externare?

6. Care este complexitatea reală și percepută a competențelor necesare îngrijirii copilului?
7. Care sunt obiceiurile și stilurile lor de adaptare?
8. Părinții au preocupări medicale sau psihologice care ar putea să aibe vreun impact asupra abilităților de îngrijire?
9. Care sunt convingerile culturale și modul în care acest lucru ar putea afecta îngrijirea copilului?
10. Care sunt preocupările financiare? Se va schimba venitul familiei? Dacă da, ce resurse sunt disponibile pentru a compensa?
11. Sunt acestea probleme legate de condițiile de viață ale familiei? Familiile pot fi copleșite de volumul echipamentelor medicale care vor fi livrate la domiciliu în zilele de dinaintea externării? Părinții trebuie să descrie grădina casei și alte spații destinate copiilor/îngrijitorilor și bunurile. Cereți să se facă poze pentru a evalua opțiunile. Discutați despre recomandările de stocare a alimentelor cum ar fi cutii de plastic cu roți, coșuri etc.

Partea a 2-a: Transferul și/sau coordonarea îngrijirii

A. Casa medicală

1. AAP recomandă ca nou-născuții cu risc crescut să beneficieze de îngrijirea primară într-o casă medicală cu un îngrijitor care are experiență în îngrijirea pacienților care au necesitat internare în NICU.
2. De obicei casa medicală este sub urmărirea unui medic pediatru, medic de familie și/sau un asistent medical practician. Comunicarea între personalul NICU și îngrijitorii medicali începe cu mult înainte de externare. Aceasta menține continuitatea și facilitează îngrijirea medicală corespunzătoare după externare. O familie ar trebui să facă o programare la un medic pediatru la 1-3 zile după externare; de preferință nu în aceeași zi cum se procedează cu asistentele, dacă este cazul.
3. Comunicarea între echipa NICU și îngrijitorul principal ar trebui să includă cel puțin un bilet de externare.
4. Un apel telefonic sau o întâlnire între reprezentantul NICU și pediatru este potrivită pentru situațiile medicale sau sociale complexe.

B. Rezumatul externării

1. Un format standardizat și organizat într-un mod util pentru rezumatul externării îmbunătățește claritatea și ajută la asigurarea includerii tuturor informațiilor pertinente. Definiți cuvintele și conceptele complexe în termeni precișI.
2. Sumarul sugerat privind rezumatul (Tabelul 18.4)
   a. Istoricul matern relevant
   b. Istoricul nașterii copilului
   c. Istoricul nașterilor precedente
   d. Istoricul medical din NICU
   e. Diagnosticele de la externare
   f. Starea nou-născutului la externare
   g. Prognosticul dacă este limitat

h. Planul de alimentaţie la domiciliu
i. Medicamente, doze şi intervale de administrare la externare
j. Necesarul de echipamente medicale (ex. oxigen, tub pentru gastrostomă etc.)
k. Urmăriţi programările care au fost aranjate înainte de externare sau recomandate dar care nu au fost programate încă
l. Rezultatele screeningului auditiv al nou-născutului
m. Investigaţiile şi rezultatele lor (dacă sunt cunoscute)
n. Rezultatele testărilor scaunelor auto, dacă este cazul
o. Vaccinurile administrate
p. Orice analiză sau test în aşteptare
q. Recomandările aduse programelor de servicii comunitare (ex. Agenţiile comunitare pentru îngrijire, servicii de intervenţie timpurie)

C. Intervenţia precoce

1. Programele de intervenţie timpurie sunt bazate pe comunitate şi oferă servicii multidisciplinare pentru copii, de la naştere până la vârsta de 3 ani.
2. Sunt eligibili copiii consideraţi la risc biologic, ecologic sau emoţional. Programele sunt finanţate parţial de stat şi sunt oferite în funcţie de venitul familiei.
3. Furnizează servicii multidisciplinare, inclusiv terapiile fizice, terapiile ocupaţionale, terapie de vorbire şi hrănire, educaţie timpurie, servicii sociale şi grupuri de sprijin parental.
4. Serviciile pot fi acordate la domiciliu sau la centre speciale. Pentru mai multe criterii detaliate, consultaţi Tabelul 18.1.

III. ALTERNATIVA PENTRU EXTERNAREA LA DOMICILIU. Alternativa externării poate fi temporară sau permanentă. Integrarea copilului în casă poate fi dificilă din cauza nevoilor medicale sau a situaţiei familiale. Decizia privind plasamentul alternativ poate fi dureroasă pentru familie şi, prin urmare, necesită un plus de susţinere. Alternativa variază foarte mult de la comunitate la comunitate.

A. Centrele tutelare pentru copii sau creşele de nivel 2 pot fi opţiuni pentru nou-născuţii stabili, dar care au nevoie de un nivel mai puţin intens de asistenţă medicală înainte de a merge acasă. Secţiile de pediatrie pot avea un loc unde părinţii să poată locui, iar spitalele din comunitate pot fi mai aproape de casă. Ambele opţiuni pot oferi mai multe oportunităţi pentru ca familiile să fie aproape pentru a participa la îngrijire şi pentru a avea mai mult timp de învăţare.

B. Spitalele de reabilitare pediatrică pot fi utilizate pentru nou-născuţii cu risc crescut şi care necesită îngrijiri medicale, dar mai puţin acute.

C. Casele de îngrijire pediatrică oferă îngrijiri extinse la un nivel calificat.

D. Asistenţa medicală maternală plasează copiii cu nevoi speciale într-un mediu de domiciliu cu îngrijitori special instruiţi. Scopul final este de a plasa copilul înapoi în familie.

E. Azilurile pot fi instituţionalizate sau la domiciliu. Se concentrează pe maximizarea calităţii vieţii atunci când vindecarea nu este un obiectiv.

Momentul externării din NICU

Numele nou-născutului în spital:_____ **Numele nou-născutului după externare:**_____

	Bifaţi în funcţie de apariţie	Informaţii suplimentare	Iniţialele părinţilor
În NICU	Întâlnire pentru planificarea externării		
	Medicul pediatru ales Dr. _____ # _____		
	Nou-născutul adăugat la poliţa de asigurare		
	Curs de CPR complet		
	Formulare primite şi/sau discutate cu asistenta medicală ☐ Călătorii în siguranţă (scaunul pentru maşină) ☐ Practici de somn sănătos ☐ Sindromul copilului „zgâlţâit" ☐ Detectoare pentru monoxid de carbon şi fum ☐ Protejarea copiilor împotriva infecţiei	☐ Monitorizarea temperaturii ☐ Când să sunaţi medicul pediatru ☐ Vaccinuri antigripale/pertussis pentru familii/îngrijitori ☐ Utilizarea pompei nazale ☐ Tehnici pentru baia copilului ☐ Tummy time (dormitul pe burtă) şi activităţi pentru primul an	
Pregătirea pentru revenirea acasă	Scaunul auto adus la NICU şi baza instalată în maşină		
	Aprovizionarea la domiciliu:		
	• Pătuţul/coşuleţ pentru dormit		
	• Scutece, servetele, unguente		
	• Termometru, pompă nazală		
	• Suplimente alimentare	☐ Pompă pentru sân (dacă este necesar) ☐ Mamelon/sticle ☐ Formulă (dacă este necesar)	
	Educaţie pentru îngrijirea circumciziei	☐ N/A	
	Afişarea rezultatelor audiologice*	*Dacă trimiterea este necesară, adăugaţi-o	
	Planul de alimentaţie pentru acasă		
	Reţeta pentru laptele matern/formula primită		
	Rezultatele testării scaunului de maşină primit*	*Dacă nu a trecut testul, aranjaţi landoul pentru maşină	
Acasă	Data vizitei medicului pediatru: _/_/_ Data: _:_	Data vizitei asistentei medicale: _/_/_	
	Intervenţia timpurie stabilită cu _____		
	Medicul specialist: _____ Nume: _____ Data: _/_ Ora: _:_ Nume: _____ Data: _/_ Ora: _:_		
	Medicament: _____ Doză/frecvenţă: _____ Medicament: _____ Doză/frecvenţă: _____ Medicament: _____ Doză/frecvenţă: _____	☐ Medicaţia/nr. de seringi obţinute ☐ Instruirea cu privire la medicaţie completă	
	Buletinul de imunizare primit (cartea albastră)		
	Părinţii externaţi complet Chestionarul de pregătire		

Tabelul 18.2. Listă eşantion pentru familie în momentul externării

Fișa asistentelor pentru planificarea externării

Numele nou-născutului în spital: _____ **Fișa medicală:** _____
Numele nou-născutului după externare: _____

În timpul discuției pentru externare	Data	Completată de către___ (inițialele)	Nu necesită	Respins de familie	Comentarii
Locația				☐	
Pachetul oferit familiei la externare					
Familia deține un scaun de mașină					
Familia a urmat cursuri CPR				☐	
Familia a primit broșura „copilului zgâlțâit"					
Medicul pediatru ales					
Cel târziu cu o săptămână înaintea datei anticipate a externării					
Intervenția precoce (EI) programată			☐	☐	
Alegerea asistentei medicale care vizitează Agenția:_____ Telefon: ____ Fax: ____ Data vizitei anticipate: __ /__ /__			☐	☐	
Datele despre nou-născut trimise către programul de urmărire a evoluției nou-născuților (IFUP)			☐	☐	
Control oftalmologic Dr._____ Data/ora: _____ Telefon: _____			☐	☐	
Alte consulturi programate Specializarea: _____ Dr._____ Data/ora: _____ Telefon: _____ Specializarea: _____ Dr._____ Data/ora: _____ Telefon: _____ Specializarea: _____ Dr._____ Data/ora _____ Telefon: _____			☐ ☐ ☐		Altele: ____
Palivizumab doar în sezonul Virusului Respirator Sincițial (RSV)) Pacientul întrunește criteriile Da ☐ Nu ☐					
Informații despre Palivizumab oferite părinților			☐	☐	
Consimțământul pentru Palivizumab obținut			☐	☐	
Doza de Palivizumab administrată			☐	☐	
Vaccinul anti Hepatita B Informații despre vaccinul antihepatic B oferite					

Tabelul 18.3. Șablonul fișei asistentelor de planificare a externării (Prin amabilitatea Dr. Vincent Smith, Beth Israel Deaconess Medical Center)

Consimțământul obținut pentru vaccinul antihepatic B			☐	☐	
Vaccinul antihepatic B administrat			☐	☐	
Cel târziu cu o săptămână înaintea datei anticipate a externării	**Data**	**Completat de către (inițialele)**	**Nu necesită**	**Respins de familie**	**Comentarii**
Instruirea pentru externare Alimentația/nutriția				☐	
Tranzit și diureză				☐	
Utilizarea pompei nazale				☐	
Îmbăierea, îngrijirea pielii și bontului ombilical				☐	
Monitorizarea temperaturii				☐	
Îngrijirea circumciziei			☐	☐	
Protecția împotriva infecțiilor				☐	
Alimentația Tranziția către alimentația post-externare: (LM/formulă: _____ kcal/ml: ____)			☐		
Familia a primit o schemă scrisă de alimentație			☐		
Familia a primit rețete de lapte/formule de lapte			☐		
Formulare WIC corespunzătoare oferite familiei			☐	☐	
Medicația/aparatura medicală Familia a primit prescripțiile			☐		
Educarea administrării medicației Medicament: _____ Doză/interval: _____			☐		
Medicament: _____ Doză/interval: _____					
Medicament: _____ Doză/interval: _____					
Necesită aparatură la domiciliu? Da☐ Nu☐					
Dacă este necesară aparatura; se solicită administrarea cazului de către persoane autorizate					
Aparatura medicală (ex. monitorizarea saturației în O_2)	**Informații de contact ale companiei**				**Instruirea încheiată**
Cel târziu cu 1-2 zile înaintea datei anticipate a externării	**Data**	**Completată de către___ (inițialele)**	**Nu necesită**	**Respins de familie**	**Comentarii**
Programarea consultului pediatric Dr._____ Data/ora: _____ Telefon:_____					
Cametul de vaccinări oferit familiei				☐	

Tabelul 18.3. *(Continuare)*

Familia a fost instruită cum să administreze medicația la domiciliu			☐	☐	
Screening-ul auditiv complet Admis ☐ Referl Stânga ☐ Dreapta ☐					
Formularul scaunului de mașină completat			☐		
Screening-ul complet de la externare					
Familia a urmat cursurile CPR				☐	
Familia a trimis videoclipul cu perfecționarea CPR				☐	
Momentul când trebuie sunat medicul			☐	☐	
Instrucțiunile scaunului de mașină analizate			☐	☐	
Medicul curant a completat biletul de externare					Dacă nu, motivul:
Familia a primit o copie a biletului de externare					Dacă nu, motivul:
Chestionarul de externare completat de către asistenta medicală					
Către asistentele medicale: vă rugăm să oferiți feedback/comentarii despre îmbunătățirea calității acestui formular și a procesului de externare					

Tabelul 18.3. *(Continuare)*

Tabelul 18.4. Model de externare din NICU/Rezumat provizoriu privind ghidul de urmărire/Rezumatul externării

1. Numele participantului
2. Secția (Neonatologie)
3. Numele pacientului așa cum apare în actele medicale
4. Numărul fișei de înregistrare
5. Data nașterii
6. Sexul
7. Data internării
8. Data externării
9. Istoricul
a. Numele pacientului înainte de externare
b. Motivul internării, greutatea la naștere, vârsta gestațională
c. Istoricul matern incluzând analizele din timpul sarcinii, date despre sarcină, travaliul, nașterea propriu-zisă
10. Examenul fizic la externare incluzând greutatea, circumferința capului, lungimea, percentilele de la naștere și de la externare
11. Evoluția spitalizării pe aparate și sisteme (*rezumativ*). Include și testele de laborator
▪ *Cardiovascular:* diagnostic/terapie rezumat. Rezultate ecocardiografie/ECG
▪ *Nutriție, electroliți, fluide:* istoricul alimentației. Trebuie să includă greutatea recentă. Lungimea și circumferința capului.
▪ *GI:* bilirubina maximă și terapia folosită
▪ *Hematologie:* grupul sangvin, sumar transfuzii de sânge, Htc recent
▪ *Boli infecțioase:* număr de leucocite, culturi, colonizări dacă au fost cazul, cure de antibiotice
▪ *Neurologic:* concluziile imagisticii cerebrale
▪ *Psihologic:* observații relevante ale funcționalității familiei și nevoile lor psihosociale
▪ *Senzorial*
(continuare)

Tabelul 18.4. Model de externare din NICU/Rezumat provizoriu privind ghidul de urmărire/Rezumatul externării *(Continuare)*

i. *Audiologic: Rezultatul testelor auditive (Dacă nu a trecut, se va indica data/locul testului următor. Dacă nu s-a realizat, se va recomanda cu prioritate la externare)*
ii. *Oftalmologie*
■ Se va indica dacă nou-născutul nu îndeplinește criteriile pt realizarea examenului oftalmologic
■ Se va indica dacă nou-născutul nu a fost examinat dar necesită examinare
■ Dacă a fost detectată ROP, se va include nivelul maxim de ROP și data examinării
■ Se va include data și rezultatul ultimului examen
■ Dacă este prematur, se va realiza un plan pentru monitorizare incluzând data, ora programării.
■ Dacă este nou-născut la termen, precizați durata programării de rutină.
12. Starea la externare (ex. „stabil"), include și prognosticul dacă este limitat.
13. Locul în care se face externarea (ex. „acasă", „maternitate nivel 2", „nivel 3", „îngrijire cronică")
14. Numele medicului pediatru. Nr. de tel #: Fax #:
15. Îngrijire/Recomandări
a. Mesele nou-născutului, inclusiv cantitatea, densitatea calorică, frecvență
b. Medicamentație, inclusiv doză pentru fiecare medicament (concentrație pentru volume), frecvență.
c. Echipament medical și rezervele necesare
d. Dacă este indicat, recomandări legate de scaunul de mașină
e. Starea nou-născutului, statusul analizelor inclusiv valori și rezultate
f. Datele vaccinărilor
g. Recomandări/programări
16. Lista diagnosticelor la externare

CPAP, continous positive airway pressure, ECG, electrocardiogramă, GI, gastrointestinal, Hct, hematocrit, ROP, retinopatie de prematuritate.

Tabelul 18.5. Fișă cu instrucțiuni adiționale la externare

Resurse comunitare
■ **Centrul de toxicologie**.....(800) 222-1222
■ **Linia telefonică a problemelor parentale**.....(800) 632-8188
■ **Linia telefonică a femeilor agresate (disponibilă 24 de ore)**...(800) 799- SAFE
■ **Centrul pentru alcoolici și dependenți**.....(574) 234-6024
■ **Centrul pentru alcoolici și dependenți de droguri**.....(877) 322-6766
■ **Asociația mamelor de gemeni**.....(248) 231-4489
Alăptare
■ **Liga Leche** .....(877) 4- LaLeche
Ghiduri pentru părinți- când să suni doctorul copilului?
Orice schimbare în obiceiurile copilului
■ Somnolență crescută
■ Iritabilitate crescută
■ Poftă de mâncare scăzută
Oricare dintre următoarele
■ Dificultăți de respirație
■ Cianoză perioronazală sau perioculară
■ Febră (temperatură rectală) peste 100,0°F sau (axilar) peste 99,6°F sau temperatură scăzută (rectal) sub 97,0°F
■ Vomă sau diaree
■ Scutec uscat >12 ore
■ Tranzit intestinal absent >4 zile
■ Culoare roșu închis sau deschis a scaunului

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics* 2008;122(5):1119–1126.

Broedsgaard A, Wagner L. How to facilitate parents and their premature infant for the transition home. *Int Nurs Rev* 2005;52:196–203.

Bruder MB, Cole M. Critical elements of transition from NICU to home and follow-up. *Child Health Care* 1991;20:40–49.

Griffin JB, Pickler RH. Hospital-to-home transition of mothers of preterm infants. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2011;36:252–257.

Griffin T. Family-centered care in the NICU. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006;20: 98–102.

Maroney D. Evidence-based practice within discharge teaching of the premature infant 2005. **http://www.premature-infant.com/evidencebased.pdf**. Accessed December 15, 2011.

Moore KA, Coker K, DuBuisson AB, et al. Implementing potentially better practices for improving family-centered care in neonatal intensive care units: successes and challenges. *Pediatrics* 2003;111:e450–e460.

Smith VC, Dukhovny D, Zupancic JA, et al. Neonatal intensive care unit discharge preparedness: primary care implications. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(5):454–461.

Smith VC, Hwang SS, Dukhovny D, et al. Neonatal intensive care unit discharge preparation, family readiness and infant outcomes: connecting the dots. *J Perinatol* 2013;33(6):415–421.

Smith VC, Young S, Pursley DM, et al. Are families prepared for discharge from the NICU? *J Perinatol* 2009;29:623–629.

Sneath N. Discharge teaching in the NICU: are parents prepared? An integrative review of parents' perceptions. *Neonatal Netw* 2009;28:237–246.

Weiss ME, Lokken L. Predictors and outcomes of postpartum mothers' perceptions of readiness for discharge after birth. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009;38:406–417.

Dr.Zabavă-Ailincăi Cristina
Medic Rezident
Neonatologie

19 Luarea deciziilor și dilemele etice

Frank X. Placencia și Christy L. Cummings

PUNCTE CHEIE

- În general, părinților li se acordă dreptul de a lua decizii în numele copilului lor, în interesul acestuia, ca factori de decizie surogat (autoritatea parentală și responsabilitatea).
- Luarea deciziilor la comun ar trebui să implice echipa medicală și familia și ar trebui să includă cele mai actuale tehnici medicale împreună cu valorile și perspectivele părinților.
- Autoritatea părinților poate fi contestată atunci când deciziile medicale luate de părinți se opun în mod clar interesului superior al copilului.
- Reținerea și retragerea intervențiilor care susțin viața sunt morale, echivalente și acceptabile din punct de vedere etic în anumite situații în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU), deși, în practică, stoparea acestor intervenții poate fi, uneori, mai dificilă pentru familii și personal.
- Consultarea comitetului de etică poate fi o resursă inestimabilă, iar aceasta ar trebui să se realizeze și în alte cazuri medicale cu neconcordanțe etice.

I. EXPERIENȚA. Practica nenonatologică implică luarea deciziilor în toate aspectele legate de îngrijire. Cei mai mulți neonatologi se simt confortabil luând decizii clinice de rutină privind gestionarea funcției pulmonare sau cardiace, gestionarea infecțiilor, nutriției și a neurodezvoltării. Pe de altă parte, situațiile clinice cu implicații etice sunt adesea mai dificile pentru profesioniștii din sistemul medical și familie. Acestea includ deciziile privind instituirea, oprirea terapiei de susținere a vieții la pacienții cu afecțiuni ireversibile sau terminale cum ar fi imaturitatea extremă, encefalopatia hipoxic-ischemică severă, anumite anomalii congenitale sau alte condiții care sunt refractare la cele mai bune tratamente disponibile.

A. Principiile etice de care trebuie să ținem cont în procesul de luare a deciziilor din NICU includ: binefacerea, respectul pentru autonomie, justiție, alte principii și situații etice asociate cu relația medic-pacient, cum ar fi etica narativă, etica feministă sau etica îngrijirii.[1,2] Alte principii care trebuie să fie luate în considerare includ următoarele:

1. Deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe interesele cele mai bune ale copilului, indiferent de rasă, etnie, capacitate financiară sau alte

influenţe. Academia Americană de Pediatrie (AAP), sistemul judiciar şi diferiţi practicanţi ai bioeticii au adoptat cu toţii o formă a acestui standard, deşi interpretările lor au fost diferite.

2. Părinţii copilului servesc, în general, ca tutori legali şi morali (sau susţinători) pentru copilul lor. Relaţia părinţilor cu copiii este cea a responsabilităţii, nu a drepturilor. Deoarece copiii sunt incapabili de luarea deciziilor pentru ei înşişi, părinţii devin surogaţii lor pentru factorii de decizie. Prin urmare, părinţilor li se datorează respectul, autonomia în luarea deciziilor pentru copiii lor, atâta timp cât deciziile lor nu sunt în conflict cu interesul superior al copilului.
3. Medicul serveşte drept tutore care acţionează în interesul pacientului, utilizând cele mai actuale informaţii medicale bazate pe dovezi. În acest rol de susţinător pentru sugari, medicul supraveghează răspunsurile (deciziile) părinţilor pacientului său. Este responsabilitatea medicului să implice sistemul judecătoresc dacă acesta consideră că interesele copilului sunt ameninţate de decizia inadecvată a părinţilor.

B. Există o dezbatere considerabilă privind modul de definire al „intereselor superioare" ale copilului. Cea mai controversată problemă este dacă accentul principal ar trebui să fie conservarea vieţii (abordarea vitalistă) sau menţinerea unei anumite calităţi a vieţii (abordarea nonvitalistă). Această dezbatere cuprinde mai multe decizii dificile, deoarece devine din ce în ce mai posibil din punct de vedere tehnic să susţinem copiii mici şi bolnavi. Personalul şi părinţii se luptă deseori să facă alegerile medicale şi morale cele mai potrivite, prin luarea celor mai bune decizii. Aceste alegeri, inclusiv înţelegerea definiţiei unei vieţi de calitate adecvată, variază substanţial între familii şi profesionişti.

C. Consimţământul informat versus acordul parental. Comitetul AAP din 1995 a îmbrăţişat conceptul de acord parental cu privire la „Declaraţia politicii de bioetică Consimţământul informat, acordul parental şi consimţământul în practica pediatrică". Acordul parental, la fel ca şi consimţământul informat, impune ca părinţii să fie informaţi despre diferite opţiuni de tratament, precum şi de riscurile şi beneficiile acestora şi le permite să ia decizii în colaborare cu medicul. Acesta diferă de consimţământul informat prin faptul că derivă din obligaţia comună a părinţilor şi a medicilor de a lua decizii comune în interesul copilului, permiţând astfel medicului să aplice un plan de tratament fără permisiunea părinţilor (sau chiar împotriva dorinţelor acestora) dacă acest lucru este în mod clar în interesul copilului.

II. DEZVOLTAREA UNUI PLAN PENTRU APLICAREA DECIZIEI ETICE. Un proces etic, solid, bine definit şi riguros pentru luarea deciziilor este cheia prin care se evită rezultatele nedorite sau intervenţia unui organ al statului sau a unei instanţe juridice. NICU ar trebui să definească procesul de luare a deciziilor şi identificarea persoanelor (asitenţa medicală primară, personalul medical de supraspecialitate, serviciile sociale, persoanele care se ocupă cu problemele de etică medicală, consilierii juridici din spitale) care ar putea fi nevoiţi să participe la acest proces. Dezvoltarea în avans a acestui proces permite discuţii utile în rândul personalului NICU care încorporează cunoştinţe şi valori etice pentru un pacient într-o anume perioadă. În mod ideal, această pregătire va uşura stresul atunci când trebuie luată o decizie reală.

A. **Dezvoltarea unui program educaţional care să pregătească personalul NICU** să răspundă deciziilor dificile privind îngrijirea pacientului. Concentraţi-vă pe proces (cine, când, unde), precum şi pe substanţă (cum). Identificarea ariilor de consens şi de dezacord frecvent în cadrul unei secţii NICU subliniază o abordare generală a acestor situaţii ce pot oferi îndrumări utile. Programul educaţional ar trebui să fie disponibil pentru personalul NICU şi discutat în timpul instruirii noului personal. Comitetul de etică al spitalelor poate servi drept resursă educativă cu privire la modul de abordare al deciziilor etice.

B. **Identificarea situaţiilor etice comune** (ex. prematuritatea extremă, multiple anomalii congenitale, asfixie severă) care ar putea produce conflicte având astfel o serie de discuţii multidisciplinare despre aceste teme, ca parte a unui program educaţional. Aceste conversaţii ar trebui să includă o revizuire a dovezilor actualizate, a principiilor etice care stau la baza conflictelor şi să sublinieze zonele comune de acord sau dezacord. Aceste discuţii ajută la dezvoltarea unui consens privind valorile grupului, promovarea unei toleranţe pentru diferenţele individuale şi pentru stabilirea încrederii şi respectului între profesionişti. Scopul general este de a pregăti mai bine echipa medicală pentru situaţiile reale, recunoscând în acelaşi timp că fiecare situaţie este unică.

C. **Definirea şi susţinerea rolului părinţilor** care ar trebui să fie văzuţi ca factori de decizie primari pentru copilul lor, cu excepţia cazului în care au indicat altceva. Dorinţele părinţilor ar trebui să fie discutate împreună cu ei, deschis şi onest. Presupunerea etică şi juridică este că aceştia vor lua decizii care sunt în interesul superior al copilului lor (standard de interes superior) şi în contextul limitelor juridice şi sociale acceptate. În cazul în care personalul medical consideră că alegerea părinţilor nu este în interesul copilului, atunci medicii au obligaţia, ca avocaţi ai copilului, să treacă peste decizia părintească. Deşi trebuie depuse toate eforturile pentru a alinia opiniile părinţilor cu cele ale echipei medicale, în caz de dezacord în ceea ce priveşte tratamentul, pentru a servi interesele superioare ale copilului, ar trebui să fie consultate: comitetul de etică al spitalului, consilierul juridic spitalicesc şi serviciile sociale, iar dacă este necesar, poate fi implicată şi instanţa judecătorească. În această situaţie, medicul ar trebui să continue să servească drept avocatul copilului, în timp ce menţine, de asemenea, o comunicare deschisă cu părinţii.

D. **Dezvoltarea unui consens în rândul echipei de asistenţă medicală primară** înainte de a se întâlni cu părinţii. Întâlnirile echipei înainte de întâlnirile cu familia oferă cadrelor medicale oportunitatea de a clarifica dilemele, opţiunile care vor fi oferite familiei şi au menirea de a ajunge la un consens în privinţa recomandărilor. De asemenea, permit echipei să stabilească cine va comunica cu familia pentru a ajuta la menţinerea consecvenţei în timpul discuţiilor cu privire la problemele complicate atât din punct de vedere medical cât şi etic. În diverse practici, o gamă largă de opinii este comună. Stabilirea unui forum în care echipa principală poate solicita opiniile altora cu privire la problemele medicale şi etice specifice cazului serveşte unor scopuri multiple: (i) identificarea opţiunilor alternative de tratament, (ii) identificarea personalului (medici, asistente medicale etc.) ce va urma un curs de pregătire pe care unii membri actuali nu ar putea să îl urmeze, şi (iii) crearea unui consens în cadrul grupului privind un anumit mod de acţiune care poate fi prezentat comitetului de etică al spitalului, dacă este cazul.

E. **Identificarea resurselor disponibile.** Determinarea rolurilor serviciului social, preotului, avocatului spitalului şi comitetului de etică din spital.

Persoanele care cunosc politicile spitalicești existente în situații obișnuite (cum ar fi „Nu încercați să resuscitați"), ordinele sau retragerea suportului de susținere a vieții ar trebui să fie incluse în discuția multidisciplinară de mai sus. Unul sau doi oameni cu resurse cheie, cu experiență suplimentară, care sunt ușor contactabili ar trebui, de asemenea, să fie identificați. Acești profesioniști ar trebui să fie familiarizați cu politicile spitalelor, cu codurile etice ale unităților medicale, precum și cu cele ale organizațiilor naționale cum ar fi AAP sau Asociația Medicală Americană, aplicabile legilor statului. Acești oameni cu resurse esențiale sunt adesea membri în grupul comitetului de etică al spitalelor, care poate fi disponibil fără a urmări neapărat o consultare formală a eticii.

F. **Decizii de bază privind informațiile medicale exacte și actualizate.** Etica de calitate începe cu fapte bune. Este nevoie de timp pentru a acumula datele relevante. Este posibil ca serviciile de consultanță să furnizeze informații valoroase. Fiți consecvenți în a pune aceleași întrebări adecvate în fiecare set clinic. Răspunsurile la aceste întrebări pot varia de la un caz la altul, dar întrebările referitoare la principiile etice trebuie să fie întotdeauna solicitate. Aveți grijă să setați certitudinea ca pe un obiectiv de atins, deoarece în NICU este aproape imposibil de realizat. În schimb, un grad rezonabil de certitudine medicală este adesea mult mai posibil de atins. Pe măsură ce ponderea consecințelor unei decizii crește, la fel crește și rigiditatea cerinței unui grad rezonabil de certitudine și importanța implicării părinților în procesul decizional.

G. **Oamenii cu o conștiință onestă nu pot fi de acord.** Cadrele medicale individuale trebuie să se simtă libere, să se îndepărteze de la îngrijirea pacientului în cazul în care au conflicte de natură etică, cu decizia echipei primare și a părinților. Acest conflict ar trebui să fie discutat cu medicul sau cu cei care îngrijesc pacientul din NICU. Părinții și cei care se ocupă de copil trebuie să poată contesta deciziile unei persoane către directorul medical sau direct către comitetul de etică al spitalului. Nici un sistem nu va oferi o certitudine absolută că decizia „corectă" va fi întotdeauna aplicată. Cu toate acestea, un sistem care este sistematic, construit pe o abordare care stabilește o procedură pentru tratarea acestor probleme dificile este probabil cel mai bun pentru a lua decizii acceptabile.

III. NOU-NĂSCUȚII EXTREM DE PREMATURI.

Aproape toate secțiile NICU s-au luptat cu decizii privind nou-născuții la pragul de viabilitate și cu întrebarea „cât de mic este prea mic". Practica de resuscitare la nou-născuții prematuri extremi prezintă provocări medicale și etice dificile. Tehnologia actuală permite unora dintre acești sugari să supraviețuiască, dar cu un mare risc pentru neurodezvoltare. Părinții pot cere ca neonatologii să folosească terapii agresive, în ciuda prognosticului nefavorabil. Neonatologii sunt îngrijorați că instituirea acestor terapii poate să nu fie cel mai potrivit mod de acțiune. Declarația AAP privind îngrijirea perinatală la pragul de viabilitate cuprinde mai multe domenii cheie: (i) Părinții trebuie să primească informații adecvate și actuale despre supraviețuirea potențială a sugarului, rezultatele pe termen scurt și lung, (ii) medicii sunt obligați să cunoască cele mai actuale date naționale și locale privind supraviețuirea și (iii) alegerea părinților ar trebui respectată, pe cât posibil, împreună cu decizia comună luată atât de părinți cât și de medici, ca standard. Pe măsură ce se acumulează mai multă experiență în aceste situații foarte dificile, discuțiile ulterioare sunt susceptibile de a conduce la un consens mai mare în acest domeniu. Ghidurile pentru resuscitare în funcție de vârsta gestațională sau greutatea la naștere sunt intenționat vagi, deoarece aceștia sunt numai câțiva dintre factorii implicați în estimarea rezultatului. Pentru aceste decizii și recomandări, medicii trebuie să țină cont de specificul fiecărei sarcini, precum și de datele locale rezultate (vezi Institutul Național al Copilului Dezvoltarea sănătății și dezvoltării umane perinatale: http://www.nichd.nih.gov/about/org/cdbpm/pp/prog_epbo/epbo_case.cfm).

IV. HOTĂRÂREA DE REDIRECȚIONARE A TRATAMENTULUI DE SUSȚINERE A VIEȚII CĂTRE CEL PALEATIV.

Una dintre cele mai dificile probleme este aceea de a decide când mențineți sau retrageți terapiile de susținere a vieții. Filozofiile și abordările sunt diferite în rândul celor care oferă îngrijiri în NICU. Declarația AAP privind neinițierea sau retragerea asistenței medicale intensive pentru nou-născuții cu risc ridicat subliniază câteva domenii-cheie: (i) deciziile privind neinițierea sau retragerea terapiei intensive ar trebui să fie luate de echipa de îngrijire în colaborare cu părinții, care trebuie să fie bine informați cu privire la starea și prognosticul copilului; (ii) părinții ar trebui să fie participanți activi la procesul decizional; (iii) trebuie acordată îngrijire de compasiune pentru toți sugarii, inclusiv pentru cei care nu primesc îngrijiri de terapie intensivă și (iv) este necesar să se acorde îngrijire intensivă atunci când este considerată a fi benefică pentru copil și nu atunci când se consideră a fi dăunătoare, fără niciun beneficiu sau chiar inutilă. Un model care trebuie luat în considerare pune accentul pe o abordare obiectivă, interdisciplinară pentru a determina cel mai bun mod de acțiune.

A. Scopul procesului este de a identifica acțiunea care este **în interesul copilului**. Interesele altora, inclusiv ale familiei și persoanelor care îi îngrijesc copilul, sunt mai puțin prioritare, dar ar trebui, de asemenea, să fie luate în considerare.

B. **Luarea deciziilor ar trebui să se bazeze pe date științifice.** Echipa medicală ar trebui să exploreze toate modurile posibile pentru a maximiza colectarea de date relevante pentru etică. Trebuie căutate informații privind terapiile alternative și prognosticul. Datele obiective sunt evaluate în contextul întâlnirilor echipei primare. Consulturile de supraspecialitate trebuie efectuate când sunt indicate și incluse în deliberările echipei primare. Adesea, aceste consulturi pot adăuga contribuții suplimentare pentru a răspunde la întrebările pe care echipa principală încearcă să le adreseze. Este important ca aceste consulturi să fie revizuite cu echipa principală înainte de a discuta astfel de informații cu părinții.

C. **Stabilirea deciziilor ar trebui să fie ghidată de valorile și obiectivele părinților.** Atunci când decizia de a reține sau retrage un tratament medical de susținere a vieții devine principala problemă, echipa trebuie să țină cont de cele mai bune date disponibile, implicațiile lor și gradul lor de certitudine. Scopul ar trebui să fie acela de a construi un consens cu privire la cel mai bun plan de îngrijire a copilului și/sau recomandări pentru părinți. Uneori, va exista un sprijin științific puternic pentru o anumită opțiune. În alte cazuri, trebuie să se estimeze cel mai bun mod de acțiune. În acest timp, este deosebit de important să căutați în mod activ feedback de la părinți aspecte privind gândurile, sentimentele și înțelegerea situației clinice. Trebuie subliniat faptul că diferite persoane ajung la același consens în momente diferite. Sprijinirea fiecărui participant prin acest proces este importantă până când toți înțeleg, acceptă consensul și apoi pot să decidă în unanimitate.

D. Trebuie respectat rolul părinţilor ca factor de decizie surogat. Acesta începe cu o comunicare complet transparentă. Echipa de îngrijire primară trebuie să se întâlnească în mod regulat cu părinţii pentru a discuta progresul copilului, starea actuală, planul de îngrijire şi să facă un rezumat pentru echipa medicală şi cea de etică. Opiniile părinteşti sunt întotdeauna luate în considerare; cel mai probabil acestea pot să influenţeze deciziile atunci când rămâne neclar ce opţiune este în interesul copilului (ex. continuarea vs. întreruperea tratamentului care susţine viaţa). Nu este de aşteptat ca părinţii să evalueze datele clinice în mod izolat. Chiar şi în cazuri de incertitudine medicală, echipa primară evaluează obiectiv ceea ce este cunoscut, precum şi ceea ce rămâne nesigur în ceea ce priveşte starea şi/sau prognosticul copilului, împreună cu valorile şi dorinţele părinţilor. De asemenea, echipa ar trebui să ofere părinţilor cea mai bună evaluare şi recomandare. În faţa unei incertitudini medicale adevărate, dorinţele părintilor ar trebui susţinute în ciuda celor ale echipei medicale primare.

E. Există un acord între cercetătorii de bioetici şi jurişti care susţine că nu este nicio deosebire etică între **reţinerea şi retragerea tratamentelor vitale.** Prin urmare, un studiu terapeutic al tratamentului care susţine viaţa este acceptabil, iar părinţii şi personalul nu trebuie să se simtă nemulţumiţi de retragerea acestui tip de tratament dacă el nu a îmbunătăţit niciodată starea copilului şi, prin urmare, nu serveşte intereselor sale superioare. În practică, acest gest poate fi cel mai dificil din punct de vedere emoţional şi psihologic pentru familii, şi chiar pentru personalul medical. Cu toate acestea, nu se foloseşte abordarea de instituire şi apoi de oprire a terapiei care este nonbenefică şi poate duce la unul din cele două rezultate negative: (i) Tratamentul non-benefic, eventual chiar nociv, poate fi continuat mai mult decât este necesar şi (ii) unii sugari care ar putea beneficia de tratament adecvat pot fi excluşi dacă se crede că tratamentul ar prelungii în mod inutil viaţa unui număr mare de sugari a căror stare nu s-ar îmbunătăţi. Preşedintele Comisiei pentru etică medicală susţine că retragerea tratamentului de întreţinere a vieţii, după ce acesta nu şi-a demonstrat eficienţa, poate fi mai justificată decât presupunerea inutilităţii şi, prin urmare, refuzul tratamentului. Această abordare sprijină conceptul de „studiu de terapie intensivă" în care personalul şi familia sunt de acord să înceapă tratamentul care susţine viaţa şi să îl întrerupă dacă devine clar că tratamentul continuu nu mai este în interesul copilului.

Amendamentul din 1984 privind tratamentul, prevenirea abuzului şi a neglijenţei copiilor (CAPTA, Child Abuse and Neglect Prevention and Treatment Act) defineşte tratamentul ca NEINDICAT medical dacă copilul este în comă ireversibilă; dacă ar prelungi doar intervalul de timp până la deces şi dacă nu ar fi eficace în ameliorarea sau corectarea tuturor condiţiilor care ameninţă viaţa; dacă ar fi inutil din punct de vedere al supravieţuirii; sau dacă ar fi practic inutil şi inuman pentru supravieţuire. Aceste condiţii protejează drepturile copiilor la tratament, în ciuda condiţiilor sau potenţialului lor handicap şi susţin importanţa determinării calităţii vieţii în îngrijirea lor. Pot apărea conflicte substanţiale dacă îngrijitorii şi părinţii nu sunt de acord cu privire la obiectivele de îngrijire. NICU trebuie să fie pregătită pentru aceste circumstanţe.

F. Comisia de etică din spital este utilă atunci când echipa primară nu poate ajunge la un consens sau nu este de acord cu dorinţele părinţilor, atunci

când sunt în mod vădit dăunătoare şi/sau opuse interesului superior al copilului. Consultarea cu comitetul de etică contribuie la încurajarea comunicării între toate părţile implicate şi la îmbunătăţirea procesului de luare a deciziilor în colaborare. Ei pot deseori reduce tensiunile dintre părinţi şi persoanele care îngrijesc copilul şi astfel permit soluţionarea problemei.

Bibliografie

Amendments to Child Abuse Prevention and Treatment Act (CAPTA), 42 USC §5101 (1984).

American Academy of Pediatrics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;95:314–317.

Batton DG. Clinical report—antenatal counseling regarding resuscitation at an extremely low gestational age. *Pediatrics* 2009;124:422–427.

Bell EF. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics* 2007;119:401–403.

Goldworth A, Silverman W, Stevenson DK, et al. *Ethics and Perinatology*. New York, NY: Oxford University Press; 1995.

Mercurio MR. The ethics of newborn resuscitation. *Semin Perinatol* 2009;33(6): 354–363.

Mercurio MR. The role of a pediatric ethics committee in the newborn intensive care unit. *J Perinatol* 2011;31(1):1–9.

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Deciding to Forego Life-Sustaining Treatment: A Report on the Ethical, Medical, and Legal Issues in Treatment Decisions.* Washington, DC: U.S. Government Publishing Office; 1983.

Lecturi sugerate

1. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Committee Opinion No. 390, December 2007. Ethical decision making in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1479–1487.
2. Cummings C, Mercurio M. Maternal–fetal conflicts. In: Diekema DS, Mercurio MR, Adam MB, eds. *Clinical Ethics in Pediatrics: A Case-Based Textbook.* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2011:51–56.

20 Managementul îngrijirilor paliative neonatale

Caryn E. Douma și Patrick Jones

PUNCTE CHEIE

- Decesele din perioada neonatală sunt mai frecvente decât în oricare alt moment al copilăriei; în majoritatea cazurilor se recurge la retragerea tratamentelor care susțin viața.
- Îngrijirea de înaltă calitate acordată la sfârșitul vieții (paliativ) reprezintă o prelungire naturală a unei abordări centrate pe familie în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU).
- Asocierea ghidurilor disponibile cu preferințele familiei asigură o îngrijire adecvată, de mare precizie până la sfârșitul vieții și totodată suportul emoțional după o pierdere.

I. INTRODUCERE. Asigurarea unei îngrijiri pline de compasiune la sfârșitul vieții și centrată pe familie în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) este o provocare pentru profesioniștii din sistemul medical. Echipa de medici trebuie să echilibreze nevoile medicale ale copilului cu cele ale părinților și familiei. Părinții sunt profund afectați de compasiunea și modul în care sunt tratați de către personalul medical în timpul îngrijirii paliative. Deși decesul unui nou-născut este un eveniment devastator, cunoștințele și abilitățile echipei multidisciplinare pot influența foarte mult posibilitatea părinților de a face față în mod eficient pierderii acestuia.

În ciuda progreselor în îngrijirea neonatală, cei mai mulți copii mor în perioada perinatală și neonatală comparativ cu oricare altă perioadă a copilăriei. Majoritatea deceselor neonatale din Statele Unite ale Americii se datorează malformațiilor congenitale și afecțiunilor legate de perioada scurtă de gestație și greutatea mică la naștere.

Pentru multe familii, o afecțiune letală sau amenințătoare de viață poate fi diagnosticată precoce pe durata sarcinii; prin urmare, oportunitatea de a începe procesul de luare a deciziilor este oferită înaintea internării în NICU. Azilurile perinatale reprezintă alternativa pentru oprirea sarcinii și oferă o abordare structurată pentru părinți și pentru echipa de îngrijire în momentul în care dezvoltă un plan pentru a determina cele mai bune condiții pentru copil și pentru familie.

II. PRINCIPIILE ȘI DOMENIILE ÎNGRIJIRII PALIATIVE CENTRATE PE FAMILIE. Asigurarea unei îngrijiri de calitate la sfârșitul vieții este un proces care permite comunicarea clară și persistentă oferită de o echipă multidisciplinară plină de compasiune în cadrul unui proces comun de luare a deciziilor. Asigurarea sprijinului emoțional și fizic precum și îngrijirea ulterioară dă părinților posibilitatea să înceapă procesul de vindecare odată ce se reîntorc acasă.

Domeniile paliative cuprind îngrijirea centrată pe familie în unitatea de terapie intensivă. Aceste domenii oferă îndrumare și măsuri de evaluare care asigură calitatea îngrijirilor paliative la sfârșitul vieții.

A. Procesul de luare a deciziilor centrate pe pacient și pe familie

B. Comunicarea între membrii echipei multidisciplinare, părinți și familie.

C. Sprijinul spiritual al familiilor

D. Sprijinul emoțional și practic al familiilor

E. Managementul simptomelor și asigurarea confortului

F. Continuarea procesului de îngrijire

G. Sprijin emoțional și organizatoric pentru personalul medical

III. COORDONAREA ÎNGRIJIRII

A. Comunicarea și colaborarea. Sprijinul familiei în cadrul NICU se bazează în mare parte pe comunicarea dintre familie și echipa medicală și pe relația dintre membrii echipei medicale. Un model de îngrijire prin colaborare care permite medicilor, asistentelor și celorlalți membrii ai echipei să lucreze în mod cooperativ și să împărtășească decizii, respectând în același timp contribuția unică a fiecăruia, asigură un mediu în care se pot acorda cele mai bune îngrijiri.

1. Îngrijirea oferită la sfârșitul vieții este o extensie a relației deja existente dintre echipa medicală și nou-născut împreună cu familia. Personalul poate facilita această relație prin următoarele moduri:
   a. Comunicarea cu familiile prin intermediul unor întâlniri frecvente cu echipa medicală inițială.
   b. Includerea echipei obstetricale și a altor consultanți, atunci când este cazul.
   c. Încurajarea vizitelor din partea rudelor și sprijinul din partea familiei extinse.
   d. Încurajarea integrării obiceiurilor culturale și spirituale.
   e. Asigurarea unui mediu care să permită părinților să dezvolte o relație cu copilul lor prin vizitarea și ținerea în brațe oricând este posibil din punct de vedere medical.
2. Părinții doresc să le fie oferite informații într-o manieră clară și concisă și apreciază onestitatea și transparența.
3. Recomandările clare cu privire la obiectivele îngrijirii (suportul vital vs. asigurarea confortului) din partea echipei medicale sunt necesare și pot elibera părinții de o parte din povara luării deciziei în contextul sfârșitului vieții.
4. Majoritatea deceselor neonatale au loc în urma deciziei de suprimare a tratamentul care susține viața
5. Înaintea întâlnirii cu familia pentru a discuta redirecționarea îngrijirii de la tratament către confortul paliativ, este important ca echipa multidisciplinară să fie de acord asupra obiectivelor îngrijirii și să identifice nevoile pacientului și ale familiei.

6. Să rezolve conflictele din cadrul echipei la începutul operațiunii, cu ajutorul suportului disponibil din partea profesioniștilor, cum sunt consultanții în etică medicală sau cei spirituali.
7. Este important ca echipa să ajungă la un acord comun înaintea întâlnirii cu familia.
8. Se recomandă ca un purtător de cuvânt (de obicei medicul curant) să mențină continuitatea comunicării.

B. Luarea deciziei centrate pe pacient sau pe familie

1. Cei mai mulți părinți vor să fie implicați în luarea deciziei de a trece de la îngrijirea în scop curativ la cea paliativă, însă nu toți sunt capabili sau dispuși să aibă responsabilitatea deciziei finale. Ei se bazează pe echipa de îngrijire să interpreteze informațiile și să expună opțiunile într-o manieră plină de compasiune și sensibilă, care să încorporeze nevoile lor personale și nivelul dorit de implicare.
2. Părinții trebuie să se simtă susținuți indiferent de decizia luată.
3. Modul de comunicare și calitatea relației dintre membrii echipei pot influența abilitatea părinților de a înțelege informațiile prezentate și de a ajunge la un consens cu echipa medicală.
4. Împărtășirea deciziilor implică susținerea și participarea întregului personal.
5. Faceți cunoștință cu familia într-o zonă privată, liniștită și acordați timp suficient pentru ca familia să înțeleagă informațiile prezentate și recomandările echipei.
   a. Oferiți-le un translator medical dacă este necesar.
   b. Faceți referire la copil după nume.
   c. Întrebați părinții cum se simt și cum percep situația.
   d. Odată ce a fost luată decizia de a reorienta îngrijirea de la susținerea vieții către măsuri de paliație, dezvoltați un plan specific împreună cu familia care să implice o descriere a modului în care va fi îndepărtat suportul de menținere a vieții și determinați nivelul de participare dorit de părinți.

C. Retragerea tratamentului de susținere a vieții

1. Odată ce a fost luată decizia de a retrage tratamentul de susținere a vieții și de a asigura confortul paliativ, familiei trebuie să i se asigure un mediu liniștit, retras, care să îi găzduiască pe toți cei pe care familia dorește să-i includă.
2. Personalul ar trebui organizat astfel încât o asistentă și un medic să fie oricând disponibili pentru familie.
3. Acordați părinților timp suficient să-și creeze amintiri și să devină o familie. Permiteți-le să-și îmbrățișeze, fotografieze, îmbăieze și îmbrace copilul, înaintea, în timpul, sau după îndepărtarea ventilației mecanice sau a altor tratamente de susținere a vieții.
4. Discutați întregul proces cu părinții, inclusiv îndepărtarea sondei endo-traheale și managementul durerii. Descrieți cu blândețe cum va arăta copilul și măsurile pe care personalul medical le va lua pentru a asigura nou-născutului un sfârșit confortabil, fără durere. Spuneți-le că moartea nu va avea loc întotdeauna imediat.
5. Asigurați organizarea unui botez sau sprijin spiritual dacă se dorește; încorporați obiceiurile spirituale și culturale în planul de îngrijire, dacă se dorește.

6. Scopul îngijirii paliative este de a oferii o moarte fără durere. Anticipați medicamentele care pot fi necesare, păstrând abordul intravenos. Întrerupeți relaxarea musculară înainte de detubare. Scopul utilizării medicamentelor ar trebui să fie acela de a asigura nou-născutului o stare cât se poate de liniștită.
7. Când copilul este detubat, suprimați toate cateterele venoase inutile și apartura.
8. Permiteți părinților să stea în prezența copilului atâta timp cât doresc după ce este îndepărtat suportul vital. Asistenta medicală și medicul curant trebuie să fie în apropiere pentru a sprijinii familia, a evalua ritmul cardiac și confortul copilului.
9. Atunci când familia mai are un supraviețuitor (sarcină multiplă), este important ca echipa de îngrijire să mărturisească dificultatea pe care o va reprezenta atât momentul decesului, cât și perioada de doliu.
10. Necropsia trebuie discutată, cu discreție, de către medicul curant, înainte sau după moarte.
11. Creați o cutie cu amintiri care să includă cartonul pentru pătuț, fotografii, îmbrăcăminte, o șuviță mică de păr, amprente ale picioarelor sau mânilor și alte amintiri acumulate în timpul vieții copilului. Păstrați-le într-un loc anume dacă familia nu dorește să le vadă sau să le păstreze în momentul morții. Părinții își schimbă de multe ori gândirea în timp și sunt recunoscători că aceste obiecte au fost păstrate.
12. Asigurați-vă că au fost realizate fotografii ale copilului. Părinții care au mai mulți copii vor dori adesea o fotografie a copiilor lor împreună sau o imagine de familie. Este util pentru NICU să aibă o cameră digitală și o imprimantă disponibilă. „Acum, mă întind să dorm" (NILMDTS, Now I Lay Me Down To Sleep) este o organizație care folosește fotografi voluntari profesioniști și este disponibilă în multe comunități.

D. Susținerea emoțională și de organizare a personalului

1. O întâlnire de dezbatere pentru toți membrii echipei de îngrijire, după moartea unui copil oferă oportunitatea celor implicați de a-și împărtăși gândurile și emoțiile, dacă doresc. Preoții și asistenții sociali reprezintă adesea sprijinul potrivit pentru personal și sunt de obicei considerați parte din echipa de îngrijire.
2. Revizuirea evenimentelor din jurul morții ajută la identificarea a ceea ce s-a desfășurat în mod corect și a oportunităților de îmbunătățire.
3. Sprijinul instituțional poate include concediu funerar plătit, consiliere și ceremonii de amintire.
4. Recunoașterea și modalitatea de abordare a răspunsului personalului medical cu privire la durere, la locul de muncă, reprezintă o parte necesară din planul de îngrijire de la sfârșitul vieții.
5. Multe instituții au dezvoltat programe oficiale pentru a sprijini personalul care lucrează cu pacienții aflați la sfârșitul vieții. Programele includ adesea grupuri de sprijin, consiliere, ateliere de scriere și alte intervenții. Crearea de ritualuri și oferirea timpului necesar pentru a reflecta înainte de întoarcere la pacienți pentru a-i îngriji, poate fi de ajutor.

IV. PROCESUL DE CONSILIERE ÎN URMA DECESULUI

A. Principii generale. Procesul de consiliere în urma decesului oferă sprijin continuu familiilor în momentul în care acestea se întorc acasă pentru a continua perioada de doliu. Este posibil ca unele familii să nu dorească contactul cu echipa după ce se întorc acasă, în timp ce altele ar putea dori întâlniri sau apeluri mai frecvente. Înainte de a părăsi spitalul, este important ca un membru al echipei să analizeze programul de consiliere care va fi urmat. Un pachet cu pliante și un sumar al programelor specifice ale spitalului privind pierderea nou-născutului va ajuta familia cu mijloace de alinare a durerii și cu informații de contact. Majoritatea programelor includ apeluri de monitorizare și scrisori în prima și între a 4-a și a 6-a săptămână de la decesul nou-născutului. O întâlnire ulterioară cu echipa oferă familiei posibilitatea revizuirii evenimentelor ce au stat în jurul decesului inclusiv rezultatele necropsiei, dacă este cazul. Pe lângă scopul de a asigura suport familiei, întâlnirea va permite echipei să evalueze nevoia de sprijin necesar pe viitor și va oferi recomandări ce pot include grupuri de susținere și consiliere.

B. Îngrijirea oferită de către spital

1. Un membru desemnat al echipei sau coordonatorul ar trebui să revizuiască programul și materialele pentru deces, împreună cu părinții sau cu un membru al familiei. Adesea, un membru din familie este cel mai în măsură să asimilieze aceste informații și să le comunice părinților la momentul oportun.
2. Descrieți pe scurt etapele de doliu și la ce să vă așteptați în următoarele zile/săptămâni.
3. Ar trebui oferite informații cu privire la perioada lactației, iar dacă este cazul realizați un plan pentru urmărirea și suprimarea lactației.
4. Asigurați asistență în procesul de îngropare sau incinerare.
5. Medicul obstetrician al familiei, pediatru și alți susținători ai comunității ar trebui să fie informați despre moartea copilului.
6. Un reprezentant al echipei principale sau un membru desemnat, cu pregătirea necesară ar trebui să-și asume responsabilitatea pentru coordonarea programului de consiliere în urma decesului. Această persoană va fi responsabilă pentru organizarea și documentarea procesului de consiliere.
7. Acordați asistență familiei în momentul în care părăsește spitalul fără copilul lor. Dacă este posibil, asigurați-le parcarea preplătită cu un valet sau o escortă la ușă.

C. Consiliere după externare

1. Contactați familia în prima săptămână pentru a-i oferi oportunitatea de a pune întrebări și a vă oferi sprijinul. Coordonatorul desemnat pentru consiliere își asumă responsabilitatea pentru efectuarea apelului și a documentației. Alți membri ai echipei de îngrijire ar putea dori să mențină contactul dacă au dezvoltat o relație strânsă cu familia. Este important să discutați cu familia despre detaliile specifice consilierii/urmăririi, înainte de externare.
2. Părinții apreciază primirea unui card de simpatie, semnat de membrii echipei primare, trimis la domiciliu în primele câteva săptămâni și comunicarea la intervale stabilite.

3. Programați o întâlnire de consiliere cu familia la aproximativ 4 până la 6 săptămâni de la moartea copilului. Timpul va depinde de disponibilitatea rezultatelor necropsiei și a preferințelor părinților. În unele cazuri, familia nu va dori să se întoarcă la spital sau să continue contactul. Coordonatorul va fi sigur că acest lucru este documentat și stabilește ca familia să fie consiliată de un profesionist de îngrijire primară sau de altă agenție comunitară. Apeluri pentru consiliere pot fi efectuate în cazul în care familia este de acord.
4. Întâlnirile trebuie să includă o revizuire a evenimentelor legate de moartea copilului, rezultatele necropsiei sau altor studii și implicațiile pentru viitoarele sarcini.
5. Trebuie să se facă o evaluare pentru a determina capacitatea de adaptare a familiei deoarece acestea continuă procesul de îndurerare cu sesizările către profesioniști sau agenți corespunzători, inclusiv grupuri de sprijin pentru deces, dacă este necesar.
6. Trimiteți o scrisoare și inițiați un apel telefonic în jurul aniversării de 1 an de la moartea copilului. Aceasta poate fi o perioadă dificilă pentru familie. Multe familii își dezvoltă propriile ritualuri pentru a sărbători viața copilului lor în această perioadă. Contactul cu membrii echipei lor de îngrijire este foarte apreciat.
7. Planul pentru viitoarele întâlniri dacă familia dorește.

Bibliografie

Balaguer A, Martín-Ancel A, Ortigoza-Escobar D, et al. The model of palliative care in the perinatal setting: a review of the literature. *BMC Pediatr* 2012;12:25. doi:10.1186/1471-2431-12-25.

Koopmans L, Wilson T, Cacciatore J, et al. Support for mothers, fathers and families after perinatal death. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD000452. doi:10.1002/14651858.CD000452.pub3.

Resurse online/website-uri

British Association of Perinatal Medicine Working Group Report. Palliative care (supportive and end of life care): a framework for clinical practice in perinatal medicine. **http://nebula.wsimg.com/c84cb7310f1d226b1072c-40c0c7754ac?AccessKeyId=BE16207C1CC3A18A9A3A&disposition=0&allow origin=1**. Accessed August 1, 2015.

Gundersen Health System. Resolve through Sharing: bereavement services home. **http://www.gundersenhealth.org/resolve-through-sharing**. Accessed August 1, 2015.

Texas Pediatric Society. Palliative care toolkit. **https://txpeds.org/palliative-care-toolkit**. Accessed August 1, 2015.

21 Nutriția

Diane M. Anderson, Brenda B. Poindexter și Camilia R. Martin

PUNCTE CHEIE

- Laptele matern este cea mai bună sursă de hrană pentru nou-născuții la termen dar și pentru prematuri.
- Nutriția precoce influențează dezvoltarea neurologică și creșterea copiilor.
- Evaluarea creșterii este esențială pentru asigurarea nutriției optime.

Imediat după naștere, nou-născuții la termen se adaptează rapid de la o rezervă nutrițională constantă intrauterină, la hrănirea inconstantă cu lapte. Prematurii sunt expuși la un risc nutrițional. Acești copii sunt născuți cu rezerve nutriționale limitate datorită prematurității și imaturității sistemului metabolic, dar și a creșterii cerințelor de hrană. Patologia medicală sau cea chirurgicală asociată deseori cu prematuritatea, poate altera cererea de hrană și poate complica aportul adecvat al nutrienților. Supraviețuirea nou-născuților cu risc înalt continuă să se îmbunătățească, datele curente sugerează că nutriția imediată poate să amelioreze atât rezultatele pe termen scurt, cât și pe cele pe termen lung.

I. CREȘTEREA

A. Compoziția corpului fetal se modifică pe parcursul perioadei de gestație, stocarea majorității nutrienților având loc în ultima parte din trimestrul al doilea și în trimestrul al treilea. Nou-născuții la termen au suficient glicogen si resurse de grăsime pentru a rezista „înfometării" relative din primele zile de după naștere. În opoziție, prematurii utilizează rapid rezerva limitată de nutrienți de glicogen si nitrogen, astfel devenind hipoglicemici și catabolici dacă nu se acționează rapid cu terapie nutrițională adecvată. În practică este general asumat faptul că severitatea insuficienței nutriționale este în strânsă legatură cu vârsta gestațională și greutatea la naștere.

B. Creșterea postnatală diferă de creșterea intrauterină, în sensul că începe cu o perioadă de pierdere în greutate, în primul rând datorită pierderii de lichid extracelular. Nou-născuții la termen pot avea o scădere fiziologică în greutate cuprinsă între 5% și 10% din greutatea de la naștere. Din punct de vedere istoric se consideră că la nou-născuții prematuri scăderea în greutate poate fi de 15% din greutatea de la naștere, cu o pierdere în greutate în primele 4-6 zile postnatale și o revenire la greutatea de la naștere în 14-21 de zile. Această pierdere în greutate poate fi atenuată la majoritatea prematurilor prin nutriția precoce. În prezent nu există o masură larg acceptată a creșterii neonatale care să cuprindă atât pierderea în greutate cât și câștigul ulterior caracteristic acestei perioade. În general, obiectivele din practică

sunt limitarea gradului și duratei scăderii greutății de la naștere la copiii prematuri și facilitarea recâștigării greutății de la naștere în decurs de 7-10 zile.

C. După atingerea greutății de la naștere, standardele de referință pentru evaluarea creșterii și cererilor nutriționale la un nou-născut prematur sunt creșterea intrauterină și acumularea de nutrienți. Creșterea în greutate are ca scop caștigarea a 15-20 g/kg/zi pentru copiii <2 kg și 20-30 g/zi pentru copiii mai mari de 2 kg; 1 cm în lungime și 1 cm în circumferința craniană pe săptamană. Deși aceste obiective nu pot fi inițial realizabile la unii copii prematuri care asociază și alte afecțiuni, Academia Americană de Pediatrie (AAP, American Academy of Pediatrics) recomandă reproducerea creșterii fetale conform vârstei gestationale. Eforturile de a minimiza deficitele postnatale cumulative de nutrienți încep în primele zile de după naștere și necesită o abordare care combină nutriția parenterală cu cea enterală.

D. Măsurători seriate ale greutății, perimetrului cranian și lungimii reprezentate grafic pe curbele de creștere oferă informații valoroase în evaluarea nutrițională a copilului prematur. Diagramele de creștere specifice sexului sunt disponibile pe baza curbelor de creștere intrauterine, greutății, lungimii și circumferinței capului. Diagramele de creștere Fenton revizuite[1] combină creșterea intrauterină cu diagramele Organizației Mondiale a Sănătății (WHO, World Health Organization) pentru a construi o diagramă de creștere de la 22 până la 50 de săptămâni de vârstă postmenstruală (PMA, postmenstrual age). Graficul creșterii prematurilor este preluat din șase țări, conținând toate curbele de la cele pentru prematuri până la curbele WHO pentru nou-născuții la termen. Graficul acesta reflectă creșterea rapidă demonstrată (figurile 21.1A, B). Curbele de creștere Olsen[2] sunt bazate pe studierea unui grup populațional extins, contemporan, divers din punct de vedere rasial din S.U.A. (Fig. 21.2A-D). Sugarii pot fi urmăriți între 23 și 42 de săptămâni de PMA pe curbe pentru greutate, lungime și circumferința capului specifice fiecărui sex în parte. De asemenea, sunt disponibile și curbe pentru indicele de masă corporal (BMI, body mass index) și pentru creșterea postnatală. Curbele creșterii postnatale urmăresc aceiași sugari în timp (curbele de creștere longitudinale) și sunt disponibile într-un număr de studii unicentrice din NICU și de studii multicentrice de la Institutul Național pentru Sănătatea Copilului și Dezvoltare Umană (NICHD, National Institute of Child Health and Human Development) (2000). Aceste curbe, totuși, arată o creștere *reală*, nu ideală. Creșterea intrauterină rămâne standardul de aur pentru comparație.

E. Pentru un copil cu vârstă gestațională corectată, Centrul pentru Controlul și prevenția bolilor (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) recomandă Standardele de Creștere ale Copiilor 2006 ale WHO pentru monitorizarea creșterii. Acești sugari ar trebui să fie urmăriți pe curbe în funcție de vârsta corectată și ulterior pe curbe pentru creșterea compensatorie. Graficele pot fi descărcate de pe http://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm.

II. RECOMANDĂRI NUTRIȚIONALE

A. Sursele recomandărilor nutriționale pentru sugarii prematuri includ Academia Americană de Pediatrie, Comitetul pentru Nutriție (AAP-CON, American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition), Societatea Europeană pentru Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție Comitetul pentru Nutriție

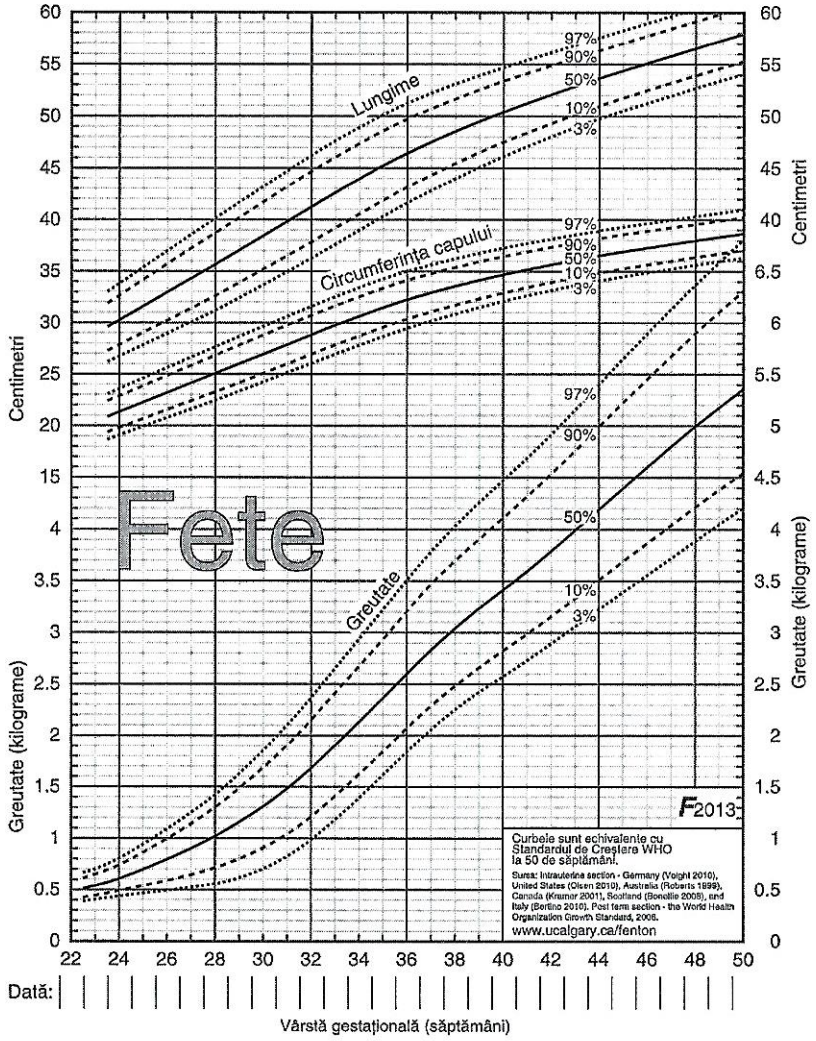


Figura 21.1. A: Diagramele de creștere Fenton pentru fete. (Din Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13:59. http://www.ucalgary.ca/fenton. Accessed June 23, 2016.)

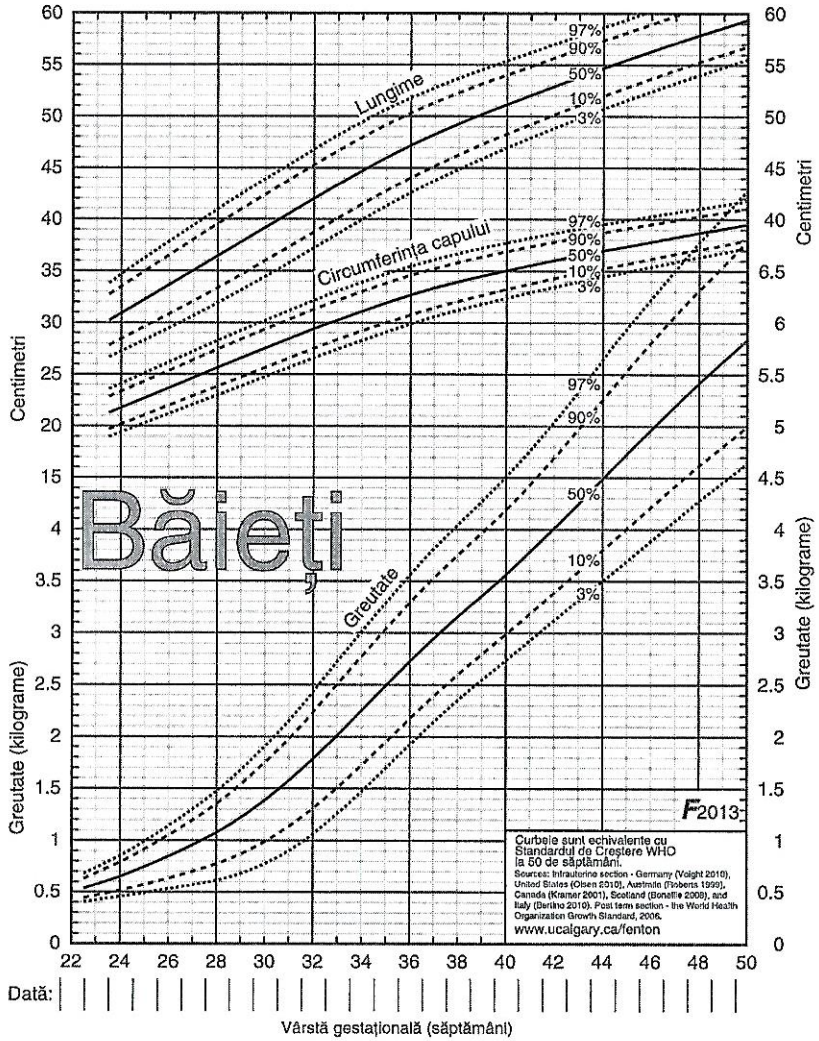
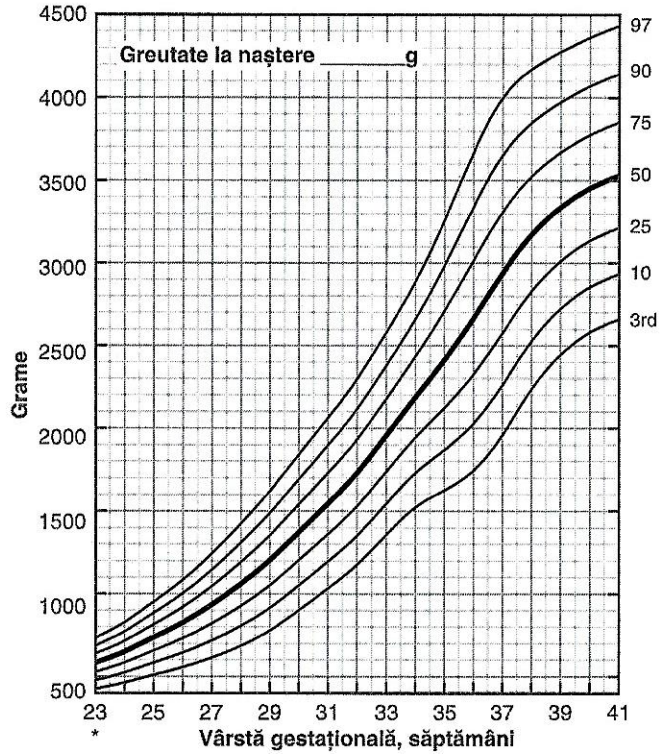


Figura 21.1. B: Diagramele de creștere Fenton pentru băieți. (Din Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13:59. http://www.ucalgary.ca/fenton. Accessed June 23, 2016.)

Curbele de creștere intrauterină Nume _____

Nr. de înregistrare_____

Femei



EVALUAREA GREUTĂȚII LA NAȘTERE

Data nașterii: / / (săptămâni VG)	Bifează
Large-for-gestational age (LGA) >percentila 90	☐
Apropriate-for-gestational age (AGA) între percentilele 10-90	☐
Small-for-gestational age (SGA) <percentila 10	☐

* Percentilele 3 și 97 de pe toate curbele la 23 de săptămâni ar trebui interpretate cu atenție ținând cont de dimensiunea mică a probei.

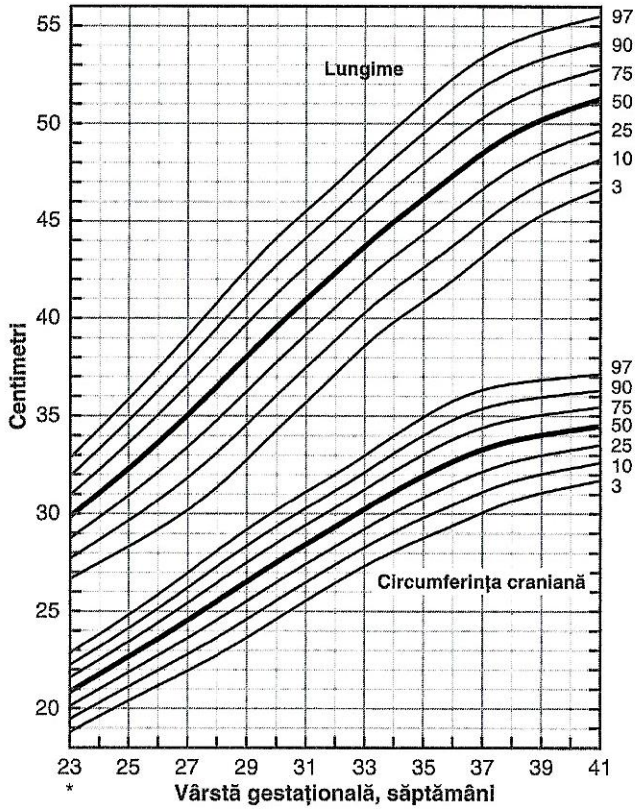
Figura 21.2. A: Diagrama Olsen de greutate pentru fete. (Reprodus cu permisiunea Olsen IE, Groveman S, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–e224. http://www.nursing.upenn.edu/media/infantgrowthcurves/Documents/Olsen-NewIUGrowthCurves_2010permission.pdf. Accessed June 23, 2016. Copyright 2010 by the American Academy of Pediatrics. Data source: Pediatrix Medical Group.)

Pagina 2

Nume _____

Nr. de înregistrare_____

Femei



Data																
VG (săptămâni)																
Greutate (g)																
Lungime (cm)																
CC (cm)																

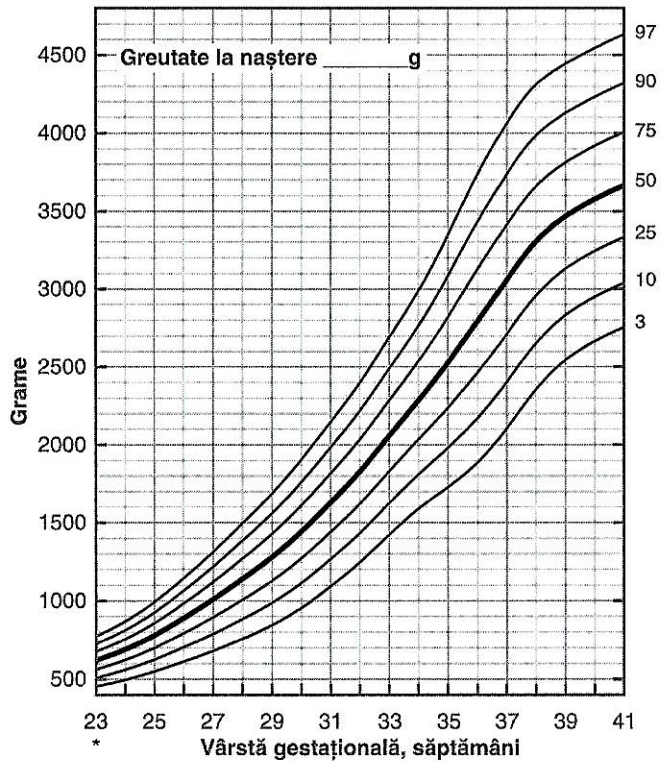
* Percentilele 3 și 97 de pe toate curbele la 23 de săptămâni ar trebui interpretate cu atenție ținând cont de dimensiunea mică a probei.

Figura 21.2. B: Diagrama Olsen de lungime și circumferință craniană pentru fete. (Reprodus cu permisiunea Olsen IE, Groveman S, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–e224. http://www.nursing.upenn.edu/media/infantgrowthcurves/Documents/Olsen-NewIUGrowthCurves_2010permission.pdf. Accessed June 23, 2016. Copyright 2010 by the American Academy of Pediatrics. Data source: Pediatrix Medical Group.)

Curbele de creștere intrauterină Nume _____

Nr. de înregistrare _____

Băieți



EVALUAREA GREUTĂȚII LA NAȘTERE

Data nașterii: / / (săptămâni VG)	Bifează
Large-for-gestational age (LGA) >percentila 90	☐
Apropriate-for-gestational age (AGA) între percentilele 10-90	☐
Small-for-gestational age (SGA) <percentila 10	☐

* Percentilele 3 și 97 de pe toate curbele la 23 de săptămâni ar trebui interpretate cu atenție ținând cont de dimensiunea mică a probei.

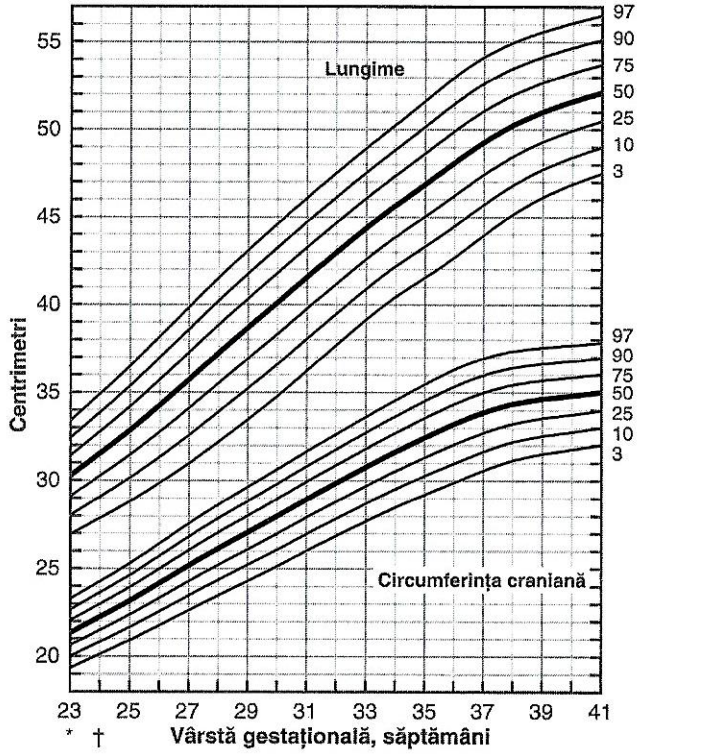
Figura 21.2. C: Diagrama Olsen de greutate pentru băieți. (Reprodus cu permisiuneaOlsen IE, Groveman S, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–e224. http://www.nursing.upenn.edu/media/infantgrowthcurves/Documents/Olsen-NewIUGrowthCurves_2010permission.pdf. Accessed June 23, 2016. Copyright 2010 by the American Academy of Pediatrics. Data source: Pediatrix Medical Group.)

Pagina 2

Nume _____

Nr. de înregistrare _____

Băieți



Data																
VG (săptămâni)																
Greutate (g)																
Lungime (cm)																
CC (cm)																

* Percentilele 3 și 97 de pe toate curbele la 23 de săptămâni ar trebui interpretate cu atenție ținând cont de dimensiunea mică a probei.

† Curba circumferinței capului băieților la 24 de săptămâni pe toate percentilele ar trebui interpretate cu precauție pentru că distribuirea datelor virează spre stânga.

Figura 21.2. D: Diagrama Olsen de lungime și circumferință craniană pentru băieți. (Reprodus cu permisiunea Olsen IE, Groveman S, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–e224. http://www.nursing.upenn.edu/media/infantgrowthcurves/Documents/Olsen-NewIUGrowthCurves_2010permission.pdf. Accessed June 23, 2016. Copyright 2010 by the American Academy of Pediatrics. Data source: Pediatrix Medical Group.)

Table 21.1. Comparație între aporturile enterale recomandate și regimul* de alimentație selectat în cazul prematurilor

Premature	Unitate	Administrarea enterală recomandată prematurilor	Lapte de mama matur **	Lapte de mama maturat cu 4 flacoane de Enfamil lichid HMF/dl	Lapte de mama maturat cu 4 flacoane de Similac HMF/dl	Lapte de mama matur plus Prolac +6	Enfamil pentru prematuri cu conținut ridicat de protein 24/kcal/oz cu Fier	Similac Special care 24 cu conținut ridicat de proteine și Fier	Gerber Good Start Premature 24 High Protein
Proteine ‡	g/kg/zi	3,5–4,5	1,4	3,9	3,6	3,7	4,4	4,0	4,4
Carbohidrați	g/kg/zi	10–14	12	11,4	13,8	12,6	13,1	12,1	11,8
Grăsimi	g/kg/zi	5–7	5,3	7,3	5,4	7,7	6,1	6,6	6,3
Acidul Docosahexanoic	mg/kg/zi	18–60					20,7	16,5	20
Acidul Arahidonic	mg/kg/zi	18–45					42	26,4	40
Vitamina A	IU/kg/zi	400–1.500	240	1.650	1.185	306	1.633	1.512	1.220
Vitamina D	IU/zi	200–400**	2	236	176	60	363	181	220
Vitamina E	IU/kg/zi	2,2–12	0,9	7,8	5,8	1,5	7,6	4,8	7,3
Vitamina K	µg/kg/zi	4,4–28	0,4	7,4	12,3	0,6	10,9	14,5	9,8
Tiamină	µg/kg/zi	140–300	30	255	265	30	242	302	244
Riboflavină	µg/kg/zi	200–400	75	388	433	86	363	750	366
Vitamina B_6	µg/kg/zi	50–300	30	200	275	30	181	302	244
Niacină	µg/kg/zi	0,1–0,8	0,11	0,89	0,74	0,18	0,3	0,67	0,3
Acid folic	mg/kg/zi	1–5,5	0,6	5,1	5,4	0,53	4,8	6,0	4,9
Acid panthotenic	µg/kg/zi	25–100	16,5	52,5	48,8	23,7	48,4	44,8	54,9
Biotină	mg/kg/zi	1,2–1,7	0,34	1,43	0,28	0,41	1,45	2,3	1,7
Vitamina C	µg/kg/zi	3,6–6	1,1	5,1	19,9	0,7	4,8	45	6,1
Colină	mg/kg/zi	18–25	15	32	51	10,8	24,2	45	37
Choline	mg/kg/zi	8–35					29	12	18,1
Inozitol	mg/kg/zi	4,4–81					53	48	43
Taurină	mg/kg/zi	4,5–9					7,4		12
Carnitină	mg/kg/zi	~2,9					2,9		3,2
Calciu	mg/kg/zi	100–220	35	174	217,5	183	200	218	200
Fosfor	mg/kg/zi	60–140	20	95	121,9	96	109	121	104
Magneziu	mg/kg/zi	7,9–15	5	9,7	15,6	11	10,9	14,5	12,2
Fier	mg/kg/zi	2–4	0,09	2,3	0,6	0,29	2,2	2,2	2,2
Zinc	µg/kg/zi	1.000–3.000	300	1.450	1.683	1.300	1.810	1.810	1.590
Mangan	µg/kg/zi	0,7–7,5	0,5	13	11,8	25,8	7,6	14,5	8,5
Cupru	µg/kg/zi	120–230	45	113	292,8	137	145	302	183

(continuare)

Table 21.1. Comparație între aporturile enterale recomandate și regimul* de alimentație selectat în cazul prematurilor *(Continuare)*

Nutrienți	Unitate	Administrarea enterală recomandată prematurilor	Lapte de mama matur **	Lapte de mama maturat cu 4 flacoane de Enfamil lichid HMF/dL	Lapte de mama maturat cu 4 flacoane de Similac HMF/dL	Lapte de mama matur plus Prolac +6	Enfamil pentru prematuri cu conținut ridicat de protein 24/kcal/oz cu Fier	Similac Special care 24 cu conținut ridicat de proteine și Fier	Gerber Good Start Premature 24 High Protein
Iod	µg/kg/zi	10–60	23	19		16	30	7	43
Seleniu	µg/kg/zi	1,3–10	3	2	4	2	6	2	2
Sodiu	mEq/kg/zi	3–5	1,2	2,5	2,2	3,4	3,7	2,3	2
Potasiu	mEq/kg/zi	2–5	1,8	2,91	4,4	3,4	3,1	4	3,8
Clor	mEq/kg/zi	3–7	1,8	2,5	3,4	2,7	3,7	2,8	2,9

*Aportul de lapte de mamă sau formulă de lapte calculat la o alăptare este de aproximatix 150 ml/kg/zi.
†Academia Americană de Pediatrie[3] sugerează, bazându-se pe rata de creștere fetală, că cerințele de proteine sunt de 3,5-4 g/kg/zi. Recomandările curente de la Koletzko și colaboratorii[4] și Societatea Europeană pentru Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție[5] sunt de 3,5-4,5 g/kg/zi pentru a asigura o recuperare a greutății la sugarii cu greutate foarte mică la naștere.
‡Se referă la laptele maturat după 2 săptămâni de lactație a mamei care a dat naștere unui nou-născut la termen.
**Vizați 400 UI/zi.
HMF, fortifiant de lapte matern.

(ESPGHAN-CON, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition) și în manualele: *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines* (pagina 298) (Tabelul 21.1). Aceste recomandări se bazează pe (i) date privind rata de creștere intrauterină, (ii) conținutul de nutrienți al laptelui matern, (iii) presupusele depozite nutritive scăzute și nevoi nutriționale mai mari la sugarii prematuri și (iv) datele disponibile privind măsurătorile biochimice care reflectă consumul adecvat. Cu toate acestea, din cauza datelor insuficiente disponibile în prezent, obiectivele aportului de nutrienți pentru prematuri sunt considerate a fi numai recomandări.

B. **Fluide** (vezi Capitolele 13 și 23). Primul pas în sprijinul nutrițional este determinarea necesarului de lichide al unui copil, care depinde de vârsta gestațională, de vârsta postnatală și de condițiile de mediu. În general, necesitățile lichidiene sunt invers proporționale cu vârsta gestațională și greutatea la naștere. În timpul primei săptămâni postnatale, sugarii cu greutate foarte mică la naștere (VLBW, very low birth weight) suferă o deshidratare importantă din cauza imaturității pielii, care are un conținut mai mare de apă și o permeabilitate crescută, un rol important având-l și imaturitatea funcției renale, care prezintă o capacitate scăzută de concentrare a urinii. Factorii de mediu, cum ar fi mesele cu încălzire radiantă, fototerapia și incubatoarele, de asemenea, favorizează pierderile de apă și pot afecta cerințele de lichide. În schimb, restricționarea aportului de lichide este adesea utilizată pentru prevenirea și/sau tratamentul persistenței de canal arterial, insuficienței renale și displaziei bronhopulmonare (BPD, bronchopulmonary dysplasia). Necesarul de lichide în primele câteva săptămâni postnatal este, prin urmare, reevaluat în mod continuu, pe măsură ce se face tranziția de la viața fetală la cea neonatală și cel puțin zilnic după aceea.

Tabelul 21.2. Estimarea cerințelor energetice ale nou-născutului cu greutate mică la naștere

	Estimarea medie (kcal/kg/zi)
Energia folosită	40–60
Rata metabolică în repaus	40–50*
Activitate	0–5*
Termoreglare	0–5*
Sinteză	15†
Energie stocată	20–30†
Energie eliberată	15
Aportul de energie	90–120

*Energie pentru întreținere.
†Costul energiei de creștere.
Sursa: American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatric Nutrition Handbook*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014.

C. **Energia.** Estimările sugerează că prematurii aflați într-un punct de neutralitate termică necesită aproximativ 40-60 kcal/kg/zi pentru menținerea greutății corporale, presupunând că este asigurată cantitatea adecvată de proteine. Caloriile suplimentare sunt necesare creșterii, nou-născuții cu cea mai mică greutate tind să aibă cel mai mare necesar caloric, deoarece rata lor de creștere este cea mai accelerată (Tabelul 21.2). Cele trei surse, AAP, ESPGHAN-CON și Koletzko și colab. recomandă o medie de 105-135 kcal/kg/zi. În practică, în general, se depun eforturi pentru a asigura aportul de energie de 110-130 kcal/kg/zi. Nou-născuții cu afecțiuni severe și/sau prelungite necesită în jur 130-150 kcal/kg/zi. Consumul mai mic (85-100 kcal/kg/zi) poate susține rata de creștere intrauterină, când se folosește hrănirea parenterală (PN, parenteral nutrition).

III. NUTRIȚIA PARENTERALĂ

A. **Obiective nutriționale.** Obiectivul inițial pentru PN este oferirea caloriilor adecvate și a aminoacizilor necesari pentru a preveni o balanță negativă din punct de vedere energetic și al metabolismului azotului. Obiectivele ulterioare includ promovarea creșterii în greutate și a creșterii corespunzătoare în timpul primirii unui aport enteral adecvat.

B. **Indicații pentru inițierea nutriției parenterale.** PN se inițiază în prima zi postnatală în cazul nou-născuților cu greutatea la naștere <1.500 g. Pentru sugarii la care aportul enteral semnificativ nu este anticipat mai devreme de ziua 3-5 de la naștere sau pentru cei cu boli cardiace care necesită suplimente de calciu, PN poate de asemenea, să fie luată în considerare.

C. **Nutriție parenterală periferică versus centrală**

1. Soluțiile parenterale pot fi perfuzate printr-o venă periferică sau centrală. În trecut, AAP recomanda varianta periferică deoarece aceasta menținea o osmolaritate între 300 și 900 mOsm/l. Din această cauză, varianta periferică nu poate suporta în mod adecvat creșterea nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere (ELBW, extremely low birth weight). PN centrală nu numai că permite utilizarea unor soluții mai hipertone, dar, de asemenea, prezintă și riscuri mai mari, în special sepsisul asociat cateterului. Cateterele venoase ombilicale sunt utilizate în mod obișnuit pentru administrarea nutriției parenterale.
2. PN centrală este considerată a fi justificată în următoarele condiții:
   a. Nevoile nutriționale depășesc capacitățile PN periferice.
   b. O perioadă extinsă (ex. >7 zile) de incapacitate de a fi hrănit enteral, cum ar fi la sugarii cu enterocolită ulcero-necrotică (NEC, necrotizing enterocolitis) și la copiii recent operați.
   c. Abordul venos periferic imposibil de realizat.

D. **Carbohidrați.** Dextroza (D-glucoza) este sursa de carbohidrați din soluțiile intravenoase (IV) (vezi Capitolul 24).

1. Valoarea calorică a dextrozei este de 3,4 kcal/g.
2. Pentru că dextroza influențează osmolaritatea soluțiilor, este recomandat în general ca și concentrația administrată prin venele periferice să fie limitată la ≤12,5% dextroză. Concentrațiile mai mari de dextroză pot fi utilizate în cazul perfuziilor venoase centrale. Copiii supuși unei terapii suplimentare de oxigenare extracorporeală cu membrană (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) pot avea nevoie de până la 40% dextroză din cauza restricției de fluide. Utilizarea ultrafiltrării cu ECMO permite prin creșterea administrării de lichide, scăderea concentrației dextrozei la 22% pentru a atinge necesarul de glucoză al sugarului.
3. Perfuziile cu dextroză sunt de obicei menționate în miligrame de glucoză pe kilogram pe minut (mg/kg/minut), acest lucru exprimă cantitatea totală de glucoză și ritmul perfuziei, concentrația dextrozei și greutatea pacientului (Fig. 21.3).
4. Necesarul inițial de glucoză la nou-născuții la termen este definit ca fiind cantitatea de glucoză necesară pentru a evita hipoglicemia. În general, acest lucru poate fi realizat cu ritm inițial de perfuzie de aproximativ 4-6 mg/kg/minut.
5. Prematurii necesită în mod obișnuit cantități mai mari de glucoză pentru că au raportul greutate cerebrală – corporală mai mare și un necesar de energie mult mai ridicat. Ritmul inițial de perfuzare este de 4-8 mg/kg/minut, suficient pentru a menține valorile normale ale glicemiei.
6. Ritmul inițial poate fi crescut, dacă este tolerat, cu 1-2 mg/kg/minut, zilnic până la un obiectiv de 11-12 mg/kg/minut. Acest lucru poate fi realizat prin creșterea concentrației de dextroză, prin creșterea ritmului de perfuzare sau printr-o combinație a celor două. Ratele de perfuzare de la 11-12 mg/kg/minut pot depăși capacitatea oxidativă a sugarului și, în general, nu sunt recomandate, deoarece acest lucru poate determina transformarea excesului de glucoză în grăsime, în special în ficat. Această conversie poate, de asemenea, să crească consumul de oxigen, consumul de energie și producția de CO_2.
7. Cantitatea de dextroză pe care o poate tolera un copil poate varia în funcție de vârsta gestațională și postnatală. Semnele de intoleranță la glucoză includ hiperglicemia și glicozuria secundară cu diureză osmotică.

Dextroză %	5	6	7	7,5	8	9	10	11	12	12,5	14	15	20
ml/kg/zi													
10	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,4
20	0,7	0,8	1,0	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,7	1,9	2,1	2,8
30	1,0	1,3	1,5	1,6	1,7	1,9	2,1	2,3	2,5	2,6	2,9	3,1	4,2
40	1,4	1,7	1,9	2,1	2,2	2,5	2,8	3,1	3,3	3,5	3,9	4,2	5,6
50	1,7	2,1	2,4	2,6	2,8	3,1	3,5	3,8	4,2	4,3	4,9	5,2	6,9
60	2,1	2,5	2,9	3,1	3,3	3,8	4,2	4,6	5,0	5,2	5,8	6,3	8,3
70	2,4	2,9	3,4	3,6	3,9	4,4	4,9	5,3	5,8	6,1	6,8	7,3	9,7
80	2,8	3,3	3,9	4,2	4,4	5,0	5,6	6,1	6,7	6,9	7,8	8,3	11,1
90	3,1	3,8	4,4	4,7	5,0	5,6	6,3	6,9	7,5	7,8	8,8	9,4	12,5
100	3,5	4,2	4,9	5,2	5,6	6,3	6,9	7,6	8,3	8,7	9,7	10,4	13,9
110	3,8	4,6	5,3	5,7	6,1	6,9	7,6	8,4	9,2	9,5	10,7	11,5	15,3
120	4,2	5,0	5,8	6,3	6,7	7,5	8,3	9,2	10,0	10,4	11,7	12,5	16,7
130	4,5	5,4	6,3	6,8	7,2	8,1	9,0	9,9	10,8	11,3	12,6	13,5	18,1
140	4,9	5,8	6,8	7,3	7,8	8,8	9,7	10,7	11,7	12,2	13,6	14,6	19,4
150	5,2	6,3	7,3	7,8	8,3	9,4	10,4	11,5	12,5	13,0	14,6	15,6	20,8
160	5,6	6,7	7,8	8,3	8,9	10,0	11,1	12,2	13,3	13,9	15,6	16,7	22,2

Figura 21.3. Tabel pentru calcularea rapidă a infuziei de glucoză la nou-născuți. (De la Chowning R, Adamkin DH. Table to quickly calculate glucose infusion rates in neonates. *J Peri* 2015;35:463.)

E. Proteine. Soluțiile cristaloide de aminoacizi reprezintă sursa principală de azot în PN.

1. Valoarea calorică a aminoacizilor este de 4 kcal/g.
2. În SUA sunt disponibile trei forme comerciale pediatrice de aminoacizi: TrophAmine (B. Braun), Aminosyn-PF (Hospira) și Premasol (Baxter). În teorie, aceste produse sunt mai bine adaptate la nevoile nou-născuților decât formulele standard pentru adulți, fiind modificate pentru o toleranță digestivă mai bună și îmbogățite cu aminoacizi esențiali. Cu toate acestea, compoziția optimă de aminoacizi pentru PN neonatală nu a fost încă definită. Adăugarea cisteinei este recomandată deoarece acest aminoacid poate fi esențial la sugarii prematuri.
3. S-a demonstrat că nou-născuții VLBW care nu primesc aminoacizi încă din primele zile postnatale catabolizează proteinele corporale cu o rată de cel puțin 1 g/kg/zi. Studiile care investighează utilizarea precoce a aminoacizilor au arătat în mod constant o inversare a acestui catabolism fără consecințe metabolice adverse. Recomandările actuale susțin perfuzarea aminoacizilor cu o doză de 2-3 g/kg/zi începând din primele 24 de ore după naștere.
4. Sugarii cu o greutate la naștere <1.500 g sunt alimentați cu 2-3 g/kg/zi la scurt timp după naștere. Sugarii cu greutate la naștere >1.500 g sunt de asemenea alimentați cu 2-3 g/kg/zi dacă este indicat, în funcție de greutate, condiția clinică și timpul estimat necesar obținerii volumului enteral.
5. Rata de infuzie a proteinelor este crescută la un nivel de 3,5-4 g/kg/zi pentru copiii prematuri și până la 3 g/kg/zi pentru nou-născuții la termen.

F. Lipide. În prezent, în Statele Unite ale Americii, uleiul de soia furnizează sursa de grăsime pentru emulsiile IV.

1. Valoarea calorică a lipidelor emulsionate 20% este de 2 kcal/ml (~10 kcal/g). Este preferată utilizarea emulsiilor de 20% în ciuda celor de 10% deoarece raportul dintre fosfolipide și trigliceride interferează cu clearance-ul triglicelor plasmatice. Emulsiile de 20% oferă de asemenea o sursă mai mare de calorii. Din aceste motive, se utilizează doar emulsiile 20%.
2. Datele actuale sugerează că sugarii prematuri sunt expuși la un deficit de acizi grași esențiali (EFA, essential fatty acid) în primele 72 de ore după naștere, în cazul în care nu se administrează grăsimi exogene. Acest deficit poate fi evitat prin administrarea unei emulsii lipidice de 0,5-1 g/kg/zi.
3. Rapoartele optime de inițiere și avansare pentru emulsiile lipidice nu au fost bine studiate și definite. Cele mai recente recomandări care sintetizează datele disponibile până la data raportării susțin că sugarii cu greutate <1.500 g la naștere, ar trebui sa primească 2 g/kg/zi de lipide încă din primele 24 de ore de la naștere. Această doză ar trebui să fie crescută a doua zi la de 3 g/kg/zi.
4. Toleranța scăzută la lipidele IV este frecvent observată la sugarii cu greutatea la naștere mai mică de 1.000 g și mai puțin de 27 săptămâni de gestație, la cei care suferă de restricție de creștere intrauterină sau sepsis. Lipidele administrate IV ar trebui introduse mai încet la acești sugari. Monitorizarea trigliceridelor sanguine (TG) poate fi luată în considerare; cu toate acestea, nivelul acceptat de TG care echilibrează nevoile de siguranță și nutriție pentru prematuri nu a fost determinat.
5. Toleranța se corelează, de asemenea, cu ritmul de perfuzie. Nu a fost demonstrat un beneficiu dacă se întrerupe administrarea. Prin urmare, emulsiile lipidice sunt perfuzate mai mult de 24 de ore pentru un clearance optim.

G. Electroliții

1. Concentrațiile de sodiu și potasiu sunt ajustate zilnic pe baza cerințelor individuale (a se vedea Capitolul 23). Dozele de întreținere sunt estimate la aproximativ 2-4 mEq/kg.
2. Creșterea proporției de anioni furnizați ca auxiliari în tratamentul acidozei metabolice la sugarii cu greutate foarte mică la naștere.

H. Vitaminele. Formulele actuale de vitamine pediatrice (M.V.I. Pediatric, Hospira, Lake Forest, IL; INFUVITE Pediatric, Baxter, Deerfield, IL), nu mențin nivelurile sanguine ale tuturor vitaminelor într-un interval acceptabil pentru prematuri. Cu toate acestea, în prezent nu există produse disponibile care să fie special concepute pentru sugarii prematuri. Tabelul 21.3 oferă orientări pentru utilizarea formulelor disponibile pentru sugarii prematuri. Pentru sugarii cu greutate mai mică de 2.500 g, AAP sugerează o doză de 40% din M.V.I. pediatric (INFUVITE Pediatric), 5 ml/kg/zi. Pentru sugarii cu o greutate de 2.500 g sau mai mare, AAP sugerează administrarea a 5 mL de M.V.I. Pediatric (INFUVITE Pediatric) pe zi. Vitamina A este cea mai dificil de furnizat în cantități adecvate copilului cu greutate foarte mică la naștere fără a furniza cantități excesive de alte vitamine deoarece vitamina A este supusă la pierderi prin fotodegradare. Vitamina B poate fi, de asemenea, afectată prin fotodegradarea și dizolvarea din pungile de perfuzii și tuburile de plastic. Acest lucru este deosebit de important în utilizarea pe termen lung a PN, și din acest motiv, ar trebui să se țină seama de fotoprotecția pungilor de plastic și a tuburilor de perfuzie.

I. Minerale. Cantitatea de calciu și fosfor care poate fi administrată IV este limitată de precipitarea fosfatului de calciu. Din păcate, variabilele care determină compatibilitatea dintre calciu și fosfor în PN sunt complexe și concentrația maximă sigură poate fi pusă la îndoială. Conținutul de aluminiu din aceste preparate ar trebui, de asemenea, să fie luat în considerare.

1. Este recomandat ca raportul calciu-fosfor să fie aproximativ 1,3:1 până la 1,7:1 la greutate (1:1 până la 1,3:1 molar). Cu toate acestea, în ciuda eforturilor de optimizare a consumul de minerale, prematurii care primesc PN prelungită rămân cu risc crescut de boală osoasă metabolică (vezi Capitolul 59).
2. Soluțiile trei-în-unu de PN (dextroză, aminoacid și lipide amestecate în pungă unică) nu sunt utilizate din următoarele motive:
   a. pH-ul emulsiilor lipidice este mai bazic și crește pH-ul soluției totale, care scade solubilitatea calciului și a fosforului și limitează cantitatea acestora în soluție.
   b. În cazul în care calciul și fosforul într-o soluție trei-în-unu precipită, ar fi dificil de detectat deoarece soluția este deja tulbure.
   c. Soluțiile trei-în-unu necesită fie un filtru micrometric mai mare, fie nu se folosește filtru, lucru care poate duce la un risc mai mare de sepsis.

Tabelul 21.3. Aportul de vitamine sugerat pentru nou-născuți

Vitamine	Nevoi estimate		(2 ml) din 5 ml de monodoza Vial M.V.I. Pediatric (Hospira), INFLUVITE Pediatric (Baxter)
	Nou-născuți la termen (≥2,5 kg) (doză/zi)	Prematuri (≤2,5 kg)*	
Liposolubile			
A (μg)†	700	280	280
D (IU)†	400	160	160
E (mg)†	7	2.8	2,8
K (μg)	200	80	80
Hidrosolubile			
Tiamină (mg)	1,2	0,48	0,48
Riboflavină (mg)	1,4	0,56	0,56
Niacină (mg)	17	6,8	6,8
Pantotenat (mg)	5	2	2
Piridoxină (mg)	1	0.4	0,4
Biotină (μg)	20	8	8
Vitamina B_{12} (μg)	1	0,4	0,4
Acid ascorbic (mg)	80	32	32
Acid folic (μg)	140	56	56

*Doza/kg pe zi pentru prematuri, fără să se depășească doza zilnică a nou-născuților la termen (>2,5 kg)
†Echivalentul a 700 μg de retinol = 2.300 IU; 7 mg de alpha-tocoferol = 7 IU; 10 μg vitamin D = 400 IU

J. Oligoelemente

1. În prezent se folosesc 1 ml/kg de Peditrace (Fresenius Kabi) sau 0,2 ml/dl de NeoTrace la care se adaugă 1,5 μg/dl seleniu începând cu prima zi de PN. Cu toate acestea, atunci când PN completează nutriția enterală sau dacă nu durează mai mult de 2 săptămâni, poate fi nevoie doar de zinc.
2. Dacă excreția biliară este diminuată și/sau este asociată cu boala hepatică colestatică, cuprul si manganul pot fi reduse sau omise, deoarece cuprul și manganul sunt excretate în bilă. Unele minerale pot fi furnizate în zilele de luni, miercuri și vineri pentru a limita aportul acestor nutrienți. Zincul poate fi furnizat ca un supliment separat pentru restul zilelor.
3. Sugarii cu gastrostomă pierd zinc și cupru excesiv. Suplimentarea poate fi indicată.

Tabelul 21.4. Programul de monitorizare a laboratoarelor de nutriție

	Nutriție parenterală	Nutriție enterală
Electroliți	Zilnic până la stabilizare, apoi după indicațiile clinice	După indicațiile clinice (ținând cont de folosirea diureticelor, istoricul anomaliilor electrolitice, creșterea în greutate dificilă)
Trigliceride	De luat în considerare în timpul inițierii și/sau întreținerii la copiii cu greutate foarte mică la naștere sau cu restricție de creștere, care primesc PN	Nu este indicat
Calciu, fosfor, fosfatază alcalină	După 14 zile de PN sau la indicația clinică	De luat în considerare la copiii cu greutate mică la naștere, la 2-4 săptămâni de la începerea nutriției enterale complete, iar apoi după indicația clinică
Alanin aminotransferază, bilirubina directă	La 14 zile după PN și la indicația clinică	Nu este indicat

K. Monitorizarea metabolică a sugarilor care primesc PN. Nou-născuții care primesc PN sunt în mod normal monitorizați conform Tabelului 21.4

L. Complicații potențiale asociate cu PN.

1. Colestaza (vezi Capitolul 26) poate fi întâlnită și este mai frecvent tranzitorie decât progresivă. Experimental, PN pe termen scurt poate reduce fluxul biliar și formarea de săruri biliare.
   a. Factorii de risc includ următoarele:
      i. Prematuritatea
      ii. Durata administrării PN
      iii. Durata repausului digestiv (lipsa de hrănire enterală produce, de asemenea, îngroșare biliară și colestază)
      iv. Infecție
      v. Administrarea de droguri

b. Managementul recomandat:
   i. Încercați hrănirea enterală. Chiar și hrănirea enterală minimă poate stimula secreția biliară.
   ii. Evitați hrănirea excesivă cu PN.
   iii. Furnizarea unei surse mixte de hrană poate fi utilă.
   iv. Când bilirubina conjugată este >1,5 mg/dl, lipidele pot fi reduse la 1 g/kg. Dacă se face această modificare, ritmul perfuziei de glucoză poate fi crescut până la 14-16 mg glucoza/kg/minut pentru a atinge necesarul de energie. Investigațiile recente nu au arătat că lipidele în doză scăzută previn colestaza la prematuri.
   v. Numeroase studii în curs cercetează utilizarea emulsiilor lipidice pentru prevenirea și/sau tratamentul colestazei (vezi Capitolul 26). Omegavenul, fabricat din ulei de pește și SMOF-ul făcut din ulei de soia, trigliceride cu lanț mediu (MCT, medium-chain triglycerides), ulei de măsline și ulei de pește sunt în curs de investigare. Ele sunt disponibile prin aprobarea Administrației Alimentelor și Medicamentelor din SUA pentru utilizarea exclusivă numai în Statele Unite.

2. **Boala osoasă metabolică** (vezi Capitolul 59). Folosirea timpurie a nutriției enterale și a PN centrale, cu concentrații mari de calciu și fosfor, au redus incidența bolii osoase metabolice. În orice caz, acest lucru continuă să fie întâlnit odată cu utilizarea prelungită a PN în locul hrănirii enterale sau prin hrănirea enterală cu formule special concepute pentru nou-născuții la termen.

3. **Anomalii metabolice.** Azotemia, hiperamonemia și acidoza metabolică hipercloremică au devenit mai puțin frecvente de la introducerea soluțiilor actuale de aminoacizi. Cu toate acestea, complicațiile pot să apară odată cu aporturile de aminoacizi care depășesc 4 g/kg/zi.

4. **Anomalii metabolice legate de emulsiile lipidice**
   a. Hiperlipidemia/hipertrigliceridemia. Incidența tinde să fie invers proporțională cu vârsta gestațională la naștere și vârstă postnatală. O scădere ușoară a ratei perfuziei lipidice este de obicei suficientă pentru a normaliza nivelul lipidelor serice. AAP recomandă menținerea concentrațiilor trigliceridelor serice sub 200 mg/dl.
   b. Hiperbilirubinemia indirectă. Deoarece acizii grași liberi pot înlocui teoretic bilirubina din situsurile de legare ale albuminei, utilizarea emulsiilor lipidice în timpul perioadelor de hiperbilirubinemie neonatală a fost pusă sub semnul întrebării. Cercetările sugerează totuși că perfuzia de lipide, la rate de până la 3 g/kg/zi, este puțin probabil să înlocuiască bilirubina. Cu toate acestea, în perioadele de hiperbilirubinemie extremă (ex. necesită transfuzie de schimb), doza <3 g/kg/zi este recomandată.
   c. Sepsis-ul a fost asociat cu scăderea activității lipoprotein lipazei și cu clearance-ul scăzut al trigliceridelor. Prin urmare, în timpul unui episod de sepsis, poate fi necesară reducerea și/sau limitarea temporară a perfuziei lipidice pentru a evita hipertrigliceridemia.
   d. Datorită preocupării legate de produsele toxice din peroxidarea lipidelor, protejarea emulsiilor lipidice de lunina ambientală cât și de fototerapie poate, de asemenea, să fie luată în considerare.

M. Alți aditivi

1. **Carnitina** facilitează transportul acizilor grași cu lanț lung în mitocondrii pentru oxidare. Cu toate acestea, carnitina nu este în mod obișnuit adăugată la soluțiile de PN. Copiii prematuri hrăniți cu PN prelungită sunt expuși riscului de deficit de carnitină din cauza rezervelor insuficiente și ritmului inadecvat de sinteză a acesteia. Sugarii capabili să tolereze nutriția enterală primesc o sursă de carnitină prin intermediul laptelui de mamă și/sau formulei de lapte. Se recomandă ca o cantitate de carnitină de 10 mg/kg/zi să fie administrată copiilor care au necesitat PN prelungită (ex. >2-4 săptămâni) până când va fi introdusă alimentația enterală.

2. **Cisteina** nu este o componentă a soluțiilor actuale de aminoacizi deoarece este instabilă în timp și precipită. Cisteina este în mod obișnuit sintetizată din metionină și asigură substratul de formare pentru taurină. Totuși, cisteina poate fi considerată un aminoacid esențial pentru prematuri datorită activității scăzute a enzimei cistationază hepatică, care transformă metionina în cisteină. Suplimentarea cu clorhidrat de L-cisteină scade pH-ul soluției de PN și poate necesita utilizarea de acetat suplimentar pentru a preveni acidoza. În orice caz, pH-ul mai mic, îmbunătățește solubilitatea calciului și a fosforului și permite un aport mai mare de minerale. Cisteina este suplimentată în mod obișnuit în PN până la o doză de aproximativ 30 până la 40 mg/g proteină.

3. **Glutamina** este un combustibil important pentru celulele și limfocitele intestinale epiteliale; totuși, datorită instabilității sale, în prezent nu este o componentă a soluțiilor cristaline de aminoacizi. Studiile efectuate până în prezent despre glutamină au arătat că aceasta nu este de un real ajutor în PN la nou-născuți.

4. **Insulina** nu este adăugată de rutină în PN. Utilizarea sa trebuie să fie făcută cu grijă datorită riscului de variații mari în nivelurile de glucoză din sânge, precum și datorită discuțiilor legate de efectele globale ale absorbției crescute de glucoză. Când hiperglicemia este severă sau persistentă, o perfuzie cu insulină poate fi utilă (vezi Capitolul 24).

5. **Vitamina A** este importantă pentru creșterea fiziologică și diferențierea țesutului epitelial, în special în dezvoltarea și stabilizarea țesutului pulmonar epitelial. Este cunoscut faptul că nou-născuții ELBW au: rezerve scăzute de vitamina A încă de la naștere, un aport entertal minim pentru primele câteva săptămâni de după naștere, absorbție enterală redusă a vitaminei A și absorbție parenterală incorectă. Studiile au sugerat că suplimentarea cu vitamina A poate reduce riscul de BPD. În prezent, nou-născuții ce cântăresc <1.000 g la naștere sunt suplimentați cu 5.000 IU vitamina A intramuscular de trei ori pe săptămână pentru primele 4 săptămâni postnatale, începând cu primele 72 de ore de viață (vezi Capitolul 34).

IV. NUTRIȚIA ENTERALĂ

A. Hrănirea enterală precoce

1. Integritatea structurală și funcțională a tractului gastrointestinal (GI) este dependentă de furnizarea nutriției enterale. Întârzierea hrănirii enterale

după naștere afectează copilul și îl expune la risc pentru toate complicațiile asociate unui lumen intestinal gol, inclusiv subțierea mucoaselor, aplatizarea vililor și translocația bacteriană. **Nutriția enterală minimă** (care se referă de asemenea și la „priming intestinal" sau „alimentația trofică") poate fi descrisă ca utilizarea non-nutritivă a unor volume foarte mici de lapte de mamă sau formulă, în scopul menținerii mai degrabă a maturării intestinului și nu a furnizării de nutrienți. Nu se pot trage concluzii definitive cu privire la volumul optim pentru o nutriție minimă enterală.

2. **Beneficiile asociate unei nutriții enterale minime includ:**
   a. Niveluri îmbunătățite de hormoni intestinali
   b. Intoleranță scăzută la hrănire
   c. Creșterea progresivă până la alimentarea completă enterală
   d. Creșterea în greutate îmbunătățită
   e. Îmbunătățirea retenției de calciu și fosfor
   f. Mai puține zile de PN

3. **Instrucțiuni pentru primingului intestinal la prematuri:**
   a. Începeți cât mai curând posibil după naștere, în mod ideal în zilele 1-2 postnatale. Un protocol standard de hrănire va contribui la atingerea acestui obiectiv.
   b. Utilizați colostru/lapte matern complet sau lapte uman de la donator, pasteurizat (PDHM, pasteurized donor human milk). În cazurile în care oferta de lapte matern este insuficientă pentru un priming intestinal cu volum de 100% și PDHM a fost refuzat sau este indisponibil, poate fi folosită o formulă de lapte pentru prematuri cu o concentrație de 20 kcal/oz. Pregătirea intestinului poate fi realizată cu o doză fixă (0,5 ml la fiecare 4 ore pentru sugarii <800 g la naștere). Alternativ, un volum redus per kilogram poate fi eliberat (10-20 ml/kg/zi împărțit în opt mese pentru sugarii <1.250 g greutate la naștere).
   c. Primingul intestinal nu este utilizat la sugarii cu instabilitate hemodinamică severă, NEC suspectată sau confirmată, semne de ileus sau semne clinice intestinale patologice. Sugarii care urmează tratament medical pentru persistență de canal arterial pot primi priming intestinal, la recomandarea echipei de îngrijire.
   d. Studii controlate de priming intestinal cu catetere arteriale ombilicale (UAC, umbilical arterial catheters) nu au arătat o incidență crescută a NEC-ului. Prin urmare, prezența unui UAC nu este considerată a fi o contraindicație pentru nutriția enterală minimă. Cu toate acestea, condiția clinică care însoțește utilizarea prelungită a unui UAC poate servi drept contraindicație.

B. Prematurii

1. **Lapte uman fortifiat.** Laptele uman oferă standardul de aur pentru hrănirea nou-născuților la termen și totodată laptele uman fortificat va satisface nevoile copiilor prematuri. Folosirea laptelui uman oferă multe avantaje nutriționale și non-nutriționale pentru nou-născutul prematur. Toleranța alimentară este îmbunătățită, iar incidența sepsisului și NEC-ului este scăzută. Utilizarea laptelui matern fortifiat este considerată a fi hrana ideală pentru copiii prematuri.
   a. Laptele de mamă a copiilor prematuri conține cantități mai mari de proteine, sodiu, clor și magneziu decât laptele de mamă a copiilor la

termen. Cu toate acestea, nivelurile de nutrienți rămân sub recomandările pentru prematuri, diferențele persistă pentru primele 21 de zile de lactație, fiind cunoscut faptul că variază compoziția.
b. Din aceste motive, laptele uman pentru prematuri este în mod obișnuit suplimentat cu un fortifiant de lapte uman (HMF, human milk fortifier). Utilizarea HMF este recomandată sugarilor cu greutate <1.500 g la naștere și poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru sugarii cu greutate la naștere de până la 1.800-2.000 g și <34 săptămâni de gestație. Sunt disponibile pe piață atât HMF praf sau lichid pe bază de lapte de vacă, precum și HMF pe bază de PDHM. U.S. Food and Drug Administration6 recomandă ca preparatele sub formă de pulbere să nu fie utilizate la prematuri, având în vedere riscul contaminării bacteriene. Adăugarea HMF pe bază de lapte de vacă în laptele uman (a se vedea Tabelul 21.1) crește conținutul de energie, proteine, vitamine și minerale la niveluri mult mai adecvate pentru prematuri. Suplimentarea cu fier este indicată pentru HMF pe bază de lapte de vacă care are un conținut scăzut de fier. Fortifiantul din laptele de la donator uman crește aportul de energie, proteine și minerale. Cu toate acestea, deoarece nivelul de vitamine nu crește odată cu utilizarea acestui produs, un supliment de multivitamine și fier este de obicei indicat să se administreze zilnic.
c. HMF se adaugă 2-4 kcal/oz înainte ca sugarul să ajungă la 100 ml/kg/zi. Sunt în desfășurare studii pentru a determina momentul optim pentru introducerea HMF.
d. Când laptele matern nu este 100% disponibil, PDHM poate fi oferit sugarilor care sunt considerați a fi cei mai expuși riscului de intoleranță și NEC. De obicei, aici sunt incluși nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere și/sau aceia născuți la mai puțin de 32 de săptămâni de gestație. Laptele de la donator poate fi, de asemenea, utilizat pentru a suplimenta hrana unor nou-născuți mai mari sau mai în vârstă. Înainte de a administra lapte de la donator trebuie să ținem cont de recomandările spitalului și de acordul medicului curant si al părinților. Laptele matern este alimentul preferat, dacă este disponibil, cu utilizarea PDHM, dacă este necesar, pentru a atinge obiectivul. PDHM este de obicei oferit până în momentul în care se obține 100% lapte matern sau se obține un obiectiv final. Aceste obiective pot fi de exemplu: alimentația exclusivă pentru o anumită perioadă de timp (mese complete pentru 48 ore) sau până când a fost atinsă o greutate țintă sau PMA (34 săptămâni vârstă de gestație și greutate >1.500-1.800 g). Odată stabilit obiectivul final, copilul este trecut lent de pe PDHM, adăugându-se treptat formulele de lapte. Acest proces de obicei se finalizează în câteva zile.
e. Când laptele uman este administrat prin infuzie continuă, poate sa apară un transfer incomplet de substanțe nutritive, în special, grăsimea neomogenizată și substanțele nutritive din HMF se pot lipi de tubulatură. Bolusurile mici, frecvente pot îmbunătăți hrănirea și în comparație cu alimentația continuă pot realiza o mai bună absorbției a nutrienților.
f. Protocoalele privind colectarea și depozitarea laptelui uman sunt prezentate în continuare în Capitolul 22.

2. **Formulele prematurilor** (a se vedea Tabelele 21.1 și 21.5) sunt concepute pentru a satisface cerințele nutriționale și fiziologice ale sugarilor prematuri și au unele aspecte comune:

Tabelul 21.5. Compoziția nutrițională a laptelui de mamă și a formulelor de lapte pentru sugari

	kcal/ 30 ml	Proteine (g/dl)	Grăsimi (g/dl)	DHA (mg/dl)	ARA (mg/dl)	Carbohidrați* (g/dl)	Electroliți (mEq/dl) Na K Cl	Minerale (mg/dl) Ca P Fe†	Vitamine (IU/dl) A D E	Acid Folic (µg/dl)	Osmolaritate (mOsmol/kg H_2O)	PRSL (mOsmol/l)
Lapte de mama matur (compoziție variabilă)	20	0,9	3,5			8	0,8 1,2 1,2	23 13 0,03	160 1 0,6	16,5	295	88
Formulă (producător‡)												
Formule de lapte pentru prematuri												
Enfamil Premature (Mead Johnson)	20	2,2	3,4	11,5	23	7,3	2,0 1,7 2,1	112 61 1,22	910 200 4,3	27	260	201
Enfamil Premature (Mead Johnson)	24	2,7	4,1	13,8	28	8,8	2,5 2,1 2,5	134 73 1,46	1.100 240 5,1	32	320	239
Enfamil Premature High Protein (Mead Johnson)	24	2,9	4,1	13,8	28	8,5	2,5 2,1 2,5	134 73 1,46	1.100 240 5,1	32	300	260
Enfamil Premature (Mead Johnson)	30	3,3	5,1	17,2	34	10,9	3,1 2,5 3,1	167 91 1,83	1.370 300 6,4	41	320	302
Gerber Good Start Premature (Nestlé)	20	2,0	3,5	11,2	22,4	7,1	1,6 2,1 1,6	111 57 1,2	676 122 4,1	30	229	187
Gerber Good Start Premature (Nestlé)	24	2,4	4,2	13,4	26,9	8,5	2,0 2,5 2,0	133 69 1,5	812 146 4,9	37	275	225
Gerber Good Start Premature High Protein (Nestlé)	24	2,9	4,2	13,4	26,9	7,9	2,0 2,5 2,0	133 69 1,5	812 146 4,9	37	299	254
Gerber Good Start Premature (Nestlé)	30	3,0	5,3	17,0	33,9	10,7	2,4 3,1 2,5	166 86 1,8	1.015 183 6,1	46	341	277
Similac Special Care (Abbott)	20	2,0	3,7	9,3	14,8	7,0	1,3 2,2 1,6	122 68 1,2	845 101 2,7	25	235	188
Similac Special Care (Abbott)	24	2,4	4,4	11,0	17,6	8,4	1,6 2,7 1,9	146 73 1,5	1.014 122 3,3	30	280	225
Similac Special Care High Protein (Abbott)	24	2,7	4,4	11,0	17,6	8,1	1,5 2,7 1,9	146 73 1,5	1.014 122 3,3	30	280	240
Similac Special Care (Abbott)	30	3,0	6,7	14,1	22,1	7,8	1,9 3,4 2,3	183 101 1,8	1.268 152 4,1	38	325	282
Formule de lapte îmbogățite cu nutrienți folosite după externarea din spital												
Enfamil EnfaCare (Mead Johnson)	22	2,1	3,9	12,6	25	7,7	1,2 2,0 1,7	89 49 1,3	330 56 3,0	19	Liquid 230 Powder 310	182
Similac NeoSure (Abbott)	22	2,1	4,1	10,3	16,4	7,5	1,1 2,7 1,6	78 46 1,3	260 52 2,6	19	250	187
Formule standard pe bază de lapte de vacă												
Enfamil (Mead Johnson)	20	1,4	3,6	11,5	23	7,6	0,8 1,9 1,2	53 29 1,2	200 41 1,4	11	300	124

(continuare)

Tabelul 21.5. Compoziția nutrițională a laptelui de mamă și a formulelor de lapte pentru sugari *(Continuare)*

	kcal/ 30 ml	Proteine (g/dl)	Grăsimi (g/dl)	DHA (mg/dl)	ARA (mg/dl)	Carbohidrați* (g/dl)	Electroliți (mEq/dl) Na K Cl	Minerale (mg/dl) Ca P Fe†	Vitamina (IU/dl) A D E	Aid folic (µg/dl)	Osmolaritate (mOsmol/kg H_2O)	PRSL (mOsmol/l)
Gerber Good Start Gentle (Nestlé)	20	1,5	3,4	10,9	10,9	7,8	0,8 1,9 1,3	45 26 1,0	203 51 1,4	10	250	133
Similac Advance (Abbott)	20	1,4	3,6			7,6	0,7 1,8 1,2	53 28 1,2	203 51 1,0	10	310	127
Similac Advance (Abbott)	19	1,3	3,5			7,2	0,7 1,8 1,2	53 28 1,2	192 48 1,0	10	310	120
Formule speciale												
Similac Alimentum (Abbott)	20	1,9	3,7	5,6	14,8	6,9	1,3 2,0 1,6	71 51 1,2	202 41 2,0	10	320	253
EleCare (Abbott)	20	2,1	3,3	5,0	13,2	7,3	1,4 2,7 1,2	79 57 1,2	186 41 1,4	20	350	279
Nutramigen (Liquids) (Mead Johnson)	20	1,9	3,6			7,0	1,4 1,9 1,7	64 35 1,2	203 34 1,4	11	320	169
Pregestimil (Mead Johnson)	20	1,9	3,8	11,5	23	6,9	1,4 1,9 1,7	64 35 1,2	240 34 2,7	11	320	167
Pregestimil (Mead Johnson)	24	2,3	4,5	13,6	27	8,2	1,6 2,3 2,0	76 42 1,5	282 40 3,2	13	340	200
PurAmino DHA & ARA (Mead Johnson)	20	1,9	3,6	11,5	23	7,2	1,4 1,9 1,7	64 35 1,2	200 34 1,4	11	350	169
Neocate (Nutricia)	20	1,9	3,5	12,3	12,3	7,3	1,2 1,9 1,5	79 56 1,0	190 50 1,0	9	340	168
Alfamino (Nestlé)	20	1,9	3,4	10,9	10,9	7,4	1,1 1,8 1,6	80 53 1,2	214 38 1,5	10	330	154
Enfaport (Mead Johnson)	20	2,4	3,7	11,4	22,8	6,8	0,9 2,0 1,7	64 35 1,2	240 34 2,7	11	250	290
Similac PM 60/40 (Abbott)	20	1,5	3,8			6,9	0,7 1,4 1,1	38 19 0,5	202 41 1,0	10	280	124

*Vezi textul pentru tipurile de carbohidrați utilizați în formule.
†În situațiile în care sunt disponibile formule cu conținut ridicat și scăzut de fier, apare valoarea îmbunătățită cu fier.
‡Informațiile suplimentare despre produse și compoziția nutrienților pot fi găsite pe următoarele site-uri web: http://www.meadjohnson.com, http://www.abbott.com, http://www.nutricia-na.com, http://www.medical.gerber.com.
DHA, acid docosahexaenoic; ARA, acid arahidonic; Na, sodiu; K, potasiu; Cl, clorură; Ca, calciu; P, fosfor; Fe, fier.

a. Fiind pe bază de zer, sursa de proteine este suplimentată cu taurină, care este mai bine tolerată și produce un profil al aminoacizilor plasmatici apropiat de normal comparativ cu proteina predominantă din cazeină.
b. Amestecurile de carbohidrați de 40-50% lactoză și 50-60% polimeri de glucoză pentru a compensa deficiența relativă a lactazei la prematuri.
c. Grăsimi care conțin aproximativ 40-50% MCT, pentru a compensa secreția limitată a lipazei pancreatice și rezervele mici de acizi biliari, precum și 50-60% TG cu lanț lung pentru a furniza o sursă de EFA.
d. Concentrațiile mai mari de proteine, vitamine, minerale și electroliți sunt necesare pentru a răspunde nevoilor crescute asociate cu creșterea rapidă și toleranța limitată la fluide.

3. **Îmbunătățirea hrănirii.** Sunt resurse și date limitate pentru susținerea vreunei metode ca fiind cea mai bună în încercarea ca un nou-născut prematur să fie hrănit enteral. Următoarele indicații reflectă practica curentă:
a. Utilizați lapte uman fortifiat sau formulă pentru prematuri de 24 kcal/oz și un volum de alimentare avansat conform indicațiilor din Tabelul 21.6 pentru orice bebeluș hrănit cu ajutorul tuburilor.
b. După cum s-a discutat anterior, pentru sugarii hrăniți cu lapte uman, densitatea calorică poate fi îmbunătățită cu 2-4 kcal/oz cu lapte de vacă sau lapte de mamă fortifiat înainte ca bebelușul să ajungă la cantitatea de

Tabelul 21.6. Indicațiile hrănirii pe sondă

Greutate la naștere (g)	Doza inițială (ml/kg/zi)	Creșterea volumului (ml/kg la fiecare 12 ore)
<1.000	10	10
1.001–1.250	10–20	10
1.251–1.500	20–30	10–15
1.501–1.800	30	15
1.801–2.500	30–40	15–20

Volumul inițial trebuie administrat timp de cel puțin 24 de ore înainte de creșterea lui. Indicațiile trebuie personalizate pe baza stării/istoricului clinic, afecțiunilor actuale ale copilului.
Odată ce volumul de hrană a ajuns la aproximativ 80 ml/kg/zi, la nou-născuții care cântăresc mai puțin de 1.250 g, trebuie luată în considerare hrănirea la fiecare 2 ore sau fiecare 3 ore, spre deosebire de 4 ore inițial. Odată ce volumul de alimentare a ajuns la aproximativ 100 ml/kg pe zi, luați în considerare avansarea la 22 kcal/oz sau 24 kcal/oz pentru toți sugarii care cântăresc <1.500 g. Luați în considerare avansarea volumului de alimentare mai rapid decât cele de mai sus odată ce toleranța a 100 ml/kg/zi este stabilită, dar nu depășiți creșterile de 15 ml/kg la fiecare 12 ore la majoritatea sugarilor ce cântăresc <1.500 g. Obiectivul volumului recomandat pentru alimentație este de 140-160 ml/kg/zi. Aceste recomandări nu se aplică nou-născuților alimentați *la cerere*.

100 ml/kg/zi. Volumul, la noua densitate calorică, este de obicei menținut pentru aproximativ 24 de ore înainte de a se relua programul de creștere a cantității.
c. Pe măsură ce volumele enterale sunt crescute, se calculează rata oricărui fluid IV pentru atingerea cantității de lichide totale. Adaosul nutrienților parenterali și enterali este calculat pentru a preveni supraîncărcarea cu nutrienți, cum ar fi proteinele.

C. **Nou-născuți la termen**

1. **Laptele uman** a fost considerat alegerea preferată a hranei pentru nou-născuții la termen.
2. **Formule de lapte** pentru nou-născuții la termen. Infant Formula Act oferă orientări specifice pentru compoziția formulelor pentru nou-născuții la termen, astfel încât formulele pentru aceștia să fie apropiate de laptele uman în compoziția generală. Tabelul 10.5 descrie compoziția formulelor disponibile în mod obișnuit, dintre care multe sunt derivate din laptele de vacă modificat.

D. **Formulele speciale** au fost concepute pentru o varietate de modificări congenitale și tulburări neonatale, inclusiv alergia la proteinele din lapte, sindroame de malabsorbție și câteva erori de metabolizare înnăscute. Indicațiile pentru cele mai utilizate formule sunt revizuite pe scurt în Tabelul 21.7, în timp ce compoziția este prezentată în Tabelul 21.5. Totuși, este important să rețineți că **aceste formule nu au fost concepute pentru a răspunde nevoilor nutriționale speciale ale sugarilor prematuri.** Copiii prematuri care sunt hrăniți cu aceste formule necesită o evaluare și monitorizare nutrițională strânsă pentru suplimentarea potențială a proteinelor, mineralelor și multivitaminelor.

E. **Alimentația calorică/energetică.** Mulți nou-născuți la termen și prematuri prezintă consumuri sporite de energie/nutrienți pentru a obține rate optime de creștere.

1. **Copiii prematuri.** În prezent sunt utilizate multe strategii diferite pentru maximizarea conținutului de energie astfel încât să se obțină o creștere postnatală adecvată. Practica ar trebui să fie individualizată pentru copil, iar scopul general este maximizarea macronutrienților. Principiile de ghidare a creșterii calorice/conținutului energetic al hranei enterale includ următoarele:
a. HMF
i. HMF derivat din laptele de vacă poate furniza 2-4 kcal/oz.
ii. Pentru nou-născuții care primesc **HMF derivat din laptele uman donat**, fortifianții sunt proiectați pentru a da 24-30 kcal/oz. Energia și conținutul de proteine din lapte vor crește cu ajutorul unui fortifiant caloric mai mare, iar conținutul mineral va rămâne constant. În plus, este disponibil un supliment cremos de lapte uman de la donator pentru creșterea conținutului energetic atunci când necesarul proteic optim este realizat cu ajutorul fortifiantului bazat pe lapte de la donator.
b. Suplimentarea cu proteine, cu o gamă largă de proteine extensiv hidrolizate, poate fi luată în considerare pentru sugarii cu greutate foarte mică la naștere în scopul creșterii conținutului de proteine la aproximativ 4,5 g/kg/zi, după cum este necesar.
c. În funcție de toleranță, se poate maximiza volumul zilnic total.

Tabelul 21.7. Indicațiile folosirii formulelor de lapte

Condiția clinică	Tipul de formulă sugerat	Argumente
Alergie la proteina laptelui de vacă sau la proteina din soia	Proteine intens hidrolizate sau fără aminoacizi	Digestia incompletă/ utilizarea proteinelor intacte
Displazie bronho-pulmonară	Bogată în nutrienți și energie	Cerințe energetice crescute, restricție de fluide
Atrezie biliară	Formulă semielementală, care să conțină LCT redus (~45%), cu MCT suplimentat	Digestie intraluminală si absorbția lanțurilor lungi de trigliceride
Chilotorax (persistent)	Reducere signifiantă de LCT (~15%), cu supliment de MCT (~84%)	Absorbție de sodiu și fluide, cerere mare de energie
Chilotorax (persistent)	Reducere signifiantă de LCT (~15%), cu supliment de MCT (~84%)	Absorbție de sodiu și fluide, cerere mare de energie
Fibroză chistică	Formula semielementală, conținând LCT redus (45%), cu MCT suplimentar (55%) sau formulă standard cu suplimente de enzime pancreatice	Digestie intraluminală și absorbția lanțurilor lungi de trigliceride
Galactozemie	Formulă de lapte bazată pe soia	Fară lactoză
Reflux gastroesofagian	Formulă standard, Enfamil AR	Se vor lua în considerare mesele dese cu cantități mici
Insuficiență hepatică	Formulă standard, Enfamil AR	Digestie intraluminală și absorbția lanțurilor lungi de trigliceride
Intoleranță la lactoză	Formulă cu cantitate mică de lactoză	Digestia insuficientă a lactozei
Anomalii limfatice	Reducere signifiantă de LCT (~15%), cu supliment de MCT (~84%),	Absorbția incompletă a lanțurilor lungi de trigliceride

(continuare)

Tabelul 21.7. *(Continuare)*

Condiția clinică	Tipul de formulă sugerat	Argumente
Enterocolită ulceronecrotică	Formulă pentru prematuri sau semielementală la indicație	Digestie insuficientă
Insuficiență renală	Formulă standard	
	Similac PM 60/40	Conținut scăzut de fosfat Scăderea încărcăturii solubile renale

LCT, trigliceride cu lanț lung; MCT, trigliceride cu lanț mediu

d. Dacă sunt necesare calorii suplimentare/energie după ce măsurile anterioare au fost respectate, o formulă lichidă, pentru prematuri, înalt calorică (30 kcal/oz) poate fi adăugată.
e. Utilizarea uleiurilor vegetale și a produselor sub formă de pulbere ar trebui evitată, dacă este posibil.
f. Cantitatea de formulă de lapte pentru nou-născuții prematuri cu restricție de lichide poate fi crescută la 26-30 kcal/oz de formulă specială odată ce copilul tolerează volume corespunzătoare de hrană de 24 kcal/oz.

2. **Nou-născuții la termen**
a. Nou-născuții la termen alăptați care necesită o creștere a caloriilor pot utiliza formulă de lapte praf pentru sugari, MCT sau ulei de porumb și/sau

Tabelul 21.8. Suplimente orale disponibile pentru nou-născuți

Nutrient	Produs	Sursă	Energie/conținut
Grăsime	Ulei MCT (Novartis)	Trigiceride cu lanț mediu	8,3 kcal/g 7,7 kcal/ml
	Microlipid (Novartis)	Trigliceride cu lanț lung	4,5 kcal/ml
	Ulei de porumb	Trigliceride cu lanț lung	8,6 kcal/g 8 kcal/ml
Carbohidrați	SolCarb (Solace) (doar pentru nou-născuții la termen)	Maltodextrină	3,8 kcal/g 8 kcal/tsp (powder)
Proteine	Lichid proteic Abbott	Cazeină intensiv hidrolizată	3,6 kcal/g 4 kcal/6 ml

SolCarb (maltodextrină), adăugate în doze de 2-3 kcal/oz (de obicei nu trebuie să depășească o densitate calorică maximă de 30 kcal/oz). Ca și în cazul nou-născuților prematuri, ajustările trebuie făcute gradual cu verificarea toleranței alimentare după fiecare schimbare. Lapte de la sfârșitul lactației (bogat în grăsimi) poate fi, de asemenea, folosit.

b. Pentru copiii născuți la termen care primesc o formulă standard, densitatea formulei poate fi mărită, dacă este necesar, prin concentrare sau cu un concentrat diluat la o hrănire mai densă din punct de vedere caloric. Compoziția nutritivă globală a acestor alimente ar trebui să fie luată în considerare.

3. Suplimentele sunt descrise în continuare în Tabelul 21.8.
4. Modelele de creștere ale sugarilor care primesc aceste suplimente sunt monitorizate îndeaproape, iar planul de îngrijire nutrițională este ajustat corespunzător.

F. Metode de alimentare. Acestea ar trebui individualizate pe baza vârstei gestaționale, stării clinice și toleranței alimentare.

1. **Alimentație nasogastrică/orogastrică.** Tuburile nasogastrice sunt utilizate mai frecvent deoarece tuburile orogastrice tind să fie mai dificil de asigurat.
   a. Candidați
   i. Sugarii <34 de săptămâni de gestație, deoarece majoritatea încă nu au capacitatea de a coordona suptul, înghițitul și respirația.
   ii. Sugarii care sug/înghit insuficient datorită anumitor condiții precum encefalopatia, hipotonia și anomaliile maxilo-faciale.
   b. Bolusul comparativ cu hrănirea continuă. Studiile pot fi folosite în sprijinul fiecăruia și, în practică, ambele sunt utilizate. Alimentările sunt de obicei inițiate ca bolus, împărțit la fiecare 3-4 ore. Dacă apar dificultăți din punct de vedere al toleranței digestive, durata dintre mese poate fi prelungită prin utilizarea unei pompe ce administrează masa timp de 30-120 de minute.

2. **Alimentație transpilorică**
   a. Candidați. Există doar câteva indicații pentru alimentația transpilorică.
   i. Copiii intoleranți la alimentările nazogastrice/orogastrice.
   ii. Sugarii cu risc crescut de aspirare.
   iii. Retenție gastrică severă sau regurgitare.
   iv. Anomalii anatomice ale tractului GI, cum ar fi microgastria.
   b. Alte considerente
   i. Alimentația transpilorică trebuie transmisă continuu, deoarece intestinul subțire nu are aceeași capacitate de extindere ca stomacul.
   ii. Există un risc crescut de malabsorbție a grăsimilor, deoarece lipazele linguale si gastrice sunt șuntate.
   iii. Aceste tuburi sunt plasate în mod obișnuit sub ghidaj fluoroscopic.

3. **Trecerea la alimentația la sân/biberon** este un proces gradual.
   i. Încercările non-nutritive la sân ar trebui încurajate înainte de 33-34 săptămâni, dacă nou-născutul tolerează. Alăptarea precoce, non-nutritivă facilitează producția de lapte și crește probabilitatea ca bebelușul să fie alăptat și în momentul externării.
   ii. Nou-născuții cu o vârstă de gestație de aproximativ 33-34 săptămâni care își coordonează suptul-înghițitul și respirația la mai

puțin de 60 de respirații pe minut, sunt candidații potriviți pentru introducerea hranei la sân/biberon.
   iii. Dacă este posibil, încercările de alăptat la sân trebuie să preceadă încercările de hrănire cu biberonul.

4. **Gastrostomele**
   a. Candidați
   i. Sugarii cu deficite neurologice și/sau cei care nu pot suge viguros pentru a menține starea adecvată de creștere/hidratare.

G. Fierul. AAP recomandă ca nou-născuții prematuri în creștere să primească o sursă de fier, furnizat în doze de 2-4 mg/kg/zi, după vârsta de 2 săptămâni. AAP sugerează în plus, că nou-născuții prematuri hrăniți cu formule speciale pentru prematuri fortificate cu fier, nu au nevoie de fier suplimentar. Cu toate acestea, recomandările actuale indică 2-3 mg/kg/zi pentru sugarii cu greutate foarte mică la naștere. A fost sugerat faptul că pot fi necesare >2 mg/kg/zi atunci când trebuie ajustate pierderile necompensate din flebotomie și ținând cont și de numărul de zile în care copilul nu primește fier din cauza intoleranței alimentare sau a bolii. Suplimentarea cu fier este recomandată până când copilul are vârsta de 12 luni. Formulele fortificate cu fier și HMF fortifiat cu fier furnizează aproximativ 2,2 mg/kg/zi când se administrează la o rată de 150 ml/kg/zi. Formulele cu conținut scăzut de fier nu sunt recomandate pentru utilizare.

H. Vitamina E este un antioxidant important care acționează pentru a preveni peroxidarea acizilor grași în membrana celulară. Recomandarea pentru nou-născuții prematuri este de 2,2-12 IU vitamină E/kg/zi. Copiilor prematuri nu le sunt recomandate suplimentele de fier până când aceștia nu tolerează volume complete de hrană enterală de 24 kcal/oz care oferă vitamina E la limita inferioară a recomandărilor.

I. Alți imunonutrienți

1. **Glutamina și arginina** sunt surse importante de combustibil și substraturi pentru alți compuși protectori (ex. glutation, respectiv oxid nitric). Cu toate acestea, strategiile bazate pe dovezi pentru înlocuirea acestor elementele lipsesc. Astfel, ca și în cazul suplimentării parenterale cu glutamină, în prezent nu există recomandări pentru glutamina administrată enteral și/sau suplimente de arginină la nou-născuții prematuri.

2. S-a demonstrat că imunonutrienții specifici sunt implicați în dezvoltarea plămânului și protecția împotriva leziunilor pulmonare. Furnizarea de imunonutrienți la nou-născuții prematuri poate ajuta la prevenirea și tratamentul BPD. Imunonutrienții selectați includ **vitamina A, vitamina D, inozitol și acizi grași polinesaturați cu catenă lungă (LCPUFA, long-chain polyunsaturated fatty acids)**, cum ar fi acidul docosahexaenoic și acidul arahidonic.
   a. Utilizarea vitaminei A administrată intramuscular (IM) la nou-născuții prematuri a fost asociată cu o reducere a BPD, dar utilizarea sa nu este universală. Nu există un consens cu privire la ușurința folosirii vitaminei A și utilizării acesteia prin injecții IM.
   b. Studiile efectuate pe animale și pe subiect uman (în număr limitat) sugerează o creștere a dimensiunii plămânilor și a dezvoltării lor utilizând și alți imunoreactivi, cum ar fi vitamina D, inozitolul și LCPUFA. Mai multe cercetări

pentru sincronizarea, dozarea și administrarea acestora sunt indicate înainte ca respectivele substanțe să fie folosite în clinică pe nou-născuții prematuri.

V. CONSIDERAȚII SPECIALE

A. Refluxul gastroesofagian (GER, gastroesophageal reflux). Episoadele de GER monitorizate prin sonde de pH esofagian, sunt frecvent întâlnite atât la nou-născuții prematuri, cât și la nou-născuții la termen. Majoritatea, totuși, nu prezintă afectări clinic manifeste din partea GER.

1. **Introducerea hranei enterale.** Se pot asocia vărsăturile în timpul introducerii și creșterii cantității de hrană enterală la sugarii prematuri. Aceste episoadele sunt cel mai frecvent legate de dismotilitatea intestinală secundară prematurității și vor răspunde la modificările regimului alimentar.
   a. Reducerea temporară a volumului de hrană, prelungirea duratei de alimentație (uneori până la punctul de utilizare a hrănirii continue), eliminarea aditivilor nutritivi și încetarea temporară a hranei enterice reprezintă toate strategiile posibile ce se pot utiliza în funcție de evoluția clinică a copilului. Hrănirea continuă cu lapte matern poate duce la aderența grăsimilor din lapte la tubul de alimentare și scăderea creșterii sugarului. Când copilul are toleranță alimentară demonstrată, se pot relua bolusurile. Se poate utiliza tranziția către alimentările cu bolus prin scăderea timpului de pompare într-o manieră treptată.
   b. Rareori, se utilizează formule speciale atunci când toate celelalte modificări ale hranei au fost încercate fără succes. În general, aceste formule trebuie utilizate numai pentru perioade scurte de timp, cu o monitorizare nutrițională atentă.
   c. Sugarii care prezintă episoade repetate de vărsături simptomatice care împiedică hrănirea enterală la volum maxim, pot necesita o evaluare pentru probleme anatomice, cum ar fi malrotația sau boala Hirschsprung. Investigațiile radiologice nu se efectuează decât în cazul problemelor legate de hrănire care au persistat timp de 2 sau mai multe săptămâni sau doar dacă apar vărsături bilioase (a se vedea Capitolul 62).

2. **Alimentație stabilită.** Sugarii hrăniți enteral cu volum maxim pot avea episoade ocazionale de vărsături. Dacă aceste episoade nu compromit statusul respirator sau creșterea copilului, nu sunt necesare alte intervenții, în afară de monitorizarea strictă a copilului. Dacă vărsăturile sunt asociate cu compromiterea respirației, apnei repetate sau restricție de creștere, sunt indicate manevre terapeutice.
   a. Poziționarea. Repoziționați copilul astfel încât partea superioară a corpului să fie ridicată, sau repoziționați în clinostatism cu capul orientat spre dreapta.
   b. Intervalele de hrănire. Scurtarea intervalelor dintre mese cu volume mai mici administrate în timpul fiecărei hrăniri poate îmbunătăți uneori simptomatologia GER. Sugarii hrăniți prin gavaj pot avea durata meselor crescută.

3. **Apneea.** Studiile care utilizează probe de pH și manometrie esofagiană nu au arătat o asociere între GER și episoadele de apnee. Tratamentul cu agenți prokinetici nu ar trebui utilizat.

B. NEC (vezi Capitolul 27). Suportul nutrițional al pacientului cu NEC se concentrează în jurul furnizării complete de PN în timpul fazei acute a bolii,

urmată de introducerea treptată a hranei enterale după ce pacietul este stabilizat, iar intestinul a fost lăsat să se vindece.

1. **PN.** Pentru cel puțin 5-14 zile după diagnosticul inițial al NEC, pacientul este ținut în repaus digestiv oral (NPO, nothing by mouth) și primește PN totală. Scopurile PN au fost explicate anterior în secțiunea III.

2. **Inițierea alimentației.** Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic după 5-14 zile de repaus digestiv, alimentația este introdusă la un ritm de aproximativ 10-20 ml/kg/zi, de preferință cu lapte matern sau LMDF, deși se poate utiliza și o formulă standard adecvată pentru vârsta de gestație a pacientului (ex. formula pentru prematurii din NICU). Formulele speciale care conțin proteine elementale sunt rareori indicate.

3. **Îmbunătățirea hrănirii.** În cazul în care mesele cu volum redus (10-20 ml/kg/zi) sunt tolerate timp de 24-48 de ore, progresul treptat este continuat până la aproximativ 10 ml/kg la fiecare 12-24 de ore pentru următoarele 2-3 zile. Dacă această creștere a volumului este tolerată, se va crește volumul în concordanță cu recomandările din Tabelul 21.6. Nutriția parenterală suplimentară este continuată până când este atins un volum de hrană de 100-120 ml/kg/zi.

4. **Intoleranța alimentară.** Semnele intoleranței alimentare includ vărsăturile, distensia abdominală și episoade multiple de apnee. Se indică de obicei reducerea volumului hranei sau chiar repausul digestiv. Dacă aceste încercări nu permit hrănirea enterală în ciuda mai multor tentative, pot fi indicate investigații radiologice cu substanță de contrast pentru a exclude stricturile intestinale. Reziduul gastric existent în absența altor semne și simptome de intoleranță alimentară nu este de ajutor.

5. **Enterostoma.** Dacă una sau mai multe enterostome sunt create ca urmare a terapiei chirurgicale pentru NEC, poate fi dificil să se realizeze o nutriție completă prin hrănirea enterală. În funcție de lungimea și funcția tractului intestinal superior, creșterea volumului de hrănire sau densitatea nutrițională poate duce la commplicații cum ar fi malabsorbția, sindromul de dumping și creșterea îngreunată.
   a. Reluarea alimentației. Produsul rezultat din enterostroma intestinală proximală poate fi realimentat în porțiunea distală a intestinului prin fistulele din mucoasă. Acest lucru poate îmbunătăți absorbția atât a fluidelor cât și a nutrienților.
   b. Nutriția parenterală. Dacă obiectivele de creștere nu pot fi realizate utilizând alimentarea enterală, utilizarea continuă a PN suplimentare poate fi indicată în funcție de situație privind starea generală a pacientului și funcția hepatică. Hrănirea enterală ar trebui să fie continuată la cea mai mare rată și densitate nutrițională tolerată și PN suplimentară ar trebui realizată pentru a atinge obiectivele nutriționale și rezultatele de creștere așa cum au fost prezentate anterior.

C. BPD. Prematurii cu BPD au cerințele calorice mari datorită metabolismului crescut și, în același timp, a toleranței reduse pentru aportul excesiv de lichide (vezi Capitolul 34).

1. **Restricția fluidelor.** Necesarul total de lichide este în mod obișnuit restricționat de la normalul de 150 ml/kg/zi până la 140 ml/kg/zi sau

mai puțin, în funcție de gravitatea bolii pulmonare. În cazurile de boli pulmonare cronice severe (CLD, chronic lung disease), poate fi necesară o restricție suplimentară la 130 ml/kg/zi. Este necesară o monitorizare atentă când restricțiile de fluide sunt implementate pentru a asigura un aport caloric și de micronutrienți adecvat. Parametrii de creștere trebuie, de asemenea, monitorizați pentru a nu compromite creșterea continuă.

2. **Densitatea calorică.** Nou-născuții cu CLD pot necesita aport de până la 30 kcal/oz pentru a atinge țintele de creștere dorite. Sugarii cu BPD severă trebuie monitorizați cu atenție pentru o creștere proporțională.

VI. CONSIDERAȚII NUTRIȚIONALE ÎN PLANIFICAREA DEZVOLTĂRII.

Datele recente care descriu creșterea postnatală în Statele Unite sugerează că un număr semnificativ de nou-născuți VLBW și ELBW au continuat să recupereze greutatea de la naștere și în momentul externării. În orice caz, există puține date cu privire la hrana prematurilor dupa exterarea din spital.

A. Laptele matern. Folosirea laptelui matern și eforturile de tranziție la alăptarea exclusivă a prematurilor care continuă să necesite hrănirea cu densitate calorică mare reprezintă o provocare unică. Planuri individualizate de îngrijire sunt indicate pentru a sprijini trecerea la alăptarea completă în timp ce continuă să permită rate de creștere optime. De obicei, acest lucru se realizează printr-o combinație între un număr determinat de sesiuni de îngrijire pe zi, suplimentat de două până la trei completări cu formulă de lapte îmbogățită cu nutrienți. Această metodă permite copilului să fie alăptat și să primească un nutrient dens. O altă abordare este continuarea utilizării fortifiantului de lapte matern după externare. Utilizarea formulei gata preparate la externare va ajuta la evitarea expunerii la pulberea pentru sugari. Formula de pulbere pentru sugari nu este sterilă și prezintă riscul de apariție a contaminării cu Cronobacter spp. pentru nou-născuții imunocompromiși. Datele privind curba de creștere obținută în spital sunt în mod tipic transmise clinicilor de urmărire pentru sugari și medicului pediatru privat pentru VLBW și nou-născuții ELBW.

B. Alegerea formulei

1. **Formulele îmbogățite cu nutrienți folosite după externare.** O meta-analiză a studiilor controlat randomizate a concluzionat că formulele folosite după externare au beneficii limitate pentru creștere și dezvoltare până la 18 luni în comparație cu formulele standard pentru sugari. În unele studii, nou-născuții hrăniți cu formula standard au crescut, prin urmare, volumul de aport în cea mai mare parte compensând eventualele elemente nutritive suplimentare din formulele de după externare. ESPGHAN a sugerat ca prematurii care au avut greutate subnormală pentru vârstă la externare ar trebui să fie hrăniți cu lapte uman îmbogățit sau formulă specială fortificată cu un conținut ridicat de proteine, minerale și oligoelemente, precum LCPUFA până la cel puțin 40 de săptămâni PMA, dar cu posibilitatea de prelungire pentru alte 3 luni după aceea. În practică, prematurii cu vârstă corectată >35 de săptămâni și 2.000 g sunt considerați a fi candidații adecvați pentru utilizarea acestor formule, fie ca aditiv la laptele uman, fie singure, ca formulă de alegere. Cu toate acestea, durata de timp în care se mai pot folosi aceste formule după externare, rămâne neclară.

2. **Formulele pentru sugarii** la termen pot fi de asemenea utilizate; cu toate acestea, monitorizarea atentă a creșterii după externare ar trebui să continue.

C. Suplimente de vitamine și fier

1. AAP recomandă 400 IU vitamina D pe zi pentru toți sugarii. Dacă nu consumă cel puțin 1.000 ml/zi de formulă de lapte fortifiată cu vitamina D, nu vor îndeplini acest obiectiv.
2. Copiii prematuri, care au o vârstă gestațională corectată >35 de săptămâni și 2.000 g și care sunt hrăniți cu lapte uman sunt suplimentați zilnic cu 1 ml multivitamine pediatrice (MVI, pediatric multivitamin) fără fier, iar administrarea de sulfat feros se va face sub formă de picături separat. Adesea, MVI cu fier pot fi date la externare nou-născuților care cântăresc 2.000 g pentru a facilita administrarea suplimentelor de către părinți. Acest supliment oferă 10 mg de fier/ml, iar copilul va crește rapid, doza necesară fiind de 2-4 mg fier/kg/zi.
3. Copiii prematuri care au o vârstă gestațională corectată >35 de săptămâni și 2.000 g și sunt hrăniți cu o combinație de lapte uman și formulă, sunt suplimentați cu 1 ml de picături de vitamină D pentru a primi doza de 400 IU pe zi. Picăturile de sulfat feros se administrează separat, după cum este necesar. Limita superioară a consumului de vitamina D pentru sugari este de 1.000 IU pe zi. Copilul trebuie să consume 1 litru de formulă suplimentată cu 400 IU pe zi pentru a ajunge la mai mult de 1.000 IU pe de vitamina D pe zi.
4. Copiii prematuri care au o vârstă gestațională corectată >35 de săptămâni și 2.000 g și care sunt hrăniți cu formulă sunt suplimentați cu 0,5 ml (400 IU/ml) de vitamina D pentru a putea atinge o doză de 200 IU vitamină D pe zi 1 200 IU pe zi din formulă. Se administrează picături de sulfat feros, separat, dacă este necesar.
5. Copiii la termen, care sunt hrăniți în exclusivitate cu laptele uman, sunt suplimentați zilnic cu 1 ml (400 IU/ml) picături de vitamina D, odată ce hrănirea a fost instituită. Suplimentarea cu fier nu este indicată decât după 4 luni. Suplimentele anterioare de fier de 1 mg/kg sunt indicate nou-născuților la termen care au primit numeroase transfuzii de sânge. Nou-născuții cu greutate mică la naștere ar trebui să primească 2 mg/kg de fier.
6. Copiii la termen, care sunt hrăniți cu formulă fortifiată cu fier, nu au nevoie de suplimente de fier sau vitamina D. În câteva săptămâni, aportul de formulă de lapte ar trebui să ofere doze de 400 IU pe zi de vitamina D.

Bibliografie

1. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59. **http://www.ucalgary.ca/fenton**. Accessed June 23, 2016.
2. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics* 2010;125:e214–e224. **http://www.nursing.upenn.edu/media/infantgrowthcurves/Documents/Olsen-NewIUGrowthCurves_2010permission.pdf**. Accessed June 23, 2016.

3. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatric Nutrition Handbook*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014.
4. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, eds. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Basel, Switzerland: Karger; 2014.
5. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91.
6. U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Health professionals letter on Enterobacter sakazakii infections associated with use of powdered (day) infant formulas in neonatal intensive care units. **http://www.fda.gov/Food/RecallsOutbreaksEmergencies/SafetyAlertsAdvisories/ucm111299.htm**. Published April 2002. Accessed June 23, 2016.

Lecturi sugerate

Centers for Disease Control and Prevention. Birth to 24 months: boys head circumference-for-age and weight-for-length percentiles. **http://www.cdc.gov/growthcharts/data/who/GrChrt_Boys_24HdCirc-L4W_rev90910.pdf**. Accessed June 23, 2016.

Centers for Disease Control and Prevention. Birth to 24 months: boys length-for-age and weight-for-age percentiles. **http://www.cdc.gov/growthcharts/data/who/GrChrt_Boys_24LW_9210.pdf**. Accessed June 23, 2016.

Centers for Disease Control and Prevention. Birth to 24 months: girls head circumference-for-age and weight-for-length percentiles. **http://www.cdc.gov/growthcharts/data/who/GrChrt_Girls_24HdCirc-L4W_9210.pdf**. Accessed June 23, 2016.

Centers for Disease Control and Prevention. Birth to 24 months: girls length-for-age and weight-for-age percentiles. **http://www.cdc.gov/growthcharts/data/who/GrChrt_Girls_24LW_9210.pdf**. Accessed June 23, 2016.

Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0–59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-9):1–15. **http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5909**. Accessed June 23, 2016.

22 Alăptarea și medicația maternă

Nancy Hurst și Karen M. Puopolo

PUNCTE CHEIE

- Alăptarea este benefică pentru mamă, copil și societate
- Politica spitalelor ar trebui să includă strategii pentru promovarea rooming-in-ului și alăptatului exclusiv.
- Toți nou-născuții alăptați ar trebui să fie urmăriți de către neonatolog la 3-5 zile de viață pentru a se asigura ca aceștia consumă suficient lapte.

I. ARGUMENTE PENTRU ALĂPTRE. Alăptarea sporește implicarea, legăturile și interacțiunile materne; furnizează nutrienți specifici speciei umane și sprijină dezvoltarea normală a sugarilor; oferă factori de creștere non-nutriționali, factori imuni, hormoni și alte componente bioactive care pot acționa ca semnale biologice; pot scădea incidența și severitatea bolilor infecțioase, sporesc dezvoltarea neurologică, diminuează incidența obezității și a altor boli cronice în copilărie, scade incidența și severitatea bolilor atopice. Alăptarea este benefică pentru sănătatea mamei prin creșterea metabolismului matern; are efecte contraceptive în cazul alăptării exclusive; este asociată cu o scădere a apariției cancerului mamar postmenopauză și a osteoporozei; conferă beneficii în cadrul comunității prin scăderea costurilor pentru sănătate și asigură beneficii legate de cheltuielile pentru formule de lapte ale copiilor.

II. RECOMANDĂRI ȘI PRINCIPII GENERALE DESPRE ALĂPTAREA NOU-NĂSCUȚILOR LA TERMEN SĂNĂTOȘI

A. Promovarea politicii spitalelor care susțin alăptarea exclusivă, internarea în același salon a mamei și copilului pe durata spitalizării, imediat după naștere asigurarea contactului piele-pe-piele.

B. Încurajarea hrănirii frecvente (8-12 mese în 24 de ore), ca urmare a indiciilor date de nou-născut.

C. Când nu este posibil alăptatul, mama trebuie instruită să stimuleze lactația cu pompa sau chiar manual.

D. Suplimente pentru laptele matern (ex. apă sau formulă de lapte) nu trebuie administrate decât la indicația medicului.

E. Alăptarea ar trebui să fie bine stabilită (aprox. 2 săptămâni după naștere), înainte de folosirea suzetelor.

F. Diversificarea ar trebui începută în jurul vârstei de 6 luni, iar alăptatul ar trebui să fie menţinut continuu până în jurul vârstei de 1 an.

G. Vitamina D orală (400 UI/zi) ar trebui să fie administrată nou-născutului începând cu vârsta de câteva zile.

H. Suplimentele de fluor nu trebuie administrate în primele 6 luni de viaţă.

III. MANAGEMENTUL ŞI SPRIJINUL NECESAR SUCCESULUI ÎN ALĂPTARE

A. **Perioada prenatală.** În timpul sarcinii, toate gravidele ar trebui să ştie următoarele:

1. Informaţii privind beneficiile alăptării pentru mame şi sugari
2. Informaţii generale privind importanţa alăptării exclusive pe timpul internării în maternitate, pentru a stimula o producţie sufiecientă de lapte.

B. **Perioada imediat postpartum.** Înainte de externarea din spital, toate mamele ar trebui să ştie următoarele:

1. Evaluarea alăptării de către un asistent neonatolog sau un specialist în alăptare
2. Informaţii generale despre alăptare cum ar fi:
   a. Poziţionarea de bază a nou-născutului pentru a asigura o ataşare corectă la sân
   b. Frecvenţa minimă de alimentare recomandată (8 ori în 24 de ore)
   c. Aport de colostru în cantităţi mici (aprox. 15-20 ml în primele 24 de ore)
   d. Semnele de foame pe care le arată nou-născutul şi consumul adecvat de lapte
   e. Senzaţiile comune resimţite la nivelul sânului în timpul alăptării precoce şi strategii de bază
   f. Sursa de referinţă pentru sprijin în privinţa alăptării după externare

C. Toţi sugarii alăptaţi trebuie să fie consultaţi de un pediatru sau de alt personal medical calificat în termen de 1-3 zile de la externarea din maternitate, pentru a se asigura că sugarul primeşte cantitatea suficientă de lapte, fapt consimţit prin câştigarea în greutate, eliminarea de scaun şi urină. Nou-născuţii cu vârsta cuprinsă între 3 şi 5 zile ar trebui să aibă scaune gălbui, grunjoase (~3/zi), să nu mai elimine meconiu, şi să ude cel puţin 6 scutece/zi. O normogramă validă pentru evaluarea greutăţii nou născutului poate fi accesată la www.newbornweight.org.

1. Din a 3-a până în a 5-a zi de la naştere, mama ar trebui să simtă sânii angorjaţi, să observe câteva picături de lapte la sânul opus în momentul alăptării, să aibă capacitatea de a fixa copilul la sân, să observe semnele de foame şi saţietate ale nou-născutului, să înţeleagă apariţia şi tratamentul micilor răni ale sânului/mamelonului.
2. Să ajungă la greutatea de la naştere în 12-14 zile de viaţă şi să continue să crească cel puţin 14 g/zi în prima lună.
3. Dacă sugarul creşte inadecvat, după excluderea oricărei probleme de sănătate, evaluarea alăptării ar trebui să includă ataşamentul corect al beluşului la sân, prezenţa sau absenţa semnelor de lactogeneză normală (chirurgia sânului, probleme endocrinologice) care pot afecta lactaţia.
   a. Capacitatea nou-născutului de a suge poate fi măsurată prin cântărirea copilului înainte şi după hrănire, folosind următoarele intrucţiuni:
      i. Cântărirea copilului proaspăt schimbat, înainte de masă şi după masă (fără să îi fi schimbat scutecul după alăptare)
      ii. 1 g câştigat în greutate este echivalent cu 1 mL de lapte
4. Dacă cantitatea de lapte suptă nu este suficientă, poate fi indicată suplimentarea (preferabil cu lapte de sân muls).
5. Sfătuirea mamei să se mulgă cu o pompă mecanică pentru a suplimenta sau înlocui o masă, va stimula sânii să producă o cantitate mai mare de lapte.

IV. MANAGMENTUL PROBLEMELOR ÎN ALĂPTARE

A. **Mameloane inflamate, sensibile.** Majoritatea mamelor vor experimenta un grad de inflamare a mameloanelor, cel mai probabil ca rezultat al schimbărilor hormonale şi a frecării crescute, cauzată de acţiunea de supt. Descrierea obişnuită a acestei dureri include o dorinţă iniţială de întrerupere a ataşării la sân urmată de disconfort pe măsură ce sânii se umplu cu lapte. Sensibilitatea mameloanelor ar trebui să scadă în primele săptămâni, astfel încât nu o să mai existe disconfort în timpul alăptării. Lanolina pură sau/şi laptele de la sân aplicate pe mameloane imediat după alăptare pot grăbi vindecarea.

B. **Mameloane traumatizate, dureroase (includ sângerarea, ragadele).** Discomfortul mamelonar în timpul alăptării, care nu se încadrează în descrierile de mai sus, necesită o atenţie imediată pentru a determina cauza şi pentru a alege un tratament adecvat. Posibilele cauze ar putea fi ataşarea incorectă la sân, tehnica de supt a nou născutului ineficientă, îndepărtarea nou-născutului de la sân înainte ca acesta să fi terminat de supt, sau problemele de tip infecţios ale mamelonului propriu-zis (eczeme, infecţii fungice sau bacteriene). Managementul include (i), evaluarea poziţionării, şi ataşării sugarului, cât şi corectarea lor dacă sunt necorespunzătoare. Asiguraţi-vă că mama poate respecta tehnica de poziţionare şi că exersează ataşarea corectă (ii). Diagnosticaţi orice problemă a mamelonului şi prescrieţi tratament adecvat (iii). În cazuri severe de mameloane traumatizate, încetarea temporară a alăptării poate fi indicată pentru a permite vindecarea. Este important să sfătuiţi mama să menţină lactaţia prin muls mecanic/manual până la reluarea alăptării directe.

C. **Angorjarea.** Este o formă severă de plenitudine a sânului, care de obicei apare în ziua 3-5 postpartum, şi semnalează declanşarea producţiei abundente de lapte. Angorjarea poate fi cauzată de stimularea inadecvată şi/sau ineficientă rezultând sâni umflaţi şi tari, calzi la atingere. Nou-născutul poate avea dificultăţi de ataşare la sân atâta timp cât sânii sunt angorjaţi. Tratamentul (i) include aplicarea pe sâni a unor comprese calde alternate cu comprese reci, astfel ameliorându-se edemul sânului, (ii) mulgerea manuală blândă pentru a înmuia areola mamară şi pentru facilitarea ataşării nou-născutului la sân, (iii) masajul blând al sânului în tipul alăptării, şi/sau mulgerea laptelui, (iv) analgezice usoare (acetaminofen), antiinflamatoare (naproxen) pentru ameliorarea durerii, şi/sau reducerea inflamaţiei.

D. Canalele înfundate. Se manifestă ca nişte zone palpabile la nivelul sânului, care nu dispar în timpul alăptării sau mulgerii. Pot fi rezultatul unui sutien inadecvat, îmbrăcăminte strâmtă, întârzierea alăptării sau a mulsului. Tratamentul include (i) alăptarea/mulgerea frecventă, începând cu sânul afectat, (ii) aplicarea de comprese umede calde şi a masajului mamar înainte şi în timpul hrănirii şi (iii) poziţionarea sugarului în timpul alimentaţiei localizând bărbia spre zona afectată pentru a permite aplicarea de presiune maximă în timpul suptului facilitând astfel golirea sânului.

E. Mastita este o afecţiune inflamatorie şi/sau infecţioasă a sânului – care afectează de obicei doar un singur sân. Semnele şi simptomele includ debutul rapid cu oboseală, dureri de cap, de corp, febră, zona pieptului roşie şi dureroasă. Tratamenul include (i) alăptarea continuă pe sânul afectat şi pe cel neafectat, (ii) îndepărtarea frecventă şi eficientă a laptelui – folosind o pompă electrică de sân când este necesar (nu este necesar să se renunţe la laptele matern muls), (iii) antibiotice adecvate pentru o perioadă suficientă (10-14 zile), (iv) soluţii pentru ameliorarea disconfortului sânului şi tratament generalizat (analgezice, comprese umede şi masaj al sânului).

V. SITUAŢII SPECIALE: Anumite stări ale copilului, mamei sau ale amândurora pot indica strategii diferite care să includă întârzierea, întreruperea sau modificarea alăptării normale. Dacă alăptarea este întârziată sau suspendată pentru o perioadă de timp, este necesară golirea frecventă a sânilor cu o pompă electrică pentru a asigura întreţinerea lactaţiei.

A. Starea copilului

1. **Hiperbilirubinemiea** nu este contraindicaţie pentru alăptare. Trebuie avut însă grijă ca sugarul să fie alăptat eficient pentru a facilita excreţia bilirubinei. În cazuri **rare** de hiperbilirubinemie alăptatul poate fi întrerupt pentru o perioadă scurtă de timp.
2. **Anomaliile congenitale** pot necesita un management special.
   a. Anomaliile craniofaciale (ex. cheiloschizis, palaoschizis, sdr. Pierre Robin) sunt privite ca fiind o provocare în ceea ce priveşte abilitatea nou-născutului de a se ataşa la sân. Modificarea poziţiei şi folosirea unor dispozitve speciale (obturator, mameloane de silicon) pot fi o soluţie pentru ataşarea corectă şi eficace.
   b. Bolile cardiace sau respiratorii pot necesita restricţii de fluide şi o atenţie deosebită cu privire la ritmul alăptatului, pentru a minimiza oboseala în timpul alimentaţiei.
   c. Frenul lingual restrictiv (ancyloglossia/cravată limbii) poate interfera cu capacitatea copilului de a fi alăptat în mod eficient. Incapacitatea sugarilor de a întinde limba peste linia gingiei inferioare şi de a ridica limba pentru a comprima ţesutul mamar stau la baza compromiterii transferului eficient de lapte. Frenectomia este adesea tratamentul ales în acest caz.
3. **Prematurii** au parte de beneficii mari în momentul alăptatului dacă sunt hrăniţi cu lapte matern. Mamele ar trebui încurajate să se mulgă (a se vedea colectarea şi depozitarea laptelui matern în textul ulterior) – chiar dacă nu planifică alăptarea directă – în scopul oferirii unui conţinut nutriţional şi non-nutriţional copilului lor.

Deşi laptele matern conferă cel mai mare beneficiu sugarilor prematuri şi nou-născutilor cu risc crescut, laptele matern donat pasteurizat poate fi o alternativă bună atunci când laptele matern nu este disponibil. Când se analizează hrănirea nou-născutului cu lapte donat, produsul trebuie obţinut de la băncile de lapte care respectă liniile directoare stabilite de Banca de Lapte Uman Asociaţia Nord Americană (BLUANA). Aceste indicaţii asigură manipularea în siguranţă şi menţinerea cantităţii maxime de componente active în laptele matern. Se obţine acordul părinţilor înainte de utilizarea laptelui donat.
a. O atenţie deosebită ar trebui acordată sugarilor postmaturi şi nou-născuţilor aproape de termen (de la 35 la 37 săptămâni de gestaţie) care sunt adesea externaţi din spital înainte ca alăptarea să fie eficientă. Considerentele managementului includ (i), exprimarea mecanică a laptelui, concomitent cu alăptarea, până când copilul suge eficient, (ii) evaluarea sistematică (şi documentaţia) alăptarii de către un consultant şi (iii) cântărirea copilului înainte şi după alăptare pentru evaluarea cantităţii de lapte pe care sugarul o primeşte şi pentru a determina dacă este nevoie de supliment.
b. Mamele prematurilor <35 săptămâni ar trebui să fie încurajate să practice încă de la început contactul piele-la-piele şi suptul la sân pentru a facilita stimularea sânilor şi creşterea volumului de lapte dar şi pentru a permite evaluarea alimentaţiei orale.

B. Starea mamei

1. **Bolile endocrine** pot infuenţa lactaţia şi producţia de lapte.
   a. Femeile cu diabet ar trebui să fie încurajate să alăpteze, multe dintre ele observând o îmbunătăţire a metabolismului glucozei în timpul alăptării. Monitorizarea îndeaproape din timp pentru a asigura stabilizarea lactaţiei şi creşterea copilului este recomandată datorită unei întârzieri bine documentate (1-2 zile) în faza sectretorie a lactogenezei.
   b. Boala tiroidiană nu afectează alăptarea, deşi fără tratamentul adecvat al bolii tiroide subadiacente, producţia slabă de lapte (în hipotiroidism) sau pierderea maternă în greutate, agitaţia şi palpitaţiile inimii (în hipertiroidism) pot afecta negativ lactaţia. Cu un tratament farmacologic adecvat, capacitatea de a alăpta nu pare să fie afectată.
   c. Chisturile ovariene de tip luteină şi fragmentele placentare restante sunt condiţii care împiedică faza secretorie a lactogenezei.
2. Femeile cu **antecedente de sân operat** ar trebui să fie capabile să alăpteze cu succes. Evaluarea prenatală ar trebui să includă documentarea despre tipul de procedură (mărirea, mamoplastia de reducere) şi abordarea chirurgicală (submamară, periareolară, transplant de mamelon) utilizată pentru a evalua nivelul de urmărire indicat în perioada postpartum precoce pentru a monitoriza progresul alăptării şi producţia adecvată de lapte şi creşterea sugarului.

VI. MANIPULAREA ŞI PĂSTRAREA LAPTELUI MULS. Când este posibilă, alăptarea propriu-zisă aduce beneficii atât pentru mamă cât şi pentru copil, în special în ceea ce priveşte furnizarea componentelor specifice din laptele uman şi interacţiunea mamă-copil. În orice caz, când alăptarea directă nu este posibilă,

exprimarea laptelui ar trebui încurajată, acordând o atenţie deosebită mulgerii şi tehnicii de depozitare a laptelui. Mamele separate de copii imediat după naştere datorită prematurităţii sau a unei condiţii medicale, ar trebui să stimuleze lactaţia prin exprimarea laptelui. Exprimarea laptelui şi tehnicile de depozitare pot afecta compoziţia şi conţinutul bacterian al laptelui de mamă. Ghidurile pentru colectarea şi depozitarea laptelui variază în funcţie de starea copilului: copil la termen sănătos (Centrul pentru Controlul si Prevenirea Bolilor (CCPB)) sau copii prematuri spitalizaţi (HMBANA şi Asociaţia Americană de Diabet (AAD)).

A. **Exprimarea şi depozitarea laptelui de mamă.** Recomandările cu privire la iniţierea şi menţinerea exprimării mecanice a laptelui pentru mamele copiilor spitalizaţi dependente de pompă includ (i) stimularea sânilor cu pompa electrică din spital combinată cu exprimarea manuală/masajul sânului iniţiate în câteva ore după naştere, (ii) frecvenţa de pompare/expresie manuală (de 8 până la 12 ori pe zi) în primele 2 săptămâni după naştere stimulează teoretic creşterea alveolei mamare şi se maximizează producţia potenţială de lapte; (iii) pomparea timp de 10-15 minute pe sesiune în timpul primelor câteva zile până la creşterea debitului de lapte, apoi timpul per sesiune poate fi modificat cu 1 până la 2 minute pentru a menţine constant fluxul de lapte şi (iv) un volum zilnic cuprins între 800 şi 1.000 mL reprezintă cantitatea optimă de lapte la sfârşitul primelor două săptămâni după naştere.

B. **Instrucţiunile pentru colectarea laptelui matern** includ (i) instruirea mamei să îşi spele mâinile înainte de fiecare exprimare a laptelui; (ii) toate echipamentele de colectare a laptelui care intră în contact cu pieptul şi laptele matern ar trebui să fie bine curăţate înainte şi după fiecare utilizare; (iii) sterilizarea echipamentului de colectare a laptelui o dată pe zi (HMBANA); (iv) colectarea laptelui în sticlă sterilă sau containere din plastic dur – pungile de plastic nu sunt recomandate pentru depozitarea laptelui destinat sugarilor prematuri; şi (v) etichetaţi fiecare recipient de lapte cu informaţiile de identificare ale sugarului, data şi ora exprimării laptelui.

C. **Ghidurile pentru depozitarea laptelui matern** includ (pe baza HMBANA/ADA recomandări pentru nou-născuţii prematuri spitalizaţi şi recomandări CDC pentru sugarii sănătoşi) (i) să se utilizeze laptele proaspăt, încălzit în maxim 4 ore de la exprimare (CDC: 6 până la 8 ore; (ii) laptele refrigerat imediat după exprimare poate fi consumat de către copil în 96 ore (CDC: 5 zile); (iii) congelarea laptelui se indică atunci când sugarul nu poate fii hrănit sau mama nu este în măsură să livreze lapte în decurs de 24 de ore de la ultima exprimare în timpul internării. (iv) în cazul în care laptele congelat se dezintegrează parţial, fie se decongelează complet şi se consumă, fie se alege refrigerarea acestuia. Laptele poate să fie depozitat într-un compartiment de congelare, în frigider timp de 2 săptămâni, într-un compartiment de congelare separat de frigider pentru 3-6 luni sau într-un congelator vertical 6-12 luni. Laptele depozitat în aceste condiţii pentru perioade mai lungi poate fi în siguranţă, dar va avea o calitate nutriţională mai scăzută din cauza degradării lipidelor.

VII. CONTRAINDICAŢII ŞI SITUAŢII CARE *NU* CONTRAINDICĂ ALĂPTAREA.

Există câteva contraindicaţii pentru alăptare sau hrănirea cu lapte matern. Condiţiile de sănătate maternă trebuie evaluate şi de asemenea trebuie prescrise

tratamente adecvate pentru a susţine alăptarea continuă şi/sau o întrerupere minimă a acesteia când este posibil. Majoritatea medicamentelor materne ajung într-o oare care măsură în lapte totuşi, cu câteva excepţii; concentraţiile celor mai multe dintre ele sunt relativ scăzute, iar doza administrată copilului este adesea subclinică.

A. **Contraindicaţiile alăptării**

1. Un copil cu **galactozemie** nu va putea fi alăptat şi nici nu va putea primi lapte de mamă.
2. O mamă cu **tratament pentru TBC** va fi izolată de nou-născutul ei pentru a-i fi iniţiat tratamentul. Ea poate exprima laptele pentru a-şi menţine lactaţia pe perioada tratamentului, iar imediat ce este posibil şi sigur mama poate avea contact cu bebeluşul şi poate începe alăptarea.
3. CDC recomandă ca **femeile cu test HIV pozitiv în USA** să nu alăpteze.
4. **Unele tratamente materne** sunt contrandicate în timpul alăptării. Clinicienii ar trebui să fie foarte bine informaţi cu privire la transferul de droguri în laptele matern (vezi secţiunea VIII).

B. Condiţii care **nu** sunt contraindicate în alăptare.

1. Mame cu hepatita B, HBs pozitiv. Nou-născuţii ar trebui să primească Imunoglobulina Hep B şi vaccinul anti hep B pentru a elimina riscul transmisiei.
2. Deşi virusul hep C a fost găsit în laptele de mamă, nu a fost demonstrată transmiterea prin acesta (vezi Capitolul 48).
3. Pentru copiii la termen, beneficiile alăptării par sa contrabalanseze riscul de transmitere al citomegalovirusului de la mamele pozitive pentru (CMV). Copilul extrem de prematur are risc crescut de achiziţie al CMV perinatal. Deşi îngheţarea sau pasteurizarea laptelui matern poate reduce riscul de transmitere, nu există dovezi că o astfel de abordare va fi benefică sugarilor cu greutate foarte mică la naştere (VLBW).
4. Mamele febrile.
5. Mamele expuse la niveluri mici de agenţi chimici externi.
6. Deşi fumatul nu este o contraindicaţie, mamele ar trebui sfătuite să evite fumatul în casă şi să facă un efort pentru a evita fumatul în timpul alăptării.
7. Utilizarea alcoolului ar trebui să fie evitată pentru că se transmite în lapte şi poate inhiba producţia de lapte pe termen scurt. Totuşi este acceptat consumul ocazional de alcool, alăptarea ar trebui să fie evitată 2 ore după consum.

VIII. TRATAMENTELE MATERNE ŞI ALĂPTAREA.

Întrebări frecvente apar în ceea ce priveşte siguranţa utilizării medicamentelor materne în timpul alăptării. O combinaţie a proprietăţilor biologice şi chimice ale medicamentului şi fiziologia mamei şi copilului determină siguranţa terapeutică a oricărui individ. Se ia în considerare cantitatea de medicament care se găseşte în laptele matern, perioada de înjumătăţire a medicamentului la sugari şi efectul biologic al medicamentului la sugari.

A. **Proprietăţile drogurilor care afectează migrarea în laptele matern.** Mărimea moleculară, pH, pKa, solubilitatea lipidică şi proprietăţile de

legare a proteinei din medicament toate afectează **raportul concentraţie lapte-plasmă (M/P)**, care este definit ca concentraţia relativă a fracţiunii fără proteine a medicamentului în laptele şi plasma maternă. Mărimea moleculară mică, pH-ul uşor alcalin, neionizarea, solubilitatea crescută a lipidelor şi lipsa de legare la proteinele serice favorizează intrarea unui medicament în laptele matern. Timpul de înjumătăţire al medicamentelor şi frecvenţa administrării acestora este, de asemenea, importantă; cu cât mai mult timp cumulativ drogul este prezent în circulaţia maternă, cu atât este mai mare posibilitatea să apară în laptele matern.

B. **Factorii materni.** Doza totală maternă şi modul de administrare (intravenos vs. oral), precum şi bolile materne (în special cele renale sau hepatice) pot afecta persistenţa medicamentului în circulaţia maternă. Medicamentele administrate în primele zile postpartum este foarte probabil să fie prezente în laptele matern deoarece epiteliul alveolar mamar nu se maturizează pe deplin până la sfârşitul primei săptămâni după naştere.

C. **Factorii infantili.** Gradul de maturitate al nou-născutului este factorul determinant principal pentru persistenţa unui medicament în sistemul său. Copiii prematuri şi cei născuţi la termen metabolizează medicamentele mai lent în prima lună după naştere datorită imaturităţii renale şi hepatice. Doza totală de medicament la care copilul este expus este determinată de volumul de lapte ingerat (pe kilogram de greutate corporală), precum şi frecvenţa hrănirii (sau frecvenţa exprimării laptelui în cazul sugarilor prematuri).

IX. DETERMINAREA SIGURANŢEI DROGURILOR ÎN TIMPUL ALĂPTĂRII.

Numărul de resurse disponibile evaluează riscul de administrare individuală a medicamentelor pentru sugarii alăptaţi. În mod ideal, măsurătorile directe ale intrării unui medicament în laptele de sân, precum şi nivelul şi persistenţa medicamentului la nou-născut, arată experienţa vizavi de expunerea copiilor la medicamente, care poate fi folosită pentru a face studii privind siguranţa drogurilor. Acest tip de informaţii este disponibil pentru relativ câteva medicamente. În lipsa unor date specifice, se ia o hotărâre privind baza proprietăţilor farmacologice cunoscute şi celor necunoscute ale medicamentului, sau efectelor prezise ale acestuia asupra sugarului în curs de dezvoltare. Atunci când medicii furnizează mamei care alăptează sfaturi despre siguranţa unui anumit medicament, ei trebuie să fie conştienţi de următoarele aspecte.

A. **Clinicienii pot avea opinii diferite cu privire la proprietăţile unui anumit medicament.** Informaţiile despre siguranţa unor medicamente (mai ales cele noi) sunt puţine şi se pot schimba într-o perioadă relativ scurtă de timp. Există perspective şi modalităţi diferite de abordare a utilizării medicamentelor în alăptare. De exemplu, producătorii de medicamente, în general, nu dau o declaraţie definitivă despre siguranţa medicamentelor în alăptare. Resurse concepute special pentru a aborda alăptarea, vor lua datele disponibile şi vor face un studiu despre siguranţa relativă a medicamentului.

B. **Siguranţa unui medicament în timpul sarcinii poate să nu fie aceeaşi cu cea a siguranţei lui în timpul alăptării.** În mod obişnuit, un medicament contraindicat în timpul sarcinii (ex. warfarină sau ibuprofen) este sigur de utilizat în timpul alăptării.

C. **Datele definitive nu sunt disponibile pentru majoritatea medicamentelor sau pentru cele specifice anumitor situaţii clinice.** În multe cazuri este necesară o judecată clinică individualizată, luând în considerare informaţiile disponibile, necesitatea tratamentului pentru mamă, combinaţia de medicamente luate şi riscul la care copilul este supus prin admimistrarea de medicament cât şi expunerea lui la înlocuitorii de lapte matern. Consultarea cu **specialistul responsabil de studiul central privind lactaţia** din cadrul Universităţii din Rochester poate ajuta clinicianul în luarea unei decizii clinice potrivite.

D. **Administraţia Americană pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a publicat în 2014.** Conţinutul şi formatul etichetei pentru medicamentele pe bază de prescripţie umană şi Produse biologice; Cerinţele privind etichetarea pentru sarcină şi lactaţie, denumite „Regula de etichetare a sarcinii şi a alăptării" (PLLR sau regula finală). „PLLR necesită modificări în conţinutul şi formatul informaţiilor prezentate în etichetarea medicamentelor eliberate pe bază de prescripţie medicală. Regula (PLR) creată pentru a sprijini furnizorii de asistenţă medicală în evaluarea beneficiului versus risc şi în consilierea ulterioară a femeilor însărcinate şi a mamelor care alăptează şi trebuie să ia medicamente, permiţându-le astfel să se informeze şi să decidă corect pentru ele înşişi şi pentru copiii lor. PLLR elimină scrisoarea de sarcină scrisă-A, B, C, D şi X. PLLR necesită, de asemenea eticheta care trebuie actualizată atunci când informaţiile devin inaccesibile" (http://www.fda.gov/droguri/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources / Etichetare / ucm093307.htm).

X. RESURSE

A. **LactMed este baza de date privind medicamentele şi lactaţia, cu mentenanţa făcută de Reţeaua de date privind toxicologia a Bibliotecii Naţionale de Medicină a S.U.A. (TOXNET).** Se găseşte la http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT. Acesta include informaţii privind transferul preconizat de substanţe în laptele matern, absorbţia anticipată a substanţelor de către copil, date privind nivelele sanguine materne şi ale sugarilor şi posibilele efecte adverse în asistenţa medicală a copilului. Sugestiile alternativelor terapeutice sunt enumerate acolo unde este cazul. Această resursă nu oferă un sistem de rating specific, ci oferă orientări sumare pe baza datelor disponibile (sau a lipsei de date). Toate datele sunt derivate din literatura ştiinţifică menţionată complet; sunt prevăzute legături către PubMed citată în literatură.

B. **Academia Americană de Pediatrie, „Transferul de medicamente şi terapii în laptele matern uman: o actualizare pe teme selectate"** ***Pediatrics*** **2013.** Academia Americană de Pediatrie nu mai publică evaluările de siguranţă ale medicamentelor, care se referă la medicii profesionişti la LactMed resursă bazată pe web. Acest raport clinic se referă în special la alăptare şi utilizarea de medicamente antidepresive, medicamente pentru dureri pe bază de prescripţie medicală, alcool şi abuz de droguri, medicamente utilizate pentru tratamentul dependenţei de substanţe, suplimente comune pe bază de plante, vaccinuri şi substanţe radioactive utilizate pentru diagnosticare imagistică.

C. **Hale T. *Medications and Mother's Milk*, ediția a 16-a,** Amarillo, TX: Hale Publishing; 2014. Această carte cuprinde o listă cu sute de prescripții și medicamente fără prescripție medicală, produse radio-farmaceutice, agenți de contrast, contraceptive, vitamine, remedii pe bază de plante și vaccinuri, cu referințe primare citate pentru majoritatea substanțelor. Autorul descrie un risc de lactație pe categorii, după cum urmează: **L1**: cea mai sigură; **L2**: sigură; **L3**: moderat sigură; **L4**: posibil periculoasă; și **L5**: contraindicată. Multe medicamente sunt în **categoria L3**, care este definită după cum urmează: „Nu există studii de control la femeile care alăptează; cu toate acestea, este posibil să apară efecte adverse la copilul alăptat, sau studiile de control arată doar efecte adverse minime, care nu produc efecte secundare. Medicamentele trebuie administrate numai dacă potențialul beneficiu justifică riscul pentru nou-născut."

D. **Briggs GG, Freeman RK, eds. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, ediția a 10-a,** Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. Această carte cuprinde referințele primare și datele de revizuire pentru medicamente cu privire la riscul pentru fătul în curs de dezvoltare și riscul de alăptare. Pentru consumul de medicamente în timpul sarcinii, cartea oferă o recomandare din 17 potențiale categorii bazate pe informații umane disponibile și date privind reproducerea pe animale. Pentru consumul de medicamente în cursul lactației, cartea oferă o recomandare formată din 7 potențiale categorii pe baza datelor umane și farmacologice disponibile.

E. **Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, ediția a 8-a,** Philadelphia, PA: Elsevier; 2015. Această carte include discuții extinse privind farmacologia introducerii de medicamente în laptele matern. Conține un supliment cu medicamente listate pe categorii (analgezice, antibiotice etc.) și oferă evaluări disponibile privind siguranța, precum și date farmacocinetice extinse pentru fiecare medicament, incluzând valori pentru raportul M/P și maxim (miligrame pe mililitru) de medicamente găsite în laptele matern.

F. **Centrul de studiu privind alăptarea și lactația umană.** Centrul de studii are o bancă de date privind medicamentele, care este actualizată periodic. Specialiștii din domeniul sănătății pot apela (585) 275-0088 pentru a vorbi cu membrii personalului cu privire la siguranța unui anumit medicament în alăptare. Acest centru va răspunde numai apelurilor venite din partea personalului medical (nu părinților). Centrul de Studii este parte a Diviziei de Neonatologie, Spitalul de Copii Golisano de la Universitatea din Rochester Medical Center.

G. **InfantRisk Center – http://www.infantrisk.com.** Acest centru oferă informații actualizate bazate pe dovezi privind utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii și alăptării. Poate fi apelat la (806)352-2519 de luni până vineri între orele 8:00 și 17:00 CST sau online la adresa de mai sus.

Bibliografie

American Dietetic Association. Infant Feedings: Guidelines for Preparation of Formula and Breast milk in Health Care Facilities; 2011. **http://www.neogenii.com/wp-content/themes/enfold/pdfs/ADA.pdf**

Hale T. *Medications and Mother's Milk.* 16th ed. Amarillo, TX: Pharmasoft Medical; 2014.

Hurst NM, Meier PP. Breastfeeding the preterm infant. In: Riordan J, Wambach K, eds. *Breastfeeding and Human Lactation.* 4th ed. Boston, MA: Jones & Bartlett; 2010:425–470.

Jones F. *Best Practice for Expressing, Storing and Handling Human Milk in Hospitals, Homes, and Child Care Settings.* 3rd ed. Fort Worth, TX: Human Milk Banking Association of North America; 2011.

Lawrence RA. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession.* 7th ed. Maryland Heights, MO: Elsevier-Mosby; 2010.

Philipp BL. ABM Clinical Protocol #7: model breastfeeding policy (Revision 2010). *Breastfeed Med* 2010;5(4):173–177.

Sachs HC; and the Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132: e796–e809. **http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/132/3/e796.full.pdf**

Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827–e841.

Resurse online

Academy of Breastfeeding Medicine. **http://www.bfmed.org/**. Accessed June 21, 2016.

Baby Friendly Hospital Initiative in the United States. **http://www.babyfriendlyusa.org/**. Accessed June 21, 2016.

Centers for Disease Control and Prevention. **http://www.cdc.gov/breastfeeding/**. Accessed June 21, 2016.

Human Milk Banking Association of North America. **http://www.hmbana.org/**. Accessed June 21, 2016.

InfantRisk Center. **http://www.infantrisk.com.** Accessed June 21, 2016.

International Lactation Consultants Association. **http://www.ilca.org/**. Accessed June 21, 2016.

LactMed database. **http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT.** Accessed June 21, 2016.

La Leche League International. **http://www.lalecheleague.org/**. Accessed June 21, 2016.

United States Breastfeeding Committee. **http://www.usbreastfeeding.org/**. Accessed June 21, 2016.

Weight loss nomograms. **http://www.newbornweight.org/** Accessed June 21, 2016.

Wellstart International. **http://www.wellstart.org/**. Accessed June 21, 2016.

23 Managementul lichidelor și electroliților

Elizabeth G. Doherty

PUNCTE CHEIE

- Tranziția de la viața fetală la cea neonatală este asociată cu schimbări semnificative în controlul homeostatic al apei și electroliților.
- Pierderea apei la nou-născut are loc la nivelul rinichilor, tegumentelor și plămânilor.
- Copiii prematuri sunt cei mai vulnerabili la dezechilibrul hidro-electrolitic.
- Evaluarea și gestionarea necesarului de lichide reprezintă o componentă esențială a îngrijirii nou-născuților.

Managementului atent al lichidelor și electroliților la prematuri și nou-născuții la termen este o componentă esențială a îngrijirii neonatale. Modificările evolutive ale compoziției corporale în raport cu cele funcționale ale tegumentelor, sistemului renal și neuroendocrin determină schimbări ale echilibrului hidric cu care se confruntă zilnic neonatologii. Managementul lichidelor necesită înțelegerea mai multor principii fiziologice.

I. DISTRIBUȚIA APEI ÎN CORP

A. Principii generale. Tranziția de la viața intrauterină la cea extrauterină este asociată cu schimbări majore în controlul homeostatic, hidric și electrolitic. Înainte de naștere, fătul are o cantitate constantă de apă și electroliți provenită de la mamă prin traversarea placentei. După naștere, nou-născutul își asigură propriul control al homeostaziei hidrice și electrolitice. Compoziția corporală a fătului se schimbă în timpul gestației și o proporție din ce în ce mai mică din greutatea corporală este reprezentată de apă pe măsură ce sarcina avansează.

B. Definiții

1. Volumul total de apă (TBW, total body water) = lichidul intracelular (ICF, intracellular fluid) + lichidul extracelular (ECF, extracellular fluid) (Fig. 23.1)
2. ECF este compus din lichidul intravascular și interstițial.
3. Pierderile insensibile de apă (IWL, insensible water loss) = consumul de lichide – pierderile urinare + diferența de greutate

C. Modificări perinatale în TBW. O anumită proporție din diureză, atât la prematuri cât și la copiii la termen, în primele zile de viață trebuie considerată fiziologică. Această diureză are ca rezultat o pierdere în greutate de 5-10% la nou-născuții la termen și până la 15% la prematuri. La vârstele mai mici de gestație, ECF

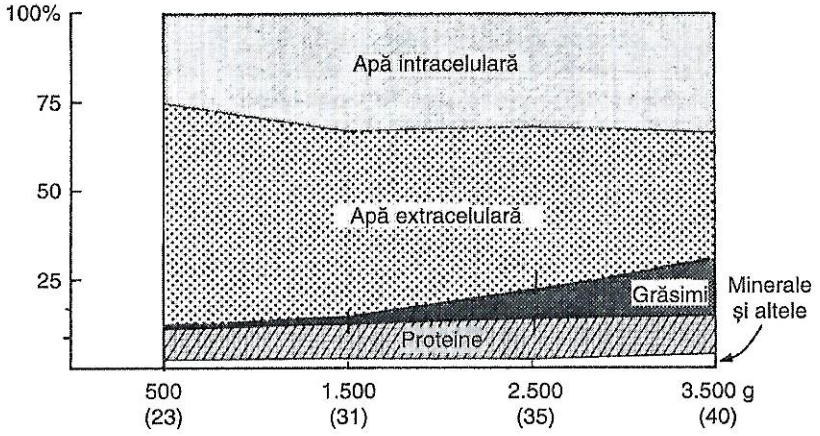


Figura 23.1. Compoziția corporală în funcție de greutatea și vârsta de gestație a fătului. (Dweck HS. Feeding the prematurely born infant. Fluids, calories, and methods of feeding during the period of extrauterine growth retardation. *Clin Perinatol* 1975;2:183. Data from Widdowson EM. Growth and composition of the fetus and newborn. In: Assali NS, ed. *Biology of Gestation.* Vol. 2. New York, NY: Academic Press; 1968.)

reprezintă o proporție mai mare din greutatea de la naștere (vezi Fig. 23.1). De aceea, copiii cu greutate foarte mică la naștere (VLBW, very low birth weight) pierd un procent mai mare din greutatea de la naștere pentru a menține proporțiile ECF echivalente cu cele ale copiilor la termen. Pierderea în greutate mai mare este posibilă la prematur deoarece administrarea în exces de lichide și de sodiu (Na) poate crește riscul bolilor pulmonare cronice (CLD, chronic lung disease) și persistența de canal arterial (PDA, patent ductus arteriosus).

D. Surse de pierdere a apei

1. **Pierderi renale.** Funcția renală se maturează odată cu creșterea vârstei gestaționale (GA, gestational age). Imaturitatea homeostaziei Na-ului și a apei este frecvent întâlnită la prematuri. Factorii care determină pierderi variabile de apă și electroliți prin urină includ:
   a. Rata de filtrare glomerulară scăzută (GFR, glomerular filtration rate)
   b. Reducerea reabsorbției de Na în tubul proximal și distal renal
   c. Scăderea capacității de concentrare sau diluare a urinii
   d. Scăderea bicarbonatului, potasiului (K) și a secreției de ioni de hidrogen
2. **Pierderi extrarenale.** La copiii VLBW, IWL pot depăși 150 ml/kg/zi, datorită temperaturilor ridicate ale mediului înconjurător, descuamării tegumentelor, meselor radiante, fototerapiei și prematurității extreme (Tabelul 23.1). Pierderea de apă pe cale respiratorie crește odată cu scăderea VG și cu creșterea frecvenței respiratorii. La copiii intubați, umidificarea inadecvată a gazului inspirat poate duce la creșterea IWL. Alte pierderi de lichide care ar trebui înlocuite în cazul în care acestea scad considerabil includ: scaunul (diaree sau drenajul stomei), lichidul cefalorahidian (de la ventriculotomie sau puncții lombare seriate) și drenajul tubului nazogastric sau toracostomiei.

Tabelul 23.1. Pierderea insensibilă a apei (IWL)

Greutate la naştere (g)	IWL (ml/kg/zi)
750–1.000	82
1.001–1.250	56
1.251–1.500	46
>1.501	26

Valorile reprezintă IWL medie pentru nou-născuţii din incubatoare – în prima săptămână de viaţă. IWL este crescut prin fototerapie (până la 40%), mese radiante (până la 50%) şi febră. IWL este scăzută prin utilizarea de aer umidificat cu aparate de respirat şi de căldură în incubatoare.
Sursa: Bell et al. 1980, Fanaroff et al., 1972, and Okken et al., 1979.

Incubatoarele pentru nou-născuţi sunt proiectate pentru a îmbunătăţi menţinerea căldurii şi umidităţii şi pot duce la scăderea IWL (ex. Giraffe Isolette).

II. EVALUAREA STATUSULUI LICHIDELOR ŞI AL ELECTROLIŢILOR

A. Istoric

1. **Matern.** Nivelurile de lichide şi electroliţi ale nou-născutului reflectă parţial starea de hidratare maternă şi administrarea de medicamente. Utilizarea excesivă de oxitocină, diuretice sau lichide hiponatremice intravenos (IV) poate duce la hiponatremie maternă şi fetală. Administrarea antenatală de corticosteroizi poate determina maturarea ţesuturilor, scăzând ulterior IWL şi riscul de hiperkaliemie.
2. **Fetal/perinatal.** Prezenţa oligohidramniosului poate fi asociată cu disfuncţie renală congenitală, incluzând agenezia renală, boala de rinichi polichistic sau valvele de uretră posterioară. Hipoxemia severă intrauterină sau asfixia la naştere poate duce la necroză tubulară renală acută.

B. Examenul fizic

1. **Modificarea greutăţii corporale.** Modificările acute în greutatea unui nou-născut reflectă în general o schimbare în TBW. Compartimentul afectat depinde de vârsta gestaţională şi de evoluţia clinică a nou-născutului. De exemplu, utilizarea pe termen lung a agenţilor sedativi şi apariţia peritonitei poate duce la creşterea volumului de lichid interstiţial şi la creşterea greutăţii corporale, cu scăderea volumului intravascular. Prin urmare, greutatea trebuie monitorizată cel puţin 1 dată pe zi.
2. **Manifestări ale tegumentelor şi mucoaselor.** Modificarea turgorului cutanat, deprimarea fontanelei anterioare şi uscarea mucoaselor nu sunt indicatori sensibili ai echilibrului lichidelor sau electroliţilor.
3. **Cardiovascular.** Tahicardia poate rezulta din excesul ECF (de exemplu insuficienţa cardiacă) sau din hipovolemie. Timpul de recolorare capilară poate fi întârziat prin reducerea debitului cardiac sau prin vasoconstricţie periferică, iar hepatomegalia poate apărea cu un volum crescut al ECF. Modificările tensiunii arteriale apar tardiv în secvenţa răspunsurilor reducerii debitului cardiac.

C. Paraclinic

1. **Electroliţii serici şi osmolaritatea plasmatică** reflectă compoziţia şi tonicitatea ECF. Monitorizarea frecventă la fiecare 4-6 ore trebuie efectuată la nou-născuţii cu greutate extrem de scăzută la naştere (ELBW, extremely low birth weight) în primele câteva zile de viaţă, datorită nivelului ridicat de IWL.
2. **Balanţa lichidelor** trebuie monitorizată prin calculul aportului şi al pierderilor. Cantitatea de urină normală este de 1-3 ml/kg/oră. În caz de scădere a ECF (deshidratare), cantitatea de urină poate scădea la <1 ml/kg/oră. Cu toate acestea, având în vedere că nou-născuţii au o funcţie renală imatură, producţia de urină poate să nu diminue în ciuda scăderii volumului ECF.
3. **Electroliţii urinari şi densitatea urinară (SG, specific gravity)** pot reflecta capacitatea renală de concentrare sau diluare a urinii cât şi reabsorbţia sau excreţia Na. Creşteri ale SG pot apărea atunci când copilul primeşte lichide puţine, are diureză scăzută sau glicozurie. Nici electroliţii urinari, nici SG nu sunt foarte utili atunci când copilul primeşte diuretice.
4. **Fracţia de excreţie a Na (FENa, fractional excretion of Na)** reflectă echilibrul dintre filtrarea glomerulară şi reabsorbţia tubulară a Na. FENa = (Na urinar × creatinină plasmatică) / (Na plasmatic × creatinină urinară) × 100
   a. Nivelul <1% indică factori prerenali care reduc fluxul sanguin renal.
   b. Nivelul de 2,5% apare în insuficienţa renală acută (ARF, acute renal failure).
   c. Nivelul >2,5% este frecvent observat la copiii cu vârsta de gestaţie <32 săptămâni.
5. **Valorile ureei nitrogen din sânge (BUN, blood urea nitrogen) şi ale creatininei serice (Cr, serum creatinine)** furnizează informaţii indirecte despre volumul ECF şi GFR. Valorile din perioada postnatală imediată reflectă clearance-ul placentar.
6. **Determinările pH-ul arterial, presiunii dioxidului de carbon (PCO_2) şi bicarbonatului de Na** pot furniza dovezi indirecte privind scăderea volumului intravascular, deoarece perfuzia tisulară scăzută duce la acidoză metabolică cu gaură anionic mare (acidoză lactică).

III. MANAGEMENTUL LICHIDELOR ŞI ELECTROLIŢILOR.

Scopul managementului precoce este de a accepta pierderile iniţiale din ECF în primele 5-6 zile, reflectate prin scăderea în greutate, cu menţinerea normală a tonicităţii şi a volumului intravascular, reflectat prin tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, diureză, nivelul electroliţilor serici şi pH. Managementul ulterior al lichidelor trebuie să menţină echilibrul hidro-electrolitic şi cerinţele pentru creşterea corporală.

A. Nou-născuţii la termen. Greutatea corporală scade cu 3-5% în primele 5-6 zile. Ulterior, lichidele trebuie ajustate astfel încât modificările greutăţii corporale să fie în concordanţă cu aportul caloric. Starea clinică trebuie monitorizată pentru a sesiza redistribuţia apei (ex. apariţia edemelor). Suplimentarea cu Na nu este necesară de obicei în primele 24 de ore, cu excepţia cazului în care ECF trebuie expansionat. Nou-născuţii mici pentru vârsta de gestaţie pot necesita suplimentare precoce de Na pentru a menţine volumul adecvat al ECF.

B. Nou-născuţii prematuri. Au o pierdere în greutate de 5-15% în primele 5-6 zile. Tabelul 23.2 rezumă terapia iniţială cu lichide. Apoi, se ajustează lichidele pentru a menţine greutatea stabilă până când se atinge o stare anabolică şi

Tabelul 23.2. Terapia iniţială cu lichide*

Greutate la naştere (kg)	Dextroză (g/100 ml)	Rata de fluide (ml/kg/zi)		
		<24 ore	24–48 ore	>48 ore
<1	5–10	100–150†	120–150	140–190
1–1,5	10	80–100	100–120	120–160
>1,5	10	60–80	80–120	120–160

*Copiii în incubatoare umidificate. Copiii sub mese radiante necesită de obicei un ritm mai mare ale lichidelor.
†Copiii cu greutate foarte mică la naştere (VLBW) necesită adesea un ritm mai mare al administrării de lichide şi reevaluarea frecventă a electroliţilor serici, a diurezei şi a greutăţii corporale.

nou-născutul începe să crească. Trebuie evaluat frecvent răspunsul la terapia cu lichide şi electroliţi în primele 2 zile de viaţă. **Examenul fizic, pierderile de urină, SG şi determinările electroliţilor serici pot fi evaluate iniţial la fiecare 6-8 ore, la copii <1.000 g** (vezi secţiunea VIII.A).

Pierderea apei prin piele şi urină poate depăşi 200 mL/kg/zi, ceea ce ar putea reprezenta până la **o treime din TBW**. Suplimentarea cu Na nu este necesară în primele 24 de ore, cu excepţia cazului în care pierderea volumului ECF depăşeşte 5% din greutatea corporală pe zi (a se vedea Capitolul 13). Dacă este necesară expansionarea volemică a ECF se preferă utilizarea **serului fiziologic (NS, normal saline) faţă de soluţiile de albumină de 5%** pentru a reduce riscul de CLD.

IV. ABORDAREA DEZECHILIBRELOR DE NA ŞI APĂ.

Anomaliile pot fi grupate în tulburări de tonicitate sau ale volumului ECF. Abordarea conceptuală a tulburărilor de tonicitate (ex. hiponatremia) depinde de următoarele situaţii: nou-născutul prezintă ECF normal (euvolemie), deplefie ECF (deshidratare) sau exces ECF (edem).

A. Tulburări izonatremice

1. Deshidratarea

a. Factorii predispozanţi implică frecvent pierderi echivalente de Na şi apă (prin drenajul toracostomic, nazogastric sau ventriculostomic) sau pierderi în spaţiul III care însoţesc peritonita, gastroschizisul sau omfalocelul. Na renal şi pierderile de apă la copiii VLBW pot duce la hipovolemie, în ciuda tonicităţii normale a corpului.

b. Diagnostic. Deshidratarea se manifestă de obicei prin scăderea în greutate, scăderea diurezei şi creşterea densităţii urinare (SG). Cu toate acestea, nou-născuţii <32 de săptămâni de gestaţie pot să nu asocieze oliguria ca răspuns la hipovolemie. Poate coexista un turgor diminuat al tegumentelor, tahicardie, hipotensiune arterială, acidoză metabolică şi creşterea ureei. O FENa scăzută (<1%) este, de obicei, observată doar la copiii cu vârsta de gestaţie >32 de săptămâni (vezi secţiunea II.C.4).

c. Terapie. Se administrează Na şi apă pentru a corecta deficitele şi apoi se ajustează, astfel încât să acopere nevoile de întreţinere şi pierderile în curs. Deshidratarea izonatremică acută poate necesita perfuzie intravenoasă de 10 ml/kg de ser fiziologic dacă pierderea acută este >10% din greutatea corporală, cu semne de scădere a debitului cardiac.

2. Edemul

a. Factorii predispozanţi includ administrarea excesivă de lichid izotonic, insuficienţa cardiacă, sepsisul şi paralizia neuromusculară.

b. Diagnostic. Semnele clinice includ edemul periorbital şi al extremităţilor, creşterea în greutate şi hepatomegalie.

c. Terapia include **restricţie de Na** (pentru scăderea Na total) şi restricţie de apă (în funcţie de răspunsul la electroliţi).

B. Tulburări hiponatremice (vezi Tabelul 23.3).

Luaţi în considerare **hiponatremia facticială (simulată)** datorată hiperlipidemiei sau **hiponatremiei hipoosmolare** cauzată de agenţii osmotici. Hiponatremia hipoosomolară reală poate fi apoi evaluată.

1. Hiponatremia datorată scăderii volumului ECF

a. Factorii predispozanţi includ utilizarea diureticelor, diureza osmotică (glicozuria), VLBW cu pierdere renală de apă şi Na, tulburări ale glandelor suprarenale sau tubulopatii renale asociate cu pierderi de sare, pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree) şi pierderi în spaţiul III al ECF (descuamarea pielii, enterocolita ulcero-necrotică precoce [NEC, necrotizing enterocolitis]).

b. Diagnostic. S-au observat frecvent: scădere în greutate, turgor diminuat, tahicardie, creşterea ureei şi acidoză metabolică. Dacă funcţia renală este maturată, nou-născutul poate asocia scăderea diurezei, creşterea densităţii urinare şi FENa scăzută.

c. Terapie. Dacă este posibil, reduceţi pierderea continuă de Na. Administraţi Na şi apă pentru a corecta deficitele şi apoi ajustaţi astfel încât să acoperiţi nevoile de întreţinere şi pierderile în curs.

2. Hiponatremie cu volum ECF normal

a. Factorii predispozanţi includ administrarea excesivă de lichide şi sindromul secreţiei inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone). Factorii care favorizează apariţia SIADH includ durerea, administrarea de opiacee, hemoragia intraventriculară (IVH, intraventricular hemorrhage), asfixia, meningita, pneumotoraxul şi ventilaţia cu presiune pozitivă.

b. Diagnosticul SIADH. Creşterea în greutate are loc de obicei fără edeme. Administrarea excesivă de lichide fără SIADH are ca rezultat un nivel scăzut al densităţii urinare şi o diureză crescută. În contrast, SIADH conduce la scăderea producţiei de urină şi creşterea osmolarităţii urinare. Excreţia urinară de Na la copiii cu SIADH variază foarte mult şi reflectă aportul de Na. Diagnosticul SIADH presupune eliberarea de hormon antidiuretic (ADH) independent de volemie, cum ar fi reducerea debitului cardiac sau existenţa anomaliilor renale, suprarenale sau tiroidiene.

c. Terapie. Restricţia de apă este terapeutică, cu excepţia cazului în care (i) concentraţia de Na este mai mică de aproximativ 120 mEq/l sau (ii) se dezvoltă semne neurologice precum obnubilare sau convulsii. În aceste cazuri se poate iniţia **furosemid** 1 mg/kg iv la 6 h, iar pierderile de Na prin excreţie urinară sunt înlocuite cu **NaCl hipertonă (3%) (doza iniţială de 1-3 ml/kg)**. Această strategie duce la pierderea apei libere fără o schimbare netă a concentraţiei de Na. Restricţia de lichide ca monoterapie poate fi utilizată numai atunci când concentraţia de Na din ser este >120 mEq/l iar semnele neurologice sunt puţine.

Tabelul 23.3. Tulburări hiponatremice

Diagnostic clinic	Etiologie	Terapie
Hiponatremia facticială	Hiperlipidemia	
Hiponatremia hipertonă	Manitol	
	Hiperglicemia	
Volumul ECF normal	Sindromul secreţiei inadecvate de ADH (SIADH)	Reduceţi aportul de apă
	Durere	
	Opiacee	
	Excesul de fluide intravenoase	
Deficitul de volum ECF	Diuretice	Creşte aportul de Na
	Hiponatremie de prematuritate cu debut tardiv	
	Hiperplazie suprarenală congenitală	
	Dezechilibrul tubuloglomerular sever (imaturitate)	
	Acidoză tubulară renală	
	Pierderi gastrointestinale	
	Enterocolită ulcero-necrotică (Pierderi în spaţiul III)	
Creşterea volumului ECF	Insuficienţa cardiacă	Restricţionaţi aportul de apă
	Blocarea neuromusculară (ex. pancuroniu)	
	Sepsis	

ECF, fluid extracelular.

3. **Hiponatremia datorată excesului de volum ECF**
   a. Factorii predispozanţi includ sepsisul cu scăderea debitului cardiac, NEC tardivă, insuficienţa cardiacă, drenaj limfatic anormal şi paralizia neuromusculară.
   b. Diagnostic. Se poate observa creşterea în greutate cu edeme. Scăderea diurezei, creşterea ureei, a densităţii urinare şi FENa scăzută sunt adesea prezente la copiii cu funcţie renală matură.
   c. Terapie. Trataţi afecţiunea de bază şi **reduceţi aportul de apă** pentru a atenua hipotonicitatea. Restricţionarea Na şi îmbunătăţirea capacităţii cardiace pot fi benefice.

C. Tulburări hipernatremice

1. **Hipernatremia cu volum ECF normal sau deficitar**
   a. Factorii predispozanţi includ creşterea pierderilor renale şi a IWL la copiii VLBW. Descuamarea pielii poate accelera pierderea apei. Deficitul de ADH secundar IVH poate exacerba ocazional pierderile renale de apă.
   b. Diagnostic. Pot apărea pierderea în greutate, tahicardia şi hipotensiunea arterială, acidoza metabolică, scăderea producţiei de urină şi creşterea densităţii urinare. Urina poate fi diluată dacă nou-născutul prezintă diabet insipid sau nefrogen.
   c. Terapie. Creşteţi **administrarea de apă liberă** pentru a reduce concentraţia serică de Na, dar nu mai mult de 1 mEq/kg/oră. Dacă apar semne de scădere sau exces de ECF, ajustaţi aportul de Na. **Hipernatremia nu implică neapărat excesul de Na total.** De exemplu, **la copiii VLBW, hipernatremia în primele 24 de ore de viaţă este aproape întotdeauna cauzată de deficitul de apă liberă** (vezi secţiunea VIII.A.1).
2. **Hipernatremia cu exces de volum ECF**
   a. Factorii predispozanţi includ administrarea excesivă de fluide izotonice sau hipertonice, în special în cazul unui debit cardiac redus.
   b. Diagnostic. Se observă creşterea în greutate cu apariţia edemelor. Copilul ar putea prezenta frecvenţă cardiacă, tensiune arterială, diureză şi densitate urinară normală, dar o FENa ridicată.
   c. Terapie. Restricţionaţi administrarea de **Na.**

V. OLIGURIA se defineşte ca diureză <1 ml/kg/oră. Deşi întârzierea micţiunii la un copil sănătos nu este îngrijorătoare în primele 24 de ore după naştere, producţia de urină la un copil în stare critică trebuie evaluată la 8-12 ore de viaţă, utilizând cateterizarea uretrală, dacă este indicată. Scăderea diurezei poate reflecta cauze prerenale, renale parenchimatoase sau postrenale (Tabelul 23.4). Cele mai frecvente cauze neonatale de ARF sunt asfixia, sepsisul şi bolile respiratorii severe. Este important să excludem alte etiologii potenţial tratabile (vezi capitolul 28). La copiii VLBW, oliguria poate fi normală în primele 24 de ore de viaţă (vezi secţiunea VIII.A.1).

A. Istoricul şi examenul fizic. Urmăriţi istoricul matern şi al copilului pentru diabetul gestaţional (tromboză venoasă renală), asfixia la naştere (necroză tubulară acută) şi oligohidramnios (sindromul Potter). Ar trebui evaluată viteza fluxului urinar al nou-născutului (valve uretrale posterioare), ritmul şi natura administrării lichidului, cantitatea de urină şi utilizarea de medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, indometacin, furosemid). **Examenul fizic** trebuie să evalueze tensiunea arterială şi statusul volumului ECF; semne ale unei afecţiuni cardiace, mase abdominale sau ascită; şi prezenţa oricăror anomalii congenitale asociate cu anomalii renale (ex. sindromul Potter, epispadias).

B. Diagnosticul

1. **Examinarea iniţială de laborator** trebuie să includă determinări ale sumarului de urină, ureei, creatininei şi FENa. Acestea ajută la punerea diagnosticului şi oferă valori de bază pentru o gestionare ulterioară.
2. **Administrarea de lichide,** constând într-un total de 20 ml/kg de NS, se administrează ca două perfuzii a 10 ml/kg/oră dacă nu există suspiciune de boală cardiacă structurală sau de insuficienţă cardiacă. Scăderea debitului cardiac

Tabelul 23.4. Etiologiile oliguriei

Prerenale	Parenchimatoase renale	Postrenale
Scăderea inotropilor	Necroză tubulară acută	Valve uretrale posterioare
	Ischemie (hipoxie, hipovolemie)	
Scăderea presarcinii	Coagulare intravasculară diseminată	
	Tromboza arterială sau venoasă renală	Vezica neurogenă
Creşterea rezistenţei periferice	Substanţe nefrotoxice	
	Malformaţii congenitale	Sindromul Prune Belly
	Boala polichistică	
	Agenezia	
	Displazia	Nefropatia acidă urică

neresponsiv la expansiunea volemică poate necesita instituirea agenţilor inotropi/cronotropi. Dopamina în doză de 1-5 μg/kg/minut poate creşte fluxul sanguin renal şi o doză de 2-15 μg/kg/minut poate creşte debitul cardiac total. Aceste efecte pot mări GFR şi diureza (vezi Capitolul 40).

3. **Dacă nu apare niciun răspuns la încărcarea cu lichid,** se poate induce diureza cu **furosemid** 2 mg/kg iv.
4. Pacienţii care nu răspund la creşterea debitului cardiac şi la forţarea diurezei trebuie evaluaţi prin **ecografie abdominală** pentru a vizualiza anatomia renală, uretra şi vezica urinară. Poate fi necesară pielografia iv, scanarea renală, angiografia sau uretro-cistografia (vezi Capitolul 28).

C. **Management.** Oliguria de cauză **prerenală** trebuie să răspundă la creşterea debitului cardiac. Obstrucţia **postrenală** necesită consult urologic, cu posibilă deviere a căii urinare şi corecţie chirurgicală. Dacă se suspectează **ARF** parenchimatoasă, reduceţi expansiunea excesivă a ECF şi anomaliile electrolitice. Dacă este posibil, eliminaţi cauzele reversibile ale scăderii GFR, cum ar fi utilizarea de medicamente nefrotoxice.

1. **Monitorizaţi** greutatea zilnic, aportul, diureza, dar şi ureea, creatinina şi electroliţii serici.
2. **Restricţie de lichide.** Înlocuiţi pierderile insensibile şi pe cele urinare. Nu **suplimentaţi cu K** decât dacă pacientul dezvoltă hipokalemie. Înlocuiţi pierderile de Na din urină dacă bolnavul nu dezvoltă edeme.
3. **Ajustaţi doza şi frecvenţa admistrării medicamentelor** excretate renal. Monitorizaţi concentraţiile serice ale medicamentului pentru a ghida intervalele de dozare ale acestuia.

4. **Dializa peritoneală sau hemodializa** poate fi indicată la pacienţii cu GFR în scădere progresivă, provocând complicaţii legate de volumul ECF sau anomalii electrolitice (vezi Capitolul 28).

VI. TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI ACIDO-BAZIC

A. **Fiziologia normală acido-bazică.** Acidoza metabolică rezultă din pierderea excesivă de substanţe tampon sau din creşterea acidului volatil sau nonvolatil în spaţiul extracelular. Sursele normale de producere ale acidului includ metabolismul aminoacizilor care conţin sulf şi fosfat, precum şi ionii de hidrogen eliberaţi din mineralizarea osoasă. Soluţiile tampon intravasculare includ bicarbonatul, fosfatul şi hemoglobina intracelulară. Menţinerea pH-ului normal depinde de excreţia acidului volatil (ex. acidul carbonic) din plămâni, remanierea scheletală a cationilor de hidrogen, precum şi regenerarea şi reabsorbţia renală a bicarbonatului. Rinichii contribuie la menţinerea echilibrului acido-bazic prin reabsorbţia bicarbonatului filtrat, secreţia ionilor de hidrogen ca aciditate titrabilă (ex. H_2PO_4) şi excreţia ionilor de amoniu.

B. **Acidoza metabolică** (vezi Capitolul 60)

1. **Anion gap** (gaura anionică). Acidoza metabolică poate rezulta din acumularea de acid sau din pierderea echivalenţilor de tamponare. Determinarea gap-ului anionic va sugera mecanismul. Na, Cl şi bicarbonat sunt ionii primari ai spaţiului extracelular şi se afla într-un echilibru aproximativ neutru din punct de vedere electric. **Gaura anionică**, calculată ca diferenţa dintre concentraţia de Na şi suma concentraţiilor de Cl şi bicarbonat, reflectă compoziţia anionică neconvenţională a ECF. Un gap anionic crescut indică o acumulare de acid organic, în timp ce un gap normal de anioni indică o pierdere de echivalenţi tampon. Valorile normale pentru gap-ul anionic neonatal sunt de 5-15 mEq/l şi variază direct proporţional cu concentraţia serică a albuminei.
2. **Acidoza metabolică asociată cu gap anionic crescut (>15 mEq/l).** Tulburările (Tabelul 23.5) includ insuficienţa renală, defecte metabolice congenitale, acidoza lactică, acidoza metabolică tardivă şi expunerea la toxine. La nou-născuţii cu asfixie sau cu boală cardio-respiratorie severă, acidoza lactică rezultă din perfuzia tisulară diminuată asociată cu metabolismul anaerob. Acidoza metabolică tardivă apare, de obicei, în timpul celei de-a doua sau a treia săptămâni de viaţă la prematurii care ingeră formule cu conţinut ridicat de cazeină. Transformarea în cazeină a aminoacizilor ce conţin sulf precum şi eliberarea crescută de ioni de hidrogen datorită mineralizării rapide a oaselor determină o supraîncărcare cu acizi a spaţiului ECF. Ulterior, excreţia inadecvată a ionilor de hidrogen de către rinichii prematurilor duce la acidoză.
3. **Acidoza metabolică asociată cu un gap anionic normal (<15 mEq/ l)** rezultă din pierderea bazelor tampon prin sistemele renale sau gastro-intestinale (vezi Tabelul 23.5). Nou-născuţii prematuri <32 de săptămâni de gestaţie prezintă frecvent o acidoză tubulară renală proximală sau distală (RTA, renal tubular acidosis). PH-ul urinar persistent >7 la un sugar cu acidoză metabolică sugerează o RTA distală. PH-ul urinar <5 reflectă secreţia normală de ioni de hidrogen în tubul distal, dar resorbţia bicarbonatului din tubul proximal ar putea rămâne în continuare inadecvată (RTA proximală). Injectarea bicarbonatului de sodiu i.v.

Tabelul 23.5. Acidoza metabolică

Gap anionic crescut (>15 mEq/l)	Gap anionic normal (<15 mEq/l)
Insuficienţă renală acută	Pierderea bicarbonatului renal
Defecte metabolice congenitale	Acidoză tubulară renală
Acidoză lactică	Acetazolamidă
Acidoză metabolică tardivă	Displazie renală
Toxine (de exemplu, alcool benzilic)	Pierderea bicarbonatului gastrointestinal
	Diaree
	Colestiramină
	Drenajul intestinului subţire
	Acidoză de diluţie
	Acidoză prin hiperalimentaţie

la nou-născuţii cu RTA proximală va avea ca rezultat un pH urinar >7 înaintea atingerii unei concentraţii normale de bicarbonat în ser (22-24 mEq/l).

4. **Terapie.** Ori de câte ori este posibil, **trataţi cauza principală**. Acidoza lactică cauzată de activitatea cardiacă scăzută sau datorată scăderii furnizării de oxigen periferic ar trebui tratată cu măsuri specifice. Utilizarea unei formule cu conţinut scăzut de cazeină poate atenua acidoza metabolică tardivă. Se tratează acidoza metabolică cu gap anion normal prin scăderea vitezei de pierdere a bicarbonatului (de exemplu, scăderea drenajului intestinului subţire) sau furnizarea de echivalenţi tampon. **Bicarbonatul de Na i.v. sau acetatul de Na** (este compatibil cu sărurile de Ca) fiind cel mai frecvent utilizat pentru a trata pH-ul arterial <7,25. Suplimentarea cu soluţii tampon orale poate include acidul citric (Bicitra) sau citratul de Na (1-3 mEq/kg/zi). Estimaţi deficitul de bicarbonat pornind de la următoarea formulă:

Deficit = 0,4 × greutate corporală × (cantitatea de bicarbonat dorită – cantitatea de bicarbonat actuală)

Statusul acido-bazic al nou-născutului prematur se poate schimba rapid, iar monitorizarea frecventă este necesară. Abilitatea copilului de a tolera o cantitate de Na crescută şi de a metaboliza acetatul este o variabilă importantă care influenţează statusul acido-bazic în timpul tratamentului.

C. **Alcaloza metabolică.** Etiologia alcalozei metabolice poate fi clarificată prin determinarea concentraţiei de Cl din urină. Alcaloza însoţită de deficienţa ECF este asociată cu scăderea Cl urinar, în timp ce excesul de mineralocorticoizi este, de obicei, asociat cu creşterea Cl urinar (Tabelul 23.6). Trataţi tulburarea în cauză.

VII. TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI K. Potasiul este cationul intracelular fundamental. Concentraţiile serice de K nu reflectă neapărat K total, deoarece distribuţia extracelulară şi intracelulară de K depinde şi de pH-ul compatimentelor corpului. O creştere de 0,1 unităţi de pH în ser determină o scădere de aproximativ 0,6 mEq/l a concentraţiei serice de K datorată unei schimbări intracelulare a ionilor.

Tabelul 23.6. Alcaloză metabolică

Cl urinar scăzut (<10 mEq/l)	Cl urinar crescut (>20 mEq/l)
Terapie diuretică (tardivă)	Sindromul Bartter cu exces mineralocorticoid
Corecţia acută a acidozei respiratorii cronice compensate	Administrare de substanţe alcaline
Aspiraţie nazogastrică	Transfuzia masivă a produselor din sânge
Vărsături	Terapie diuretică (precoce)
Diaree secretorie	Hipokaliemia
Cl, clorură	

Potasiul total este reglat prin balanţa dată de consumului de K (în mod normal 1-2 mEq/kg/zi) şi excreţia acestuia prin urină şi tractul gastro-intestinal.

A. **Hipokaliemia** poate duce la aritmii, ileus, defecte de concentrare renală şi sedare la nou-născut.

1. **Factorii predispozanţi** includ drenajul nazogastric sau ileostoma, utilizarea îndelungată de diuretice şi defectele tubulare renale.
2. **Diagnosticul.** Obţineţi electroliţii serici şi urinari, pH-ul şi o electrocardiogramă (ECG) pentru a detecta posibilele defecte de conducere (intervalul QT prelungit şi undele U).
3. **Terapia.** Reduceţi pierderile renale sau gastro-intestinale de K. Creşteţi treptat aportul de K, după necesităţi.

B. **Hiperkaliemia.** Nivelul normal de K din sânge într-o probă nehemolizată la un pH normal este de 3,5-5,5 mEq/l; hiperkaliemia simptomatică poate începe la un nivel de K seric >6 mEq/l.

1. **Factori predispozanţi.** Hiperkaliemia se poate produce în mod neaşteptat la orice pacient, dar trebuie **anticipată şi examinată** în următoarele cazuri:
   a. Creşterea eliberării de K secundară distrugerii ţesuturilor, traumă, cefalhematom, hipotermie, sângerare, hemoliză intravasculară sau extravasculară, asfixie/ischemie şi IVH.
   b. Scăderea clearance-ului de K datorită insuficienţei renale, oliguriei, hiponatremiei şi hiperplaziei suprarenale congenitale.
   c. Asocieri diverse, incluzând deshidratarea, greutatea la naştere <1.500 g (vezi secţiunea VIII.A.2), transfuzia de sânge, administrarea incorectă a excesului (KCl), CLD cu suplimentarea de KCl şi exanguinotransfuzia.
   d. Până la 50% dintre nou-născuţii VLBW născuţi înainte de 25 săptămâni de gestaţie au un nivel seric de K >6 mEq/L în primele 48 de ore de viaţă (vezi secţiunea VIII.A.2). **Cea mai frecventă cauză a hiperkaliemiei neaşteptate în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) este eroarea de medicaţie.**
2. **Diagnostic.** Obţineţi valori ale electroliţilor serici şi urinari, concentraţii ale pH-ului seric şi concentraţiile de Ca. Copilul cu hiperkaliemie poate fi asimptomatic

sau poate prezenta un spectru de semne, incluzând bradiaritmiile sau tahiaritmiile, instabilitate cardiovasculară sau colaps. Modificările pe ECG progresează cu creşterea valorilor de K, de la unde T ascuţite (viteză crescută de repolarizare), unde P aplatizate şi creşterea intervalului PR (suprimarea conductivităţii atriale), la lărgirea şi dublarea QRS (întârzierea conducerii în ţesutul de conducere ventriculară, precum şi în miocardul în sine) şi, în final, tahicardia supraventriculară/ventriculară, bradicardia sau fibrilaţia ventriculară. Modificările ECG pot fi primul indiciu al hiperkaliemiei (vezi Capitolul 41).

După diagnosticarea hiperkaliemiei, eliminaţi toate sursele exogene de K (modificaţi toate soluţiile iv şi analizaţi conţinutul de K, verificaţi toată alimentaţia cu conţinut de K), rehidrataţi pacientul, dacă este necesar şi eliminaţi factorii de stimulare a aritmiei. Terapia farmacologică a hiperkaliemiei neonatale constă în trei componente:

a. Obiectivul 1: stabilizarea ţesuturilor de conducere. Acest lucru poate fi realizat prin administrarea de ioni de Na sau Ca. **Ca gluconat (10%) administrat cu atenţie la 1-2 ml/kg iv (în 0,5-1 oră)** poate fi cel mai util în NICU. În mod obişnuit, nu se face tratament cu soluţie hipertonică de NaCl. Cu toate acestea, dacă pacientul este atât hiperkalemic cât şi hiponatremic, perfuzia cu NS poate fi benefică. Utilizarea agenţilor antiaritmici, cum ar fi lidocaină şi bretiliu, trebuie luată în considerare pentru tahicardia ventriculară refractară (vezi Capitolul 41).

b. Obiectivul 2: diluarea şi pătrunderea intracelulară a K. Creşterea K seric în stabilirea deshidratării ar trebui să răspundă resuscitării cu fluid. Alcaloza va promova schimbul intracelular de K cu ionul de hidrogen. Se poate utiliza **bicarbonat de Na de 1-2 mEq/kg/oră iv**, deşi modificarea pH-ului rezultat poate să nu fie suficientă pentru a schimba în mod semnificativ ionii de K. Tratamentul cu Na, aşa cum este descris în obiectivul 1, poate fi eficient. **Pentru a reduce riscul de IVH, evitaţi administrarea rapidă de bicarbonat de Na, în special la copiii născuţi înainte de 34 de săptămâni de gestaţie şi mai devreme de 3 zile.** Alcaloza respiratorie poate fi produsă la un copil intubat prin hiperventilaţie, dar astfel există riscul de hipocapnie ce diminuă perfuzia cerebrală, această opţiune fiind cea mai potrivită situaţiilor de urgenţă. În mod teoretic, fiecare creştere de 0,1 a unităţii de pH conduce la o scădere de 0,6 mEq/l a K seric.

Insulina sporeşte absorbţia intracelulară de K prin stimularea directă a ATPazei Na-K legată de membrană. Perfuzia de insulină şi administrarea concomitentă de glucoză pentru a menţine concentraţia normală de glucoză în sânge este relativ sigură atâta timp cât nivelurile serice ale glicemiei din sânge sunt frecvent monitorizate. **Această terapie poate începe cu un bolus de insulină şi glucoză (0,05 unităţi/kg de insulină umană normală cu 2 ml/kg de dextroză 10% [$D_{10}W$, dextrose 10% in water]) urmată de perfuzie continuă de $D_{10}W$ la 2-4 ml/kg/oră şi insulină umană normală (10 unităţi/100 ml) cu ritm de 1 ml/kg/oră.** Pentru a minimiza efectul legării acesteia de tubul iv, insulina diluată în $D_{10}W$ poate fi spălată prin tubulatură. Ajustările în rata de perfuzare a glucozei sau a insulinei ca răspuns la hiperglicemie sau hipoglicemie, pot fi simplificate dacă cele două soluţii sunt pregătite individual (a se vedea Capitolul 24).

Stimularea β2-adrenergică sporeşte absorbţia de K, probabil prin stimularea ATPazei Na-K. Imaturitatea răspunsului receptorului β la

nou-născuţii prematuri poate contribui la hiperkaliemia non-oligurică la aceşti pacienţi (vezi secţiunea VIII.A.2). Până în prezent, stimularea β nu este utilizată ca terapia primară pentru hiperkaliemie la populaţia pediatrică. Cu toate acestea, dacă sunt prezente disfuncţii cardiace şi hipotensiune arterială, utilizarea dopaminei sau a altor agenţi adrenergici ar putea, prin stimularea β-2, să scadă nivelul de K din ser.

c. Obiectivul 3: creşterea excreţiei de K. Tratamentul cu diuretice (ex. **furosemid 1 mg/kg iv**) poate creşte excreţia de K prin creşterea diurezei şi eliberarea de Na la nivelul tubilor distali. În cazul producţiei inadecvate de urină şi a bolii renale reversibile (ex. oliguria indusă de indometacin) stabilite clinic, **dializa peritoneală şi exsanguinotransfuzia** reprezintă opţiuni terapeutice salvatoare de viaţă. Dializa peritoneală poate avea succes la nou-născuţii <1.000 g şi ar trebui luată în considerare dacă starea clinică a pacientului şi etiologia hiperkaliemiei sugerează o şansă rezonabilă pentru rezultate bune pe termen lung. **Utilizaţi sânge proaspăt integral (de 24 de ore), masă eritrocitară deleucocitată sau plasmă proaspătă congelată pentru exsanguinotransfuzie.** Sângele vechi poate avea valori de K de până la 10-12 mEq/l; hematiile învechite din sângele ambalat şi spălat vor avea un nivel scăzut de K (vezi Capitolul 42).

Îmbunătăţirea excreţiei de K utilizând răşini schimbătoare de cationi, cum ar fi polistiren sulfonat de Na sau Ca, a fost studiată în special la adulţi. Răşinile pot fi administrate oral prin gavaj (PG, per gavage) sau rectal. Un studiu efectuat pe şobolanii cu uremie (retenţie azotată) versus grupul de control a demonstrat că polistirenul sulfonat de sodiu (Kayexalat) administrat cu sorbitol pe cale intrarectală a fost toxic pentru colon, dar administrarea după suspensie în apă distilată a produs doar un uşor eritem al mucoasei rectale la 10% din animale. O altă complicaţie posibilă a răşinilor este obstrucţia intestinului subţire, sau a altor formaţiuni secundare bezoarului.

Experienţa raportată în utilizarea răşinilor se referă la nou-născuţii de 25-40 de săptămâni de gestaţie. **Administrarea prin gavaj a Kayexalatului nu este recomandată la nou-născuţii prematuri, deoarece sunt predispuşi la hipomotilitate intestinală şi prezintă risc pentru NEC. Administrarea pe cale rectală a Kayexalat (1 g/kg la 0,5 g/ml de NS) cu un timp minim de retenţie de 30 de minute trebuie să fie eficientă în scăderea concentraţiilor serice de K cu aproximativ 1 mEq/l. Clisma trebuie introdusă între 1 şi 3 cm, utilizând un tub subţire din silicon.** Dovezile publicate susţin eficacitatea acestui tratament la copii. Kayexalatul preparat în apă sau NS (eliminând sorbitolul ca agent de solubilizare) şi administrat pe cale rectală ar trebui să fie un agent terapeutic cu un raport risc-beneficiu acceptabil.

Starea clinică, ECG şi nivelul real al K seric influenţează alegerea terapiei pentru hiperkaliemie. Figura 23.2 conţine recomandări pentru tratamentul hiperkaliemiei.

VIII. SITUAŢII CLINICE COMUNE

A. Copiii VLBW

1. **Copiii VLBW suferă trei faze ale homeostaziei lichidelor şi electroliţilor:** prediuretică (prima zi de viaţă), diuretică (a doua până la a treia zi de viaţă) şi postdiuretică (între a patra şi a cincea zi a vieţii). Diureza evidentă poate să apară în timpul fazei diuretice care conduce la hipernatremie, la necesităţile

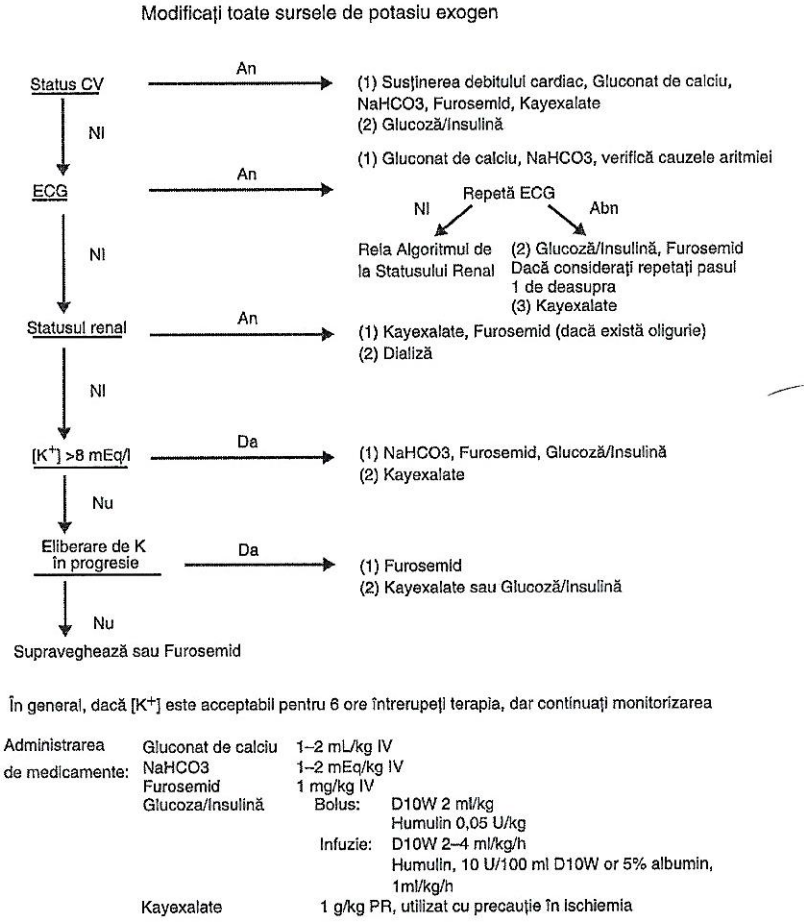


Figura 23.2. Tratamentul hiperkaliemiei. CV, cardiovascular; N, normal; AN, anormal; ECG, electrocardiogramă; IV, intravenos; D10W, dextroză 10%; GI, gastrointestinal. Pentru un rezultat al algoritmului dat, continuaţi cu administrarea întregului set de tratamente etichetat (1). Dacă nu reuşiţi scăderea [K+] sau îmbunătăţirea stării clinice, treceţi la următorul set de tratamente, de exemplu (2) şi apoi (3).

frecvente de determinare ale electroliţilor serici (6-8 ore) şi a ritmului crescut de administrare a lichidului parenteral. Creşterea pierderii apei libere prin piele şi a natriurezei asociate cu dopamină (datorită creşterii GFR) poate complica şi mai mult managementul. **Hipernatremia** apare adesea în ciuda deficitului total de Na. Lipsa unei faze diuretice rapide a fost asociată cu o incidenţă crescută a CLD.

În plus, **toleranţa scăzută la glucoză** poate duce la hiperglicemie, necesitând reducerea perfuziei de glucoză parenterală (vezi Capitolul 24).

Această combinaţie duce frecvent la administrarea unor concentraţii reduse de dextroză (<5%) în soluţii parenterale. Evitaţi perfuzia soluţiilor parenterale care conţin <200 mOsmol/l (ex. D3W) pentru a minimaliza hemoliza osmotică locală şi pentru a reduce astfel încărcarea renală cu K.

2. **Copiii VLBW dezvoltă adesea o hiperkaliemie nonoligurică** în primele câteva zile de viaţă. Aceasta este cauzată de o GFR relativ scăzută combinată cu o deplasare din intracelular către extracelular a K-lui datorată scăderii activităţii ATPazei Na-K. Utilizarea glucocorticoizilor postnatal poate inhiba în continuare activitatea ATPazei Na-K. Este posibil să fie necesară administrarea unei perfuzii cu insulină pentru a trata hiperkaliemia, dar aceasta creşte riscul de hipoglicemie iatrogenă. Tratamentul cu Kayexalat administrat rectal (vezi secţiunea VII.B.2.c) poate fi ocazional benefic în cazul nou-născuţilor <32 de săptămâni, în ciuda încărcării obligatorii cu Na şi a iritării potenţiale a mucoasei intestinale. Restricţia de Na poate reduce riscul de CLD.
3. **Hiponatremia cu debut tardiv la prematuri** apare adesea postnatal, între 6 şi 8 săptămâni la nou-născuţii prematuri aflaţi în creştere. Această afecţiune la un nou-născut cu creştere rapidă este cauzată de eşecul reabsorbţiei Na filtrat care se datorează tubilor renali imaturi. Alţi factori favorizanţi includ conţinutul scăzut de Na în laptele matern şi terapia diuretică pentru CLD. Nou-născuţii expuşi riscului trebuie monitorizaţi prin măsurători periodice ale electroliţilor şi, dacă sunt afectaţi, trebuie trataţi cu suplimente de Na simplu (începeţi cu 2 mEq/kg/zi).

B. **CLD severă** (vezi Capitolul 34). CLD care necesită terapie **diuretică** duce deseori la **alcaloză metabolică hipokalemică, hipocloremică.** Nou-născuţii afectaţi au frecvent acidoză respiratorie cronică cu compensare metabolică parţială. Ulterior, diureza viguroasă poate duce la epuizarea volumului total de K şi reducerea ECF, provocând alcaloză metabolică suprapusă. Dacă alcaloza este severă, alcaloza (pH >7,45) poate să apară şi să ducă la hipoventilaţie centrală. Dacă este posibil, reduceţi treptat pierderea urinară de Na şi K prin reducerea dozei de diuretic şi/sau creşterea consumului de K prin administrarea de KCl (începând de la 1 mEq/kg/zi). Rar, administrarea de clorură de amoniu (0,5 mEq/kg) este necesară pentru a trata alcaloza metabolică. Utilizarea pe termen lung a diureticelor de ansă, cum ar fi furosemidul, provoacă pierderi excesive de Ca urinar şi nefrocalcinoză. Pierderile de Ca urinar pot fi reduse prin terapia concomitentă cu diuretice tiazidice (vezi Capitolul 34).

Bibliografie

Baumgart S. What's new from this millennium in fluids and electrolyte management for the VLBW and ELBW prematures. *J Neonatal-Perinatal Med* 2009;2:1–9.

Bell EF, Gray JC, Weinstein MR, et al. The effects of thermal environment on heat balance and insensible water loss in low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1980;96:452–459.

Bhatia J. Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. *J Perinatol* 2006;26:S19–S21.

Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, et al. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96(3, pt 1): 484–489.

24 Hipoglicemia și hiperglicemia

Heather H. Burris

PUNCTE CHEIE

- Hipoglicemia este frecventă la nou-născut, dar rămâne controversată din cauza dificultății definirii ei.
- Academia Americană de Pediatrie recomandă screeningul la nou-născuții asimptomatici cu risc (prematur, mic pentru vârsta gestațională [SGA, small for gestational age], mare pentru vârsta de gestație [LGA, large for gestational age], nou-născuții din mame diabetice [IDM, infants of diabetic mothers]) și tratarea hipoglicemiei odată ce aceasta este recunoscută.
- Societatea de Endocriniologie Pediatrică afirmă că după 48-72 ore de viață, nivelurile de glucoză din *plasmă* trebuie să fie similare cu cele ale copiilor mai mari și adulților (>60 mg/dL).
- Glucoza plasmatică este standardul de aur, iar glucoza totală din sânge (măsurată adesea la patul bolnavului) poate fi cu aproximativ 15% mai mică decât nivelurile plasmatice.
- Hiperglicemia este foarte rar observată la nou-născuții alăptați, dar apare frecvent la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (VLBW, very low birth weight) din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit).

Hipoglicemia este una dintre cele mai frecvente probleme metabolice observate atât la nou-născuții alăptați cât și la cei din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU). Confirmarea diagnosticului de hipoglicemie semnificativă necesită interpretarea valorilor glicemiei asociate contextului clinic. Definirea hipoglicemiei, precum și semnificația clinică și managementul acesteia rămân controversate. Valorile glucozei din sânge în primele ore de viață sunt de obicei mai mici decât ale copiilor mari sau ale adulților. La copiii sănătoși, valorile glicemiei pot fi adesea menținute în intervalul adecvat prin inițierea alimentației la scurt timp după naștere. Majoritatea cazurilor de hipoglicemie neonatală sunt tranzitorii, răspund ușor la tratament și sunt asociate cu un prognostic excelent. Hipoglicemia persistentă este probabil asociată cu afecțiuni endocrine, inclusiv hiperinsulinism, precum și posibile sechele neurologice, dar nu este posibilă cuantificarea validă a efectelor hipoglicemiei neonatale asupra neurodezvoltării ulterioare.

Hiperglicemia este foarte rar observată la nou-născuții alăptați, dar apare frecvent la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (VLBW) aflați în NICU.

I. HIPOGLICEMIA. Glucoza asigură aproximativ 60-70% din necesarul energetic. Aproape toată glucoza fetală provine din circulația maternă prin procesul de difuziune facilitată transplacentar, care menține nivelurile fetale de glucoză la aproximativ două treimi din nivelurile materne. Clamparea cordonului ombilical la naștere întrerupe brusc sursa de glucoză. Ulterior, nou-născutul trebuie să răspundă rapid prin glicogenoliza depozitelor hepatice, prin inducerea gluconeogenezei și prin utilizarea nutrienților exogeni din alimentație, pentru a menține niveluri adecvate de glucoză. În timpul acestei tranziții normale, nivelurile de glucoză ale nou-născuților scad până la un punct minim în primele 1-2 ore de viață (până la 30 mg/dl) și apoi cresc până la >45 mg/dl, stabilizându-se la un nivel mediu de 65-70 mg/dl la 3-4 ore după naștere.

A. Incidența. Incidența hipoglicemiei variază în funcție de populație și de definiția utilizată. În plus, nivelul de glucoză din sânge se schimbă semnificativ în primele ore de viață și este necesar să se cunoască vârsta exactă a nou-născutului pentru a interpreta nivelul glucozei și a diagnostica hipoglicemia. Cu toate acestea, un studiu recent prospectiv din Noua Zeelandă privind nou-născuții cu risc de hipoglicemie (glucoză în sânge <2,6 mOsm [<46,8 mg/dl]) a demonstrat că 47% dintre nou-născuții cu greutate mare la naștere (LGA), 52% din nou-născuții cu greutate mică (SGA), 48% din nou-născuții mamelor diabetice (IDM) și 54% dintre nou-născuții prematuri au prezentat hipoglicemie.

B. Definiție. În 2011, Academia Americană de Pediatrie (AAP, American Academy of Pediatrics) a publicat un raport clinic realizat de David Adamkin și Committee on Fetus and Newborn legat de homeostazia glucozei din perioada postnatală la postmaturi și nou-născuții la termen. Raportul oferă o orientare practică pentru screeningul și gestionarea hipoglicemiei neonatale. În absența unui consens în literatura de specialitate cu privire la definiția exactă a hipoglicemiei (valorile glicemiei sau durata acesteia), raportul îi îndrumă pe medici să dezvolte protocoale de screening pentru hipoglicemie pentru a evita hipoglicemia prelungită la nou-născuții simptomatici și la nou-născuții asimptomatici care prezintă risc. De asemenea, Societatea de Endocrinologie Pediatrică a publicat în 2015 ghiduri privind hipoglicemia, care specifică faptul că nou-născuții >48 de ore de viață trebuie să aibă niveluri mai ridicate de glucoză și să fie evaluați pentru hipoglicemie cu praguri mai mari (<60 mg/dl), în special din glucoza ***plasmatică*** care este cu aproximativ 15% mai mare decât glucoza din sânge. Pragurile pentru tratarea hipoglicemiei depind de prezența simptomelor, vârsta copilului în ore și persistența hipoglicemiei.

În raportul AAP, autorii recomandă măsurarea **nivelului de glucoză din sânge** și tratamentul pentru următoarele:

1. Nou-născuții **simptomatici** cu un nivel de glucoză <40 mg/dl cu administrarea intravenoasă (iv) de glucoză (pentru simptome, vezi secțiunea I.D.1)
2. Nou-născuții **asimptomatici** cu risc de hipoglicemie definiți ca prematuri tardivi (34 la 36 6/7 săptămâni de gestație), nou-născuți la termen SGA, IDM sau LGA.
   - **a. Primele 4 ore de viață**
     - **i.** Dacă la evaluarea inițială, care trebuie efectuată în primele ore după naștere, valoarea glicemiei este <25 mg/dl, copilul trebuie alimentat și reexaminat; dacă nivelul următor al glicemiei, o oră mai târziu, este tot <25 mg/dl, atunci trebuie administrat tratamentul cu glucoză IV.

ii. Dacă a doua măsurătoare este de 25-40 mg/dl, alimentaţia poate fi considerată o alternativă la glucoza IV.

b. Patru până la 24 de ore de viaţă

i. La glicemie <35 mg/dl, nou-născuţii trebuie alimentaţi, iar glicemia trebuie reverificată la o oră.

ii. Dacă glucoza continuă să fie <35 mg/dl, trebuie administrată glucoză IV.

iii. Dacă la reverificare, după hrănirea iniţială, valoarea glicemiei este de 35-45 mg/dl, alimentaţia poate fi continuată.

iv. Recomandarea este de a atinge nivelul de glucoză >45 mg/dl.

c. Potrivit Societăţii de Endocrinologie Pediatrică, începând de la **48 până la 72 de ore de viaţă**, nivelul glucozei ar trebui să fie similar cu cel al copiilor mai mari şi al adulţilor. *Nivelele plasmatice* ale glucozei trebuie să fie >60 mg/dl. Bandeletele vor prezenta variaţii în limita a 10-15 mg/dL şi sunt mai puţin exacte în precizarea intervalului hipoglicemic. Mai mult, măsurătorile glicemiei din sângele total sunt cu ~15% mai mici decât cele din plasmă.

C. Etiologie

1. Hipoglicemia **hiperinsulinemică** provoacă hipoglicemie persistentă şi recurentă la nou-născuţi şi poate fi asociată cu un risc crescut de leziuni cerebrale, deoarece nu numai că scade nivelul de glucoză din ser, dar împiedică creierul să utilizeze sursele secundare de energie prin suprimarea eliberării de acizi graşi şi sinteza de corpi cetonici. Unele cazuri de hipoglicemie hiperinsulinemică sunt tranzitorii şi se rezolvă pe parcursul mai multor zile, în timp ce altele necesită tratament mai agresiv şi de lungă durată.

   a. Cel mai frecvent exemplu de hiperinsulinism este **IDM** (a se vedea Capitolul 62). În plus, copiii LGA sunt expuşi riscului de hiperinsulinism. Deşi gravidele sunt examinate pentru diabet gestaţional în timpul sarcinii, unele gravide fie au o intoleranţă uşoară la glucoză, care este sub pragul pentru diagnosticare, fie dezvoltă intoleranţă întârziată la glucoză, iar copiii lor sunt uneori LGA şi hipoglicemici.

   b. Cauze genetice. Hiperinsulinismul este observat în mutaţii ale genelor care codifică canalele de potasiu sensibile la adenozin trifosfat (ATP) din celulele beta pancreatice – cum ar fi ABCC8 şi KCNJ11 care codifică sensibilitatea pentru SUR1 şi Kir6.2. De asemenea, nivelurile crescute de insulină sunt asociate cu mutaţii ce duc la pierderea funcţiei genei HNF4A. Continuă să fie identificate mutaţii suplimentare.

   c. Secundar altor condiţii

   i. Asfixia la naştere.

   ii. Sindroame, cum ar fi sindromul Beckwith-Wiedemann (macrosomie, microcefalie uşoară, omfalocel, macroglosie, hipoglicemie şi visceromegalie).

   iii. Tulburări congenitale ale glicozilării şi alte afecţiuni metabolice.

   iv. Eritroblastoza (insule Langerhans hiperplazice) (vezi Capitolul 26).

   v. Terapie tocolitică maternă cu agenţi beta-simpatomimetici (Terbutalina).

   vi. Poziţionarea incorectă a cateterului pe artera ombilicală, folosit pentru a infuza glucoză în concentraţie ridicată în arterele celiace şi mezenterice superioare, T11-T12, care stimulează eliberarea de insulină din pancreas.

vii. Întreruperea bruscă a perfuziei cu glucoză.

viii. După exsanguinotransfuzie care conţine o concentraţie mare de glucoză.

ix. Tumorile producătoare de insulină (nesidioblastoză, adenom insular sau dismaturitatea celulelor insulare).

2. **Scăderi de producţie/stocare**

   a. Prematuritatea (într-un studiu efectuat pe 193 de copii, din Noua Zeelandă, cu prematuritate tardivă, 54% au fost hipoglicemici.)

   b. Restricţia de creştere intrauterină (IUGR, intrauterine growth restriction) sau **SGA**. Dintre cei 152 nou-născuţi SGA din studiul efectuat în Noua Zeelandă, 52% au fost hipoglicemici.

   c. Consumul caloric inadecvat.

   d. Întârzierea alimentării.

3. **Creşterea utilizării şi/sau scăderea producţiei.** Orice nou-născut cu una dintre următoarele condiţii trebuie evaluat pentru hipoglicemie; poate fi necesară administrarea glucozei parenterale pentru managementul acestor nou-născuţi.

   a. Stresul perinatal

   i. Sepsis

   ii. Şoc

   iii. Asfixie

   iv. Hipotermie (frecvenţă mare)

   v. Suferinţă respiratorie

   vi. Postresuscitare

   b. După exsanguinotransfuzie cu sânge heparinizat, ce are un nivel scăzut de glucoză, în absenţa unei perfuzii cu glucoză; hipoglicemie reactivă după schimbul cu sânge păstrat în soluţie de citrat fosfat dextroză.

   c. Defecte ale metabolismului carbohidraţilor (vezi Capitolul 60)

   i. Boală de stocare a glicogenului

   ii. Intoleranţă la fructoză

   iii. Galactozemie

   d. Afecţiune endocrinologică

   i. Insuficienţă suprarenaliană

   ii. Insuficienţă hipotalamică

   iii. Hipopituitarism congenital

   iv. Deficit de glucagon

   v. Deficit de epinefrină

   e. Defecte în metabolismul aminoacizilor (vezi Capitolul 60)

   i. Boala urinii cu miros de sirop de arţar (Maple Syrup Urine Disease)

   ii. Acidemie propionică

   iii. Acidemie metilmalonică

   iv. Tirozinemie

   v. Acidemie glutarică tip II

   vi. Acidurie etilmalonică atipică

   f. Policitemia. Hipoglicemia se poate datora utilizării excesive a glucozei prin creşterea numărului de celule roşii din sânge. În plus, cantitatea scăzută de plasmă per picătură de sânge poate determina o citire eronată a probei, compatibilă cu hipoglicemia serică, dar de fapt, la testarea glucozei serice, se poate observa că valoarea acesteia este în limite normale (vezi Capitolul 46).

g. Terapia cu **beta-blocante** (ex. labetalol sau propranolol) la mamă sau la nou-născut. Include următoarele mecanisme:
   i. Prevenirea stimulării simpatice a glicogenolizei
   ii. Prevenirea refacerii nivelului optim de acizi grași liberi și glicerol, ca urmare a scăderii acestora, indusă de insulină
   iii. Inhibarea creșterii nivelurilor de acizi grași liberi și lactat indusă de epinefrină, după efort

D. Diagnostic

1. **Simptomele** care au fost atribuite hipoglicemiei sunt nespecifice:
   a. Iritabilitate
   b. Tremor
   c. Nervozitate
   d. Reflex Moro exagerat
   e. Plâns ascuțit
   f. Convulsii
   g. Letargie
   h. Hipotonie
   i. Cianoză
   j. Apnee
   k. Dificultăți în alimentație
   l. Mulți nou-născuți nu au simptome
2. **Screening-ul.** Nivelurile serice de glucoză din sânge trebuie măsurate de rutină la copiii care au factori de risc pentru hipoglicemie și la cei care prezintă simptome ce ar putea fi datorate hipoglicemiei (vezi secțiunea I.B).
3. **Bandelete reactive de testare și glucometru.** Deși sunt utilizate pe scară largă pentru screening, bandeletele nu reprezintă un instrument de încredere în documentarea hipoglicemiei la nou-născut (prezintă o fiabilitate nedovedită în documentarea hipoglicemiei neonatale).
   a. Bandeletele măsoară glicemia din sângele total, care este cu 15% mai scăzută decât nivelurile plasmatice.
   b. Bandeletele sunt supuse unor rezultate fals pozitive și fals negative ca metodă de screening pentru hipoglicemie, chiar și atunci când sunt utilizate împreună cu un glucometru.
   c. Este necesară o determinare validă de laborator a glucozei înainte de a se putea diagnostica hipoglicemia; cu toate acestea, dacă proba este analizată cu întârziere în laborator, nivelul glucozei poate fi fals scăzut (a se vedea secțiunea I.D.4.a.)
   d. Dacă o bandeletă de reactiv prezintă o concentrație <45 mg/dl, tratamentul nu trebuie amânat până ce se așteaptă confirmarea hipoglicemiei prin analiza de laborator. Dacă un copil are simptome care ar putea fi datorate hipoglicemiei și/sau un nivel scăzut al glucozei măsurat printr-o bandeletă cu reactiv, tratamentul trebuie inițiat imediat după obținerea probei de confirmare.
   e. Sunt disponibile noi dispozitive de îngrijire ce permit determinarea precisă și rapidă a nivelurilor de glucoză pe probele cu volum mic, dar nu le folosim încă pentru screening-ul de rutină.
4. **Diagnosticul de laborator**
   a. Eșantionul pentru laborator trebuie obținut și analizat cu promptitudine pentru a evita scăderea falsă a valorilor prin glicoliză. Nivelul de glucoză poate scădea până la 6 mg/dl/oră într-o probă de sânge care trebuie să fie analizată.
5. **Monitorizarea continuă subcutanată a glucozei** s-a dovedit a fi precisă, dar a fost folosită în principal în programele de cercetare.
6. **Evaluarea suplimentară** a hipoglicemiei persistente. Majoritatea stărilor hipoglicemice se vor rezolva în 2-3 zile. Un necesar mai mare de 8-10 mg de glucoză/kg/minut sugerează o utilizare crescută, datorată hiperinsulinismului. De obicei această afecțiune este tranzitorie, dar dacă persistă, o evaluarea endocrinologică poate fi necesară pentru identificarea specifică a hiperinsulinismului sau a altor cauze rare de hipoglicemie enumerate în secțiunea I.D.1. Multe evaluări nu sunt eficiente deoarece sunt efectuate prea devreme în cursul unei stări hipoglicemice tranzitorii, sau probele pentru determinarea nivelului hormonilor sunt extrase atunci când nivelul glucozei este normal.
   a. Proba critică de laborator. Diagnosticarea hiperinsulinemiei necesită măsurarea unui nivel al insulinei care este anormal de ridicat pentru o valoare a glucozei serice analizată simultan. Evaluarea necesită recoltarea sângelui pentru insulină, cortizol și aminoacizi într-un moment în care nivelul de glucoză este <40 mg/dl. Proba tipică critică de laborator include următoarele:
      i. Glucoză
      ii. Insulină
      iii. Cortizol. Nivelurile cortizolului pot fi folosite pentru a verifica integritatea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian.
      iv. Beta-hidroxibutirat și nivelul de acizi grași liberi. Măsurarea concentrațiilor plasmatice ale beta-hidroxibutiratului și ale acizilor grași liberi poate fi utilă, deoarece nivelurile scăzute ale acestor substanțe pot indica o acțiune excesivă a insulinei, chiar dacă valorile de insulină nu sunt semnificativ crescute.
   b. Dacă nivelul de insulină este normal pentru nivelul de glucoză din sânge, luați în considerare testarea suplimentară așa cum este indicat mai jos pentru a evalua alte cauze ale hipoglicemiei persistente, cum ar fi defectele în metabolismul carbohidraților (vezi secțiunea IC3.c), deficiența endocrină (vezi secțiunea IC3.d) și defecte ale metabolismului aminoacizilor (vezi secțiunea IC3.e).
      i. Hormonul de creștere
      ii. Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)
      iii. Tiroxina (T4) și hormonul de stimulare al tiroidei (TSH)
      iv. Glucagon
      v. Aminoacizi plasmatici
      vi. Corpi cetonici urinari
      vii. Substanțe reducătoare din urină
      viii. Aminoacizi din urină
      ix. Acid organic în urină
      x. Testarea genetică pentru diferite mutații, cum ar fi SUR1 și KiR6.2.
7. **Diagnostic diferențial.** Simptomele menționate în secțiunea I.D.1 se pot datora multor cauze cu sau fără hipoglicemie asociată. Dacă simptomele persistă după ce concentrația de glucoză este în limite normale, ar trebui luate în considerare alte etiologii. Unele dintre acestea sunt după cum urmează:
   a. Sepsis
   b. Afectarea sistemului nervos central (CNS, central nervous system)

c. Expunere la toxice
d. Anomalii metabolice:
   i. Hipocalcemie
   ii. Hiponatremie sau hipernatremie
   iii. Hipomagnezemie
   iv. Deficit de piridoxină
e. Insuficienţă suprarenaliană
f. Insuficienţa cardiacă
g. Insuficienţă renală
h. Insuficienţă hepatică

E. **Management.** Anticiparea şi prevenţia, atunci când este posibil, sunt esenţiale pentru nou-născuţii expuşi riscului de hipoglicemie (vezi secţiunea I.B.2).

1. **Alimentaţia.** Unii copii asimptomatici cu niveluri incipiente de glucoză de aproximativ 30 (mg/dl) vor răspunde la alimentaţia (cu lapte matern sau formulă de lapte praf). Următoarea glicemie trebuie măsurată la o oră după începerea alimentaţiei. Dacă nivelul glucozei nu creşte, sunt necesare perfuzii intravenoase cu glucoză. Alimentaţia cu glucoză în apă nu este recomandată. Este preferabilă introducerea timpurie a alimentaţiei cu lapte ce va avea adesea ca rezultat creşterea nivelului de glucoză, ce va ajunge la o valoare normală, menţinerea nivelului stabil normal şi evitarea problemelor legate de hipoglicemia de rebound. Uneori, găsim util să adăugăm calorii în alimentaţia nou-născuţilor care se hrănesc bine, dar au niveluri de glucoză la limită atunci când se întrerup fluidele IV.

2. **Alăptarea.** Nou-născuţii alăptaţi la sân au un nivel scăzut de glucoză, dar niveluri mai ridicate de corpi cetonici în organism decât cei care sunt hrăniţi cu formulă de lapte praf. Utilizarea „combustibililor" alternativi poate fi un mecanism de adaptare în primele zile de viaţă, pe măsură ce aprovizionarea cu lapte matern şi capacitatea de alimentaţie a nou-născutului creşte. Alăptarea precoce stimulează gluconeogeneza şi creşte producţia de precursori gluconeogenetici. Unii copii vor avea dificultăţi în adaptarea la alăptare, iar hipoglicemia simptomatică a fost raportată că apare după externare, la nou-născuţii alăptaţi la sân. Nou-născuţii aproape de termen vor avea câteodată întârzieri în obţinerea unor volume adecvate de hrană orală şi, la această categorie, ar trebui să se măsoare nivelul de glucoză. Este important să se documenteze dacă s-a înţeles cum decurge alăptarea şi dacă nou-născutul pare că suge laptele, dar nu este nevoie să se monitorizeze în mod curent nivelurile de glucoză la nou-născuţii sănătoşi, care nu au factori suplimentari de risc şi sunt asimptomatici. Deşi există date despre potenţialele beneficii ale exprimării manuale a colostrului pentru IDM, de depozitare înainte de naştere, această practică rămâne controversată şi încă nu reprezintă un standard de îngrijire.

3. **Gelul de dextroză.** În 2013, studiul „Sugar Babies" a demonstrat că utilizarea gelului de dextroză 40% administrat pentru a trata hipoglicemia uşoară la copiii cu risc a redus spitalizarea în NICU pentru hipoglicemie şi a condus la scăderea ratei de alimentaţie cu formulă de lapte la 2 săptămâni de viaţă. Unele unităţi încorporează gelul de dextroză în protocoalele lor de hipoglicemie.

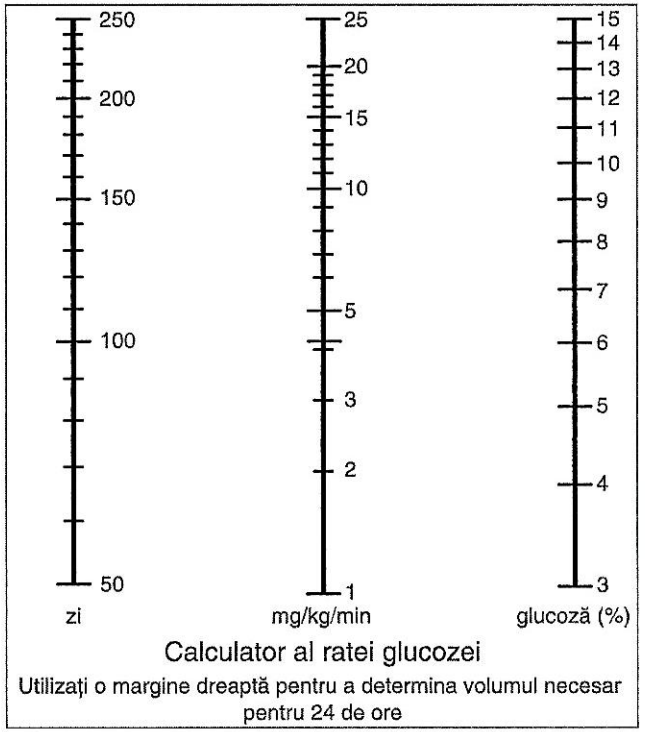


Figura 24.1. Interconversia unităţilor de perfuzare cu glucoză. (După Klaus MH, Faranoff AA, eds. *Care of the High-risk Neonate.* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1979:430.)

4. **Terapia IV**
   a. Indicaţii
      i. Incapacitatea de a tolera alimentaţia orală
      ii. Simptome persistente ale hipoglicemiei după alimentaţie
      iii. Administrarea orală nu menţine concentraţiile normale de glucoză.
      iv. Hipoglicemie severă (vezi secţiunea I.B.2)
   b. Tratamentul de urgenţă
      i. 200 mg/kg de glucoză timp de 1 minut, care urmează să fie continuată cu terapia de mai jos.
         Acest tratament iniţial este echivalent cu 2 ml/kg de dextroză 10% în apă (D10W) perfuzată intravenos.
   c. Terapia continuă
      i. Infuzia de glucoză la o rată de 6-8 mg de glucoză/kg/minut (a se vedea Fig. 24.1).

ii. Rata de perfuzare a glucozei (GIR, glucose infusion rate) poate fi calculată utilizând următoarea formulă:

$$\text{GIR mg/kg/în minute} = \frac{\text{(concentrație dextroză \% × ml/kg/zi)}}{144}$$

De exemplu, un copil care primește $D_{10}W$ la 80 ml/kg/zi,

GIR ar putea fi $\frac{(10 \times 80)}{144} = 5{,}6$ mg/kg/minut.

Altă cale de a calcula GIR, poate fi ușor de reținut:

$$\frac{(D \times \text{rata})}{(6 \times \text{greutate})}$$

Aceasta este echivalentă la (concentrație de dextroză % × ml/oră pe pompă) / (6 × greutate [kg]).

De exemplu, pentru un nou-născut de 4 kg care primește 13,3 ml/oră (80 ml/kg/zi) de $D_{10}W$, GIR ar fi:

$$\frac{(10 \times 13{,}33)}{(6 \times 4)} = 5{,}6 \text{ mg/kg/minut}$$

Acum, multe spitale au sisteme computerizate cu comandă de intrare care calculează în mod automat GIR.

În plus, Figura 24.1 ajută la vizualizarea GIR în funcție de cantitatea de fluide la care se dorește să se ajungă și concentrația de dextroză.

iii. Verificați din nou nivelul glucozei la 20-30 de minute după bolusul IV și apoi din oră în oră, până la stabilizare, pentru a determina dacă este necesară terapie suplimentară.

iv. Pot fi necesare perfuzii suplimentare cu bolus de 2 ml/kg $D_{10}W$.

v. În cazul în care glicemia s-a stabilizat și este într-un interval acceptabil, alimentația poate fi continuată și infuzia de glucoză poate fi scăzută în funcție de valorile glicemiei înainte de alimentație.

vi. Pentru majoritatea nou-născuților administrarea zilnică de $D_{10}W$ IV la rate de întreținere va furniza glucoza adecvată. Concentrația necesară de dextroză în fluidele IV va depinde de necesarul zilnic de apă. Se sugerează că atât calcularea cantității de glucoză (a miligramelor de glucoză per kilogram per minut) cât și a necesarului de lichide, să se efectueaze zilnic, sau mai frecvent dacă nivelurile de glucoză sunt instabile. De exemplu, în prima zi, necesarul de lichide este în general de aproximativ 80 ml/kg/zi sau 0,055 ml/kg/ minut; prin urmare, $D_{10}W$ furnizează aproximativ 5,6 mg de glucoză/kg/minut și $D_{15}W$ la 80 ml/kg/zi asigură 8,25 mg de glucoză pe kilogram pe minut.

vii. Unii nou-născuți cu hiperinsulinism și nou-născuții cu IUGR vor necesita între 12 și 15 mg dextroză pe kilogram pe minut (adesea ca $D_{15}W$ sau $D_{20}W$).

viii. Concentrația de glucoză și rata de perfuzare sunt crescute după cum este necesar pentru a menține un nivel normal al glicemiei. Este posibil să fie necesar un cateter venos central pentru a obține nivelul de glucoză adecvat ($D_{15}W$ la $D_{20}W$) într-un volum acceptabil de lichid. După ce nivelul de glucoză a fost stabilizat, în intervalul normal, este indicată reducerea GIR și a concentrației în timp ce se monitorizează nivelul de glucoză înainte de alimentație. Fluidele i.v. ar trebui să fie eliminate lent, pe măsură ce alimentația se îmbunătățește.

5. Din punct de vedere al istoricului, specialiștii administrau **hidrocortizon** intravenos 10 mg/kg/zi în două doze divizate, în cazul în care era dificil să se mențină valorile glucozei în intervalul normal, în ciuda a 12-15 mg de glucoză/kg/minut. Hidrocortizonul reduce utilizarea periferică a glucozei, crește gluconeogeneza și crește efectele glucagonului. De regulă, hidrocortizonul va avea ca rezultat niveluri stabile și adecvate de glucoză, ulterior putând fi sistat în decurs de câteva zile. Înainte de administrarea hidrocortizonului, specialiștii ar putea lua în considerare o recoltare pentru cortizolul seric. Nu folosim în mod obișnuit hidrocortizonul pentru hipoglicemie.

6. **Diazoxidul** (8-15 mg/kg/zi, în doze divizate la fiecare 8, 12 ore) poate fi administrat oral pentru nou-născuții cu hipoglicemie persistentă. Acest medicament inhibă eliberarea insulinei, prin faptul că acționează ca un agonist specific al canalului de potasiu sensibil la ATP din celulele beta pancreatice normale și scade eliberarea de insulină. Apariția unui efect pozitiv poate dura până la 5 zile. Efectele secundare includ retenția de lichide, fapt ce impune administrarea concomitentă a unui diuretic, cum ar fi hidroclorotiazida.

7. **Octreotidul** (5-20 μg kg/zi subcutanat sau intravenos la fiecare 6, 8 ore), un analog al somatostatinului cu acțiune prelungită care inhibă secreția de insulină. Poate fi utilizat atunci când diazoxidul nu controlează cu succes nivelul glucozei. Se poate dezvolta tahifilaxia.

8. **Glucagonul** (0,2 mg/kg intramuscular, subcutanat (SC) sau IV, maxim 1 mg) se utilizează rar. Poate fi administrat nou-născuților hipoglicemici cu depozite bune de glicogen, dar este doar o măsură temporară de mobilizare a glucozei timp de 2-3 ore într-o situație de urgență până la administrarea de glucoză IV. Adesea, nivelul glucozei va scădea, după ce efectele glucagonului se epuizează; este important să se obțină accesul IV pentru tratarea adecvată a acestor nou-născuți. Pentru IDM, doza este de 0,3 mg/kg (doza maximă fiind de 1 mg) (vezi Capitolul 62).

9. Dacă tratamentul medical nu controlează nivelul glucozei din sânge, luați în considerare o tomografie cu emisie de pozitroni (PET, positron emission tomography) cu 18F-fluoro-L-DOPA pentru a identifica eventualele leziuni focale în pancreas și de asemenea luați în considerare tratamentul chirurgical (**pancreatectomie** subtotală). Dacă este suspectat sau confirmat un defect genetic în metabolismul glucozei, ar trebui luat în considerare un centru de supraspecializare cu experiență în aceste proceduri.

F. Urmărirea și evaluarea pe termen lung

1. S-a raportat că nou-născuții cu hipoglicemie prezintă un model tipic de leziuni în CNS în special în cortexul parieto-occipital și substanța albă subcorticală. Cu toate acestea, este adesea dificilă diferențierea clinică a hipoglicemiei izolate de encefalopatia hipoxic-ischemică asociată cu hipoglicemie. Unii clinicieni consideră că este util să se obțină o scanare cu rezonanță magnetică (MRI, magnetic resonance imaging) la nou-născuții cu hipoglicemie simptomatică, dar acest lucru nu reprezintă încă un standard de îngrijire. Este încurajată monitorizarea în continuare a dezvoltării neurologice.

II. De obicei, **HIPERGLICEMIA** este definită ca un nivel al glucozei din sângele total mai mare de 125 mg/dl sau valorile glucozei plasmatice mai mari de 145 mg/dl. Această problemă nu este întâlnită frecvent doar la nou-născuţii prematuri cu greutate mică la naştere care primesc glucoză parenterală ci şi la alţi nou-născuţii bolnavi. De obicei, nu există simptome specifice asociate cu hiperglicemia neonatală, dar problemele clinice majore asociate cu hiperglicemia sunt hiperosmolaritatea şi diureza osmotică. Osmolaritatea de peste 300 mOsm/l, duce de obicei, la diureză osmotică (fiecare creştere cu 18 mg/dl a concentraţiei de glucoză din sânge creşte osmolaritatea serică cu 1 mOsm/l). Deshidratarea ulterioară poate apărea rapid la prematurii cu greutatea mică la naştere, cu pierderi mari insensibile la fluide. Starea hiperosmolară, o creştere de 25-40 mOsm sau un nivel de glucoză mai mare de 450-720 mg/dl, poate determina trecerea apei din compartimentul intracelular în compartimentul extracelular. Rezultatul reducerii volumului intracelular al creierului poate fi o cauză a hemoragiei intracraniene.

Deşi se întâlneşte rar în primele luni de viaţă, diabetul zaharat poate prezenta simptome clinice severe, cum ar fi poliuria, deshidratarea şi cetoacidoza, care necesită un tratament prompt. Baza genetică a diabetului neonatal începe să fie înţeleasă şi are implicaţii pentru tratamentul acestuia (a se vedea următoarea discuţie).

A. Etiologie

1. **Iatrogenă.** Administrarea exogenă de glucoză parenterală mai mult de 4-5 mg/kg/minut, la prematurii ce cântăresc <1.000 g, poate fi asociată cu hiperglicemia.
2. **Medicamentoasă.** Cea mai comună asociere este cea cu glucocorticoizii. Alte medicamente asociate hiperglicemiei sunt cafeina, teofilina, fenitoina şi diazoxidul.
3. **Nou-născuţii cu greutate la naştere extrem de scăzută** (<1.000 g), pot prezenta hiperglicemii, posibil datorită răspunsului variabil la insulină, persistenţei producţiei endogene hepatice a glucozei în ciuda creşterilor semnificative ale insulinei plasmatice sau rezistenţei la insulină datorită imaturităţii sistemelor enzimatice de glicogenoliză. La nou-născuţii cu greutate la naştere extrem de scăzută, câteodată trebuie administrate lichide în exces, de 200 ml/kg/zi şi trebuie utilizată o concentraţie minimă de dextroză 5% pentru a evita injectarea unei soluţii hipotonice. Atunci când se administrează această cantitate de lichid, nou-născutul pimeşte o încărcătură mare de glucoză. Modificările mediului fizic (adică incubatoarele umidificate, vezi Capitolele 15 şi 23) care scad pierderea de apă liberă ajută la limitarea cantităţii de lichid IV necesar pentru tratarea acestor copii.
4. **Injectarea lipidelor.** Acizii graşi liberi sunt asociaţi cu creşterea nivelului de glucoză.
5. **Sepsisul** are ca rezultat utilizarea redusă a glucozei, posibil datorită eliberării scăzute a insulinei, a citokinelor sau a endotoxinei. Hormonii de stres, cum ar fi cortizolul şi catecolaminele, sunt crescuţi în sepsis. Sepsisul ar trebui luat în considerare ca principala cauză la un nou-născut care are nivel normal de glucoză şi apoi devine hiperglicemic fără o încărcătură excesivă de glucoză.
   a. Nou-născuţii prematuri **„supuşi unor factori de stress"** ce necesită ventilaţie mecanică sau alte proceduri dureroase datorită producţiei persistente endogene de glucoză prin acţiunea catecolaminelor şi a altor „hormoni de stres". De obicei nivelul de insulină este concordant cu nivelul de glucoză.

6. **Hipoxia,** posibil datorită creşterii producţiei de glucoză în absenţa unei modificări a utilizării periferice.
7. **Proceduri chirurgicale.** Hiperglicemia în acest context este posibilă datorită secreţiei epinefrinei, glucocorticoizilor şi glucagonului precum şi excesului de administrare al lichidelor IV care conţin glucoză.
8. **Diabet zaharat neonatal.** În această tulburare rară, nou-născuţii prezintă hiperglicemie semnificativă care necesită tratament cu insulină în primele luni de viaţă. În mod caracteristic, o treime din nou-născuţii SGA, fără predilecţie de sex, au un istoric familial de diabet zaharat. Aceştia prezintă glicozurie marcată, hiperglicemie (240-2.300 mg/dl), poliurie, deshidratare severă, acidoză, cetonurie uşoară sau absentă, reducerea ţesutului subcutanat şi falimentul creşterii. Valorile insulinei sunt scăzute în valoare absolută sau scăderea este doar relativă pentru creşterea corespunzătoare a glicemiei. Aproximativ jumătate dintre nou-născuţi au nevoie tranzitorie de tratament cu insulină şi sunt expuşi riscului de reapariţie a diabetului zaharat în al doilea sau al treilea deceniu de viaţă. Mulţi dintre pacienţii cu diabet zaharat permanent au mutaţii care implică reglarea canalelor de potasiu sensibile la ATP din celulele beta pancreatice. Mutaţiile care au fost implicate în apariţia diabetului neonatal sunt fie în gena KCNJ11, care codifică subunitatea Kir6.2, fie în gena ABCC8, care codifică receptorul sulfonilureic (SUR1). Valori repetate ale insulinei plasmatice sunt necesare pentru a distinge diabetul tranzitoriu de diabetul zaharat permanent. Diagnosticarea genetică moleculară poate ajuta la diferenţierea nou-născuţilor cu diabet zaharat tranzitoriu, de cei cu diabet zaharat permanent şi de asemenea, poate fi utilă pentru a arăta care nou-născuţi ar putea răspunde la tratamentul cu sulfoniluree.
9. Diabetul datorat **leziunilor pancreatice**, cum ar fi aplazia pancreatică, hipoplazia sau absenţa celulelor beta pancreatice, de obicei este observat la nou-născuţii SGA care pot avea şi alte defecte congenitale. În mod uzual acestea apar la scurt timp după naştere, iar supravieţuirea este rară.
10. Hiperglicemia tranzitorie asociată cu ingestia de formulă **hiperosmolară.** Prezentarea clinică poate imita diabetul neonatal tranzitoriu cu glicozurie, hiperglicemie şi deshidratare, cauza fiind un istoric de diluare necorespunzătoare a formulelor de lapte. Tratamentul constă în rehidratare, întreruperea formulelor hipersmolare şi instrucţiuni corespunzătoare de amestec al formulelor concentrate de lapte sau al formulelor cu pulbere.
11. **Producţia de glucoză hepatică** poate persista în pofida nivelului normal sau crescut al glucozei.
12. **Dezvoltarea imatură a proteinelor de transport ale glucozei**, cum ar fi GLUT-4.

B. Tratamentul. Scopul principal este prevenirea şi depistarea precoce a hiperglicemiei prin ajustarea cu prudenţă a GIR şi monitorizarea frecventă a nivelului de glucoză din sânge şi al glicozuriei. Dacă este prezentă, se indică evaluarea şi posibila intervenţie.

1. Măsuraţi nivelul de glucoză la nou-născuţii prematuri sau la nou-născuţii cu simptome anormale.
2. Nou-născuţii prematuri cu greutate foarte mică la naştere (<1.000 g), trebuie să înceapă cu un GIR de cel puţin 4-6 mg/kg/minut. Nivelul de

glucoză și echilibrul lichidelor, trebuie urmărite îndeaproape în vederea ajustării concentrației și/sau vitezei de perfuzare a glucozei. Se vor evita fluidele hipotone (soluții de dextroză cu concentrații sub 5%).

a. După caz, micșorați GIR și urmăriți cu atenție nivelul de glucoză din sânge.

3. Începeți o alimentație parenterală cât mai curând posibil la nou-născuții cu greutate mică la naștere. Unii aminoacizi ajută la secreția de insulină.
   a. Alimentația va fi efectută, dacă condițiile permit acest lucru. Hrănirea poate ajuta la stimularea hormonilor care accelerează secreția de insulină.
   b. Inițial, mulți nou-născuți mici vor fi incapabili să tolereze o anumită încărcare cu glucoză (ex. 6 mg/kg/minut), dar în cele din urmă vor dezvolta toleranță dacă au o cantitate suficientă de glucoză, pentru a menține un nivel ridicat al glicemiei, dar nu suficient pentru a cauza glicozurie.
4. Terapia cu **insulină exogenă** a fost utilizată atunci când valorile glucozei depășeau 250 mg/dl, în ciuda eforturilor de reducere a cantității de glucoză administrate sau atunci când restricția prelungită a administrării glucozei parenteral putea reduce substanțial consumul caloric total necesar. Nou-născuții pot fi extrem de sensibili la efectele insulinei. Este de dorit să se scadă treptat nivelul glucozei pentru a evita schimburile rapide de fluide. Se utilizează doze foarte mici de insulină, iar cantitatea reală eliberată poate fi dificil de determinat, deoarece o parte din insulină este absorbită pe suprafețele din plastic ale tubului de perfuzare iv. Spre deosebire de unitățile de terapie intensivă pentru adulți (ICU, intensive care units) unde s-a demonstrat că insulina și controlul strâns al glucozei cresc supraviețuirea, utilizarea de rutină a insulinei nu este recomandată în NICU. Raportul Cochrane din 2011 privind strategiile de rutină pentru a preveni hiperglicemia printre VLBW a evidențiat că utilizarea profilactică a insulinei a fost asociată cu un risc mai mare de deces la 28 de zile și nu s-a înregistrat o îmbunătățire a rezultatelor pe termen lung în rândul supraviețuitorilor. Noi folosim insulina limitat, atunci când chiar și scăderea GIR (4 mg/kg/minut) este ineficientă pentru reducerea nivelului de glucoză în sânge, sub aproximativ 250 mg/dl.
   a. Injectarea de insulină
      i. Diluția standard este de 15 unități de insulină umană obișnuită (0,15 ml) la care se adaugă 29,85 ml soluție salină normală pentru o concentrație de 0,5 unități/ml.
      ii. Înainte de începerea perfuziei, curățați tubul IV cu un minim de 2 ori volumul tubulului de conectare, folosind soluție ce conține insulină pentru a impregna locurile de legare din plastic.
      iii. Injectarea bolusului de insulină
         a) Doză 0,05-0,1 unități/kg la fiecare 4-6 ore, după cum este necesar (PRN).
         b) Injectați peste 15 minute prin injectomat.
         c) Monitorizați glucoza la fiecare 30 de minute până la 1 oră.
         d) Dacă glicemia rămâne >200 mg/dl după trei doze, luați în considerare injectarea continuă de insulină.
      iv. Infuzia continuă de insulină
         a) Rata de perfuzie este de 0,05 până la 0,2 unități/kg/oră (doza obișnuită de început este de 0,05 unități/kg/oră.

$$\text{Debitul (ml/oră)} = \frac{(\text{doză [unități/kg/oră]} \times \text{greutate [kg]})}{\text{concentrație (unități/ml)}}$$

De exemplu:
Doza cerută este de 0,05 unități/kg/oră, iar nou-născutul cântărește 600 g (0,6 kg).
0,05 unități/ kg/oră × 0,6 kg = 0,03 unități/oră
Concentrația este de 0,5 unități/mL

$$\text{Rata de perfuzare este: } \frac{0{,}03 \text{ unități/oră}}{0{,}5 \text{ ml}} = (0{,}06 \text{ ml/hour})$$

b) Verificați nivelul de glucoză la fiecare 30 de minute până când glicemia se stabilizează pentru a ajusta viteza de perfuzare.
c) În cazul în care glucoza rămâne >180 mg/dl, se titrează în trepte de 0,01 unități/kg/oră.
d) Dacă apare hipoglicemia, întrerupeți perfuzia de insulină și administrați bolus de glucoza 10% - 2 ml/kg × 1 doză.
e) Monitorizarea nivelului de potasiu.
f) Monitorizarea pentru hiperglicemia de rebound.

b. Insulina lispro subcutanată
i. Acestă terapie este rar folosită, cu excepția diabetului neonatal. Doza uzuală este 0,03 unități/kg PRN pentru glicemia >200 mg/dl.
ii. Nu administrați mai devreme de 3 ore, pentru a evita hipoglicemia.
iii. Schimbați locurile de administrare.
iv. Monitorizați frecvent nivelul de glucoză.
v. Monitorizați electroliții, inclusiv nivelul de potasiu, inițial la fiecare 6 ore.
vi. Insulina lispro intră rapid în acțiune (15 până la 30 de minute) și efectul de vârf este la 30 minute până la 2½ ore.

c. Sulfonilureicele orale au fost utilizate în administrarea pe termen lung, la nou-născuții cu defecte Kir6.2 și SUR1.

Bibliografie

Adamkin DH; and the Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127(3): 575–579. doi:10.1542/peds.2010-3851.

Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008;359(18):1873–1884. doi:10.1056/NEJMoa0803725.

Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012;161(5):787–91. doi:10.1016/j .jpeds.2012.05.022.

Harris DL, Weston PJ, Signal M, et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382(9910):2077–2083. doi:10.1016/S0140-6736(13)61645-1.

Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015;167(2):238–245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

25 Anomalii ale calciului și magneziului seric

Steven A. Abrams

PUNCTE CHEIE

- Hipocalcemia este frecventă la prematuri, dar cel mai probabil apare la un nivel mai ridicat al calciului ionic și determină convulsii la copiii născuți la termen sau aproape de termen.
- Tratamentul intravenos al hipocalcemiei la nou-născuți trebuie făcut cu precauție, cu monitorizare continuă a funcției cardiace.
- Hipomagneziemia este frecvent asociată cu hipocalcemie și ar trebui tratată.
- De asemenea, hipercalcemia este întâlnită în special la prematurii extrem de mici și necesită o ajustare a aportului de calciu, dacă se agravează în primele zile de viață.

I. HIPOCALCEMIA

A. Principii generale

1. **Definiție.** Hipocalcemia neonatală este definită ca fiind concentrația serică totală de calciu <7 mg/dl sau concentrația de calciu ionizat <4 mg/dl (1 mmol/l). La nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (VLBW, very low birth weight), valorile calciului ionic de 0,8 până la 1 mmol/l sunt frecvente, nefiind asociate de obicei cu simptome clinice. La nou-născuții cu greutate mare pentru vârsta gestațională și la copiii >32 de săptămâni de gestație, simptomele pot apărea la o concentrație a calciului ionic <1 mmol/l.

2. **Fiziopatologie**

a. Ionii de calciu (Ca^{2+}) aflați în lichidul celular și extracelular (ECF, extracellular fluid) sunt esențiali pentru multe procese biochimice. În perioada neonatală sunt observate frecvent modificări semnificative ale concentrațiilor calciului seric.

i. **Reglarea hormonală a homeostaziei calciului.** Reglarea concentrației din ser și a concentrației de calciu ionic extracelular ECF într-un interval scurt este esențială pentru coagularea sângelui, excitabilitatea neuromusculară, integritatea și funcția membranei

celulare, activitatea enzimatică și secretorie. Principalul calciotrop sau hormon reglator al calciului este hormonul paratiroidian (PTH) și 1,25-dihidroxivitamina D, ($1,25(OH)_2D$, denumită și *calcitriol.*

ii. Atunci când nivelul de calciu ionic scade în ECF, celulele paratiroidene secretă PTH. PTH-ul mobilizează calciul din oase, crește resorbția calciului în tubii renali și stimulează producția renală de $1,25(OH)_2D$. Secreția PTH determină creșterea nivelului de calciu seric, iar nivelul fosforului seric se menține sau scade.

iii. Vitamina D este sintetizată din provitamina D în piele, după expunerea la soare și de asemenea provine din alimentație. Vitamina D este transportată la ficat, unde este convertită la 25(OH)D, o formă de stocare majoră a hormonului. Aceasta este transportat la rinichi, unde este transformat în hormonul biologic activ $1,25(OH)_2D$ (calcitriol). Calcitriolul crește absorbția intestinală a calciului, fosfatului și mobilizează calciul și fosfatul din os.

3. **Etiologie**

a. Prematuritate. Prematurii sunt capabili să crească nivelul de PTH secundar hipocalcemiei, dar răspunsul organelor țintă la PTH poate fi diminuat.

b. Copiii din mame cu diabet (IDM, infants of diabetic mothers) au o incidență a hipocalcemiei de 25-50%, dacă controlul matern este deficitar. Etiologia rămâne incertă, putând fi implicate: hipercalcitoninemia, hipoparatiroidismul, metabolismul anormal al vitaminei D și hiperfosfatemia.

c. Suferința neonatală severă este frecvent asociată cu hipocalcemie, hipomagneziemie și hiperfosfatemie. Scăderea aportului de calciu și creșterea fosfatului endogen pot fi cauze probabile.

d. Congenital. Paratiroidele pot fi absente în boala DiGeorge (hipoplazia sau absența arcurilor trei, patru brahiale) ca un defect izolat în dezvoltarea glandelor paratiroide sau ca parte a sindromului Kenny-Caffey.

e. Pseudohipoparatiroidismul. Hiperparatiroidismul matern

f. Deficitul de magneziu (inclusiv defectul înnăscut al transportului intestinal de magneziu) afectează secreția de PTH.

g. Deficitul de vitamina D (frecvența la nou-născut este incertă)

h. Alcaloza și terapia cu bicarbonat

i. Infuzie rapidă a sângelui tamponat cu citrat chelează calciul ionic (exsanguinotransfuzie)

j. Șoc sau sepsis

k. Fototerapia poate fi asociată cu hipocalcemie prin scăderea secreției de melatonină și creșterea absorbției calciului în os.

l. Pentru **hipocalcemia cu debut tardiv**, aportul ridicat de fosfat duce la exces de fosfor și scăderea calciului seric.

B. Diagnostic

1. **Manifestări clinice**

a. Hipocalcemia crește atât permeabilitatea celulară a ionilor de sodiu cât și excitabilitatea membranei celulare. De obicei, semnele sunt nespecifice: apnee, convulsii, tremurături, tonus crescut pe extensori,

clonii, reflexe vii şi stridor (laringospasm).

b. Hipocalcemia cu debut precoce la nou-născuţii prematuri este adesea asimptomatică, dar se poate manifesta ca apnee, convulsii sau anomalii ale funcţiei cardiace, deşi identificarea tulburărilor calciului drept cauză majoră a acestora poate fi adesea dificilă.

c. Sindroamele cu debut tardiv se prezintă frecvent ca şi convulsii hipocalcemice. Adesea, acestea trebuie să fie diferenţiate de alte cauze de convulsii neonatale inclusiv de „convulsiile din ziua a cincea".

2. Istoric

a. Pentru formele cu debut tardiv, mamele spun că pot alapta parţial, dar rareori reuşesc să alăpteze exclusiv. Mişcările anormale şi letargia pot precede convulsiile. Rar, se foloseşte laptele de capră sau laptele de vacă integral. De obicei simptomele sunt descrise începând cu a treia până la a cincea zi de viaţă.

b. Populaţia hispanică a fost descrisă ca un factor de risc, dar acest lucru nu este dovedit.

c. De asemenea, în anamneză poate fi identificată alimentaţia excesivă, deşi acest lucru poate fi dificil de stabilit.

3. Examinarea fizică

a. În unele cazuri pot fi prezente modificări fizice generale asociate cu convulsiile la nou-născut. De obicei, nu sunt modifcări fizice evidente.

4. Studii de laborator

a. Există trei fracţii de calciu în ser: (i) calciu ionic (~50% din cantitatea totală de calciu din ser); (ii) calciu legat de proteinele din ser, în principal de albumină (~40%); şi (iii) complexul de calciu legat de anioni serici, în principal fosfaţi, citraţi şi sulfaţi (~10%). Calciul ionic este singura formă biologic disponibilă de calciu.

b. Este preferată evaluarea statusului calciului utilizând calciul ionic, în special în prima săptămână de viaţă. Nomogramele corectate, folosite pentru a converti calciul total în calciu ionic, nu sunt concludente în perioada de nou-născut.

c. Concentraţia de calciu raportată în miligrame/decilitru poate fi convertită în unităţi molare prin împărţirea la 4 (ex. 10 mg/dl se convertesc la 2,5 mmol/l).

d. Modificări postnatale ale concentraţiilor serice de calciu. La naştere, nivelul de calciu seric din cordonul ombilical este crescut (10-11 mg/dl). La copiii la termen, sănătoşi, concentraţiile de calciu scad în primele 24-48 de ore. Maximul este de obicei de 7,5-8,5 mg/dl. Ulterior, concentraţiile de calciu cresc treptat până la valori medii, observate la copiii mai mari şi la adulţi.

e. Deşi asocierea cu un deficit de vitamina D este mai puţin frecventă, evaluarea nivelului de 25-hidroxivitamina D atât în sângele matern cât şi în cel al nou-născutului, poate fi justificată. Valorile <10-12 mg/dl sunt sugestive pentru deficitul sever şi pot fi asociate cu simptome clinice la unii, dar nu la majoritatea nou-născuţilor.

f. Hipomagneziemia este adesea observată în asociere cu hipocalcemia cu debut tardiv.

5. Monitorizarea

a. Programul recomandat pentru monitorizarea nivelului de calciu la sugarii VLBW, IDM şi la cei cu suferinţă la naştere, ce prezintă risc de apariţie a hipocalcemiei:

i. Calciul ionic: la 12, 24 şi 48 de ore de viaţă.

ii. Fosforul total seric şi magneziul total seric pentru copiii cu hipocalcemie.

iii. Alte teste de laborator, inclusiv concentraţiile serice ale PTH, 25(OH)D şi $1,25(OH)_2D$ de obicei nu sunt necesare, decât în cazul hipocalcemiei neonatale care nu se rezolvă uşor prin administrarea de calciu. Este extrem de rar ca $1,25(OH)_2D$ să fie măsurată la nou-născuţi.

iv. Intervalul QT prelungit pe EKG este un indicator clasic care, de obicei, nu este util clinic în perioada neonatală.

6. Imagistica

a. Absenţa opacităţii timice pe o radiografie toracică şi prezenţa anomaliilor cardiace conotronculare pot sugera un diagnostic pentru sindromul 22q11, cunoscut de asemenea ca *secvenţa CATCH22* sau *DiGeorge*. Când acesta se suspectează este indicat consult şi evaluare genetică.

C. Tratamentul

1. Medicaţia

a. De obicei, terapia cu calciu este folosită în majoritatea cazurilor. Uneori este indicată şi terapia concomitentă cu magneziu (vezi textul următor).

b. Perfuzia rapidă intravenoasă de calciu poate provoca o creştere bruscă a nivelului de calciu seric, ceea ce duce la bradicardie sau la alte tulburări de ritm. Se recomandă administrarea de calciu intravenos pentru tratamentul episoadelor de hipocalcemie (ex. în convulsii) cu o monitorizare cardiovasculară atentă.

c. Injectarea pe vena ombilicală poate duce la necroză hepatică atunci când cateterul este aşezat într-o ramură a venei porte.

d. Injectarea rapidă pe artera ombilicală nu este indicată deoarece poate provoca spasme arteriale şi, cel puţin experimental, necroză intestinală.

e. Soluţiile de calciu intravenoase sunt incompatibile cu bicarbonatul de sodiu deoarece carbonatul de calciu va precipita.

f. Extravazarea soluţiilor de calciu în ţesuturile subcutanate pot cauza necroză severă şi calcificări subcutanate.

g. Preparate de calciu. Pentru utilizare intravenoasă se preferă soluţia de gluconat de calciu 10%. Siropul de glubionat de calciu (Neo-Calglucon) este un preparat oral indicat. Cu toate acestea, conţinutul ridicat de zahăr şi osmolalitatea poate provoca iritaţii gastro-intestinale sau diaree.

i. Dacă nivelul de calciu ionic scade la 1 mmol/l sau mai puţin (>1.500 g) sau 0,8 mmol/l sau mai puţin (<1.500 g), ar trebui începută administarea continuă de calciu intravenos. Pentru copiii cu hipocalcemie precoce, acest lucru se poate face folosind alimentaţia parenterală totală (TPN, total parenteral nutrition). Fără a folosi TPN sunt necesare doze de 40-50 mg/kg/zi de calciu elemental.

ii. Este de dorit să se prevină apariţia hipocalcemiei la nou-născuţii care au risc de afectare cardiovasculară (ex. sindrom de detresă respiratorie severă, asfixie, şoc septic şi hipertensiune pulmonară persistentă). Se utilizează o perfuzie continuă de calciu, de preferat prin intermediul unui cateter central, pentru a menţine calciul

ionic între 1,0 şi 1,4 mmol/l (<1.500 g) sau 1,2-1,5 mmol/l (>1.500 g).

iii. Terapia de urgenţă cu calciu (pentru convulsii sau insuficienţă cardiacă ce au ca posibilă cauză hipocalcemia severă) constă în administarea de 100-200 mg/kg de gluconat de calciu 10% (9-18 mg de calciu elemental/kg) prin perfuzie intravenoasă în interval de 10-15 minute.

h. Monitorizarea frecvenţei cardiace/ritmului cât şi a locului injectării pe parcursul perfuziei.

i. Repetaţi doza după 10-20 de minute dacă nu există răspuns clinic.

j. După administrarea dozei iniţiale, menţinerea calcemiei se va face prin perfuzie intravenoasă continuă.

k. Hipocalcemia asociată cu hiperfosfatemie apare după a treia zi de viaţă (DOL, day of life)

i. Scopul terapiei iniţiale este de a reduce aportul de fosfat renal în timp ce se creşte aportul de calciu. Reduceţi aportul de fosfaţi prin hrănirea copiilor cu lapte matern sau cu o formulă cu conţinut scăzut de fosfor (cel mai utilizat, pe scară largă, este Similac PM 60/40, dar pot fi utilizate şi alte formule cu conţinut scăzut în minerale, inclusiv Nestle Good Start).

ii. La prematuri evitaţi utilizarea formulelor fără lactoză, a formulelor speciale sau a formulelor de tranziţie. Acestea au niveluri ridicate de fosfor sau pot avea biodisponibilitate limitată pentru calciu.

iii. Creşteţi aportul de calciu oral utilizând suplimente (ex. 20-40 mg/kg/zi de calciu elemental adăugat la Similac PM 60/40). În general, lianţii fosfaţi nu sunt necesari şi nu pot fi siguri pentru utilizare, în special la nou-născuţii prematuri.

iv. Scădeţi treptat administrarea suplimentelor de calciu pe parcursul a 2-4 săptămâni. Monitorizaţi concentraţiile serice de calciu şi fosfor de 1-2 ori pe săptămână.

v. Utilizarea vitaminei D sau vitaminei D active (1,25 dihidroxivitamină D) în această situaţie de obicei nu este necesară. Dacă se recoltează 25-hidroxivitamină D serică iar valoarea este <15-18 ng/ml se administrează zilnic 1.000 UI de vitamina D, iar valoarea este reverificată după 14-21 de zile. Rareori ar trebui să se administreze doze mai mari de vitamina D nou-născuţilor.

l. Defectele rare ale metabolismului vitaminei D sunt tratate cu analogi de vitamina D, de exemplu, dihidrotachisterol (Hytakerol) şi calcitriol (Rocaltrol). Debutul rapid al acţiunii şi timpul de înjumătăţire scurt al acestor medicamente reduc riscul de hipercalcemie de rebound.

II. HIPERCALCEMIA

A. Principii generale

1. Definiţie

a. Hipercalcemia neonatală (concentraţia calciului total seric >11 mg/dl, nivelul calciului ionic seric >1,45 mmol/l) poate fi asimptomatică şi

este descoperită întâmplător în timpul screening-ului de rutină. Prezenţa hipercalcemiei severe (>16 mg/dl sau calciu ionic >1,8 mmol/l) poate necesita intervenţii medicale imediate. Hipercalcemia moderată (calciul seric de 11-12 mg/dl) este frecventă şi nu necesită nicio intervenţie.

2. Etiologie

a. Dezechilibrul în consumul sau utilizarea calciului

b. Ajustarea clinică a TPN prin îndepărtarea completă a fosforului (ex. modificări legate de excesul de sodiu sau potasiu) poate conduce în mod rapid la hipercalcemie, în special la copiii VLBW. De obicei, aceast lucru duce la valori ale calciului ionic cuprinse între 1,45 şi 1,6 mmol/l.

c. Prematuritatea extremă. Hipercalcemia moderată până la extremă este frecventă la nou-născuţii cu greutate <750 g ce beneficiază de TPN normală. Se pot întâlni valori ale calciului ionic de până la 2,2 mmol/l. Probabil, la nou-născuţi, acest lucru se datorează incapacităţii de a utiliza calciul şi poate, sau nu, să fie asociat cu un nivel crescut de fosfor seric.

d. Hiperparatiroidismul

i. Hiperparatiroidismul congenital asociat cu hipoparatiroidismul matern de obicei se rezolvă în câteva săptămâni.

ii. Hiperparatiroidismul primar sever neonatal (NSPHP, neonatal severe primary hyperparathyroidism). Paratiroidele sunt refractare la reglarea prin calciu, producând hipercalcemie marcată (frecvent 15-30 mg/dl).

iii. Hiperparatiroidismul secundar autolimitant asociat cu acidoza tubulară renală neonatală.

e. Hipertirodismul. Hormonul tiroidian stimulează resorbţia osoasă şi turnover-ul osos

f. Hipofosfatazia, este o displazie osoasă autosomal recesivă care produce demineralizare osoasă severă şi fracturi.

g. Creşterea absorbţiei intestinale a calciului.

h. Hipervitaminoza D poate rezulta din ingestia excesivă de vitamina D de către mamă (în timpul sarcinii) sau de nou-născuţi. Deoarece vitamina D este depozitată extensiv în grăsimi, intoxicaţia poate persista timp de câteva săptămâni până la luni (vezi Capitolul 21).

i. Scăderea clearance-ului renal al calciului.

j. Hipercalcemia hipocalciurică familială, o afecţiune autozomal dominantă, clinic benignă, care poate să apară în perioada neonatală. Mutaţia genetică se află pe cromozomul 3q21-24k.

k. Hipercalcemia neonatală idiopatică/infantilă apare în pleiada de simptome a sindromului Williams (hipercalcemie, stenoză aortică supravalvulară sau alte anomalii cardiace, facies „elfin", retard psihomotor) şi într-un patern familial lipsit de fenotipul Williams. Creşterea absorbţiei de calciu a fost demonstrată; creşterea sensibilităţii la vitamina D şi secreţia modificată de calcitonină sunt propuse ca posibile mecanisme.

l. Necroza grăsimii subcutanate este o sechelă a traumei sau a asfixiei. Doar necroza generalizată observată în asfixie este asociată cu hipercalcemie semnificativă. Inflamaţia granulomatoasă (macrofagică) a leziunilor necrotice poate fi o sursă de sinteză inadecvată de $1,25(OH)_2D_3$.

m. Insuficienţa renală acută, aparută de obicei în timpul fazei diuretice sau de recuperare.

B. Diagnostic

1. **Manifestări clinice**
   a. Hiperparatiroidismul – include hipotonie, encefalopatie, alimentaţie necorespunzătoare, vărsături, constipaţie, poliurie, hepatosplenomegalie, anemie şi calcificări extrascheletale, incluzând nefrocalcinoză.
   b. În hipercalcemia uşoară nou-născuţii, pot prezenta dificultăţi de alimentare sau o curbă ponderală descendentă.
2. **Istoric**
   a. Antecedentele materne/familiale de hipercalcemie sau hipocalcemie, afecţiuni ale paratiroidelor şi nefrocalcinoză
   b. Antecedentele familiale de hipercalcemie sau hipercalcemie familială hipocalciurică
   c. Administarea de TPN
3. **Examenul fizic**
   a. Nou-născutul mic pentru vârsta de gestaţie (hiperparatiroidism, sindrom Williams)
   b. Craniotabes, fracturi (hiperparatiroidism) sau displazie osoasă caracteristică hipofosfataziei
   c. Facies elfin (Sindrom Williams)
   d. Suflu cardiac (stenoza aortică supravalvulară şi stenoză pulmonară periferică asociată cu sindromul Williams)
   e. Leziunile indurate roşii albăstrui (necroza grăsimii subcutanate)
   f. Dovezi ale hipertiroidismului
4. **Studii de laborator**
   a. Antecedentele clinice, nivelul fosforului din ser şi urină şi raportul urinar de calciu/creatinină ($[U_{Ca}/U_{Cr}]$) sugerează un diagnostic probabil.
      i. Un nivel foarte ridicat al calciului seric (>16 mg/dl) indică de obicei hiperparatiroidism primar sau, la nou-născuţii VLBW, epuizarea fosfatului sau incapacitatea de a utiliza calciul pentru formarea osoasă.
      ii. Nivelul scăzut al fosforului seric indică scăderea fosfatului, hiperparatiroidism sau hipercalcemie hipocalciurică familială.
      iii. Un nivel foarte scăzut U_{Ca}/U_{Cr} sugerează hipercalcemie hipocalciurică familială.
   b. Nivelurile specifice ale hormonilor serici (PTH, 25(OH)D) pot confirma un diagnostic, în cazurile în care administarea alimentaţiei/TPN nu este evidentă. Măsurarea 1,25 dihidroxivitaminei D este rar indicată dacă hipercalcemia persistă la copiii cu greutate >1.000 g, fără altă etiologi aparentă.
   c. Un nivel foarte scăzut al fosfatazei alcaline sugerează hipofosfatazia (confirmată de creşterea nivelului fosfoetanolaminei urinare).
   d. Radiografia mâinii/pumnului poate sugera hiperparatiroidismul (demineralizare, resorbţie subperiostală) sau hipervitaminoză D (rarefiere osoasă cu sediu submetafizar).

C. Tratament

1. Tratamentul medical de urgenţă (simptomatic sau calciu >16 mg/dl, Ca ionizat >1,8 mmol/l).
   a. Reechilibrarea volemică cu soluţie salină izotonă. Hidratarea şi sodiul favorizează excreţia urinară a calciului. Dacă funcţia cardiacă este normală, se injectează ser fiziologic (10-20 ml/kg) timp de 15-30 de minute.

   b. Furosemidul (1 mg/kg intravenos) poate determina apariţia calciuriei.
2. Fosfatul anorganic poate scădea concentraţia calciului seric la pacienţii cu hipofosfatemie prin inhibarea resorbţiei osoase şi prin promovarea acumulării mineral-osoase.
   a. Glucocorticoizii sunt eficienţi în hipervitaminoza A şi D şi în necroza grăsimii subcutanate prin inhibarea resorbţiei osoase şi prin absorţia intestinală a calciului; dar sunt ineficienţi în hiperparatiroidism.
   b. Dieta cu un conţinut scăzut de calciu şi vitamina D este o terapie adjuvantă eficientă pentru necroza grăsimii subcutanate şi sindromul Williams.
   c. Calcitonina este un inhibitor puternic al resorbţiei osoase. Efectul antihipercalcemic este tranzitoriu, dar poate fi prelungit dacă se utilizează concomitent cu glucocorticoizii. Această terapie are puţine dovezi raportate la nou-născuţi.
   d. Poate fi indicată paratiroidectomia cu reimplantare autologă pentru persistenţa hiperparatiroidismului neonatal sever.

III. TULBURĂRI ALE MAGNEZIULUI: HIPO ŞI HIPERMAGNEZIEMIA

A. Etiologie

1. De obicei, hipermagneziemia se datorează acumulării exogene de magneziu care depăşeşte capacitatea de excreţie renală.
   a. Terapia cu sulfat de magneziu pentru preeclampsia maternă sau pentru travaliul precoce.
   b. Administrarea la nou-născut de antiacide care conţin magneziu.
   c. Exces de magneziu administrat prin nutriţie parenterală.
   d. Hipomagneziemia este mai puţin frecventă, dar este adesea asociată hipocalcemiei cu debut tardive.

B. Diagnostic

1. Nivelul ridicat de magneziu seric (>3 mg/dl) sugerează hipermagneziemie, deşi simptomele sunt mai puţin frecvente la valori serice <4-5 mg/dl. Nivelul redus de magneziu seric <1,6 mg/dl sugerează hipomagneziemie.
2. Simptomele hipermagneziemiei severe sunt neobişnuite la nou-născuţii cu un nivel seric de magneziu <6 mg/dl. Efectele comune curariforme includ apnee, detresă respiratorie, letargie, hipotonie, hiporeflexie, supt slab, scăderea motilităţii intestinale şi întârzierea eliminării meconiului.
3. Hipomagneziemia la nou-născut, de obicei este observată împreună cu hipocalcemia. De asemenea, simptomele hipomagneziemiei pot include apnee şi diminuarea tonusului muscular.
4. Hipomagneziemia poate fi observată în terapia de răcire a nou-născutului.

C. Tratament

1. Convulsiile hipocalcemice cu hipomagneziemie concomitentă, ar trebui să includă şi tratament pentru hipomagneziemie.
   a. Preparatul preferat pentru tratament, este sulfatul de magneziu. Soluţia de 50% conţine 500 mg sau 4 mEq/ml.
   b. Hipomagneziemia severă (<1,6 mg/dl) se corectează cu sulfat de magneziu 50 mg/kg, administrat intravenos timp de 1-2 ore. Când se administrează perfuzie intravenoasă, se injectează lent şi se monitorizează

ritmul cardiac. Doza trebuie repetată după 12 ore. Evaluați nivelul magneziului seric înainte de administrarea fiecarei doze.

2. Adesea, singura intervenție necesară pentru hipermagneziemie este eliminarea sursei de magneziu exogen.
3. Exsanguinotransfuzia, dializa peritoneală și hemodializa nu sunt utilizate în perioada neonatală.
4. Pentru nou-născuții cu hipermagneziemie, alimentația se începe numai după ce prezintă reflex de supt și există motilitate intestinală. Rareori este nevoie de suport respirator.

Bibliografie

Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131(5):e1675–e1683.

Abrams SA, Tiosano D. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015;1460–1489.

Tsang RC. Calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1992;2308–2329.

26 Hiperbilirubinemia neonatală

Ann R. Stark și Vinod K. Bhutani

PUNCTE CHEIE

- Inspecția vizuală **nu** este o măsură fiabilă a nivelului bilirubinei.
- Icterul identificat înainte de vârsta de 24 de ore este o urgență medicală și poate rezulta din producerea excesivă de bilirubină.
- Necesitatea expunerii la fototerapie și urmărirea nou-născuților la termen și a prematurilor este cuantificată prin măsurarea bilirubinemiei și identificarea factorilor de risc înainte de externare.
- Evaluarea colestazei la sugarii cu icter la vârsta de 2 săptămâni trebuie să asigure tratamentul prompt al tulburărilor tratabile.

I. CONTEXT. Aproape toți nou-născuții au un nivel al bilirubinei totale serice sau plasmatice (TB, total bilirubin) >1 mg/dl, în contrast cu adulții la care nivelul normal de TB <1 mg/dl. Aproximativ 85% din totalul nou-născuților, în principal copiii prematuri, dezvoltă icter clinic. De asemenea, 6,1% dintre nou-născuții la termen au un nivel de vârf al TB >12,9 mg/dl. Un nivel al TB >15 mg/dl se întâlnește la 3% dintre copiii la termen, normali.

II. METABOLISMUL BILIRUBINEI. Nivelul de TB rezultă din echilibrul producției și excreției bilirubinei.

A. Producția de bilirubină. Bilirubina rezultă din descompunerea proteinelor care conțin hem la nivelul sistemului reticulo-endotelial. Un nou-născut normal produce între 6-10 mg bilirubină/kg/zi, mai mult decât producția adultului normal care este de 3-4 mg/kg/zi.

1. **Hemoglobina provenită din hematii (RBC, red blood cell)** este cea mai importantă proteină care conține hemoglobină. Hemoglobina eliberată din hematiile mature în sistemul reticulo-endotelial sau din eritropoieza ineficientă reprezintă între 80% și 90% din producția de bilirubină. Un gram de hemoglobină produce 34 mg bilirubină. Distrugerea altor proteine care conțin hem cum ar fi citocromii și catalaza contribuie cu restul de 10-20% din procentul de bilirubină.
2. **Metabolismul bilirubinei.** Enzimele microzomiale – hemoxigenazele localizate în ficat, splină și în celulele nucleate oxidează inelul de hem până la **biliverdină** și **monoxid de carbon (CO)** (eliminat prin

plămân); fierul eliberat este refolosit. **Bilirubinreductaza**, transformă biliverdina în bilirubină. Deoarece distrugerea hemului eliberează cantități egale de CO și biliverdină, producția de bilirubină poate fi evaluată indirect prin măsurarea producției de CO.

B. Clearance-ul și excreția bilirubinei

1. **Transportul.** Bilirubina are structură nepolară, este insolubilă în apă și transportată la hepatocite legată de **albumina** serică. Bilirubina legată de albumină nu pătrunde, de obicei, în sistemul nervos central (CNS, central nervous system) și se consideră a fi non-toxică. Desprinderea bilirubinei de albumină prin acidoză, prin medicamente, cum ar fi ceftriaxona sau prin acizi grași liberi (FFA, free fatty acids) la un raport molar ridicat de FFA: albumină, poate crește toxicitatea bilirubinei.
2. **Absorbția hepatică.** Bilirubina solubilă în grăsimi, nepolară, (disociată de albumină) traversează membrana plasmatică a hepatocitelor și este legată în principal de **ligandina** citoplasmatică (proteină Y) pentru a fi transportată către reticulul endoplasmatic neted.
3. **Conjugarea.** În hepatocite, enzima **uridin-difosfoglucuronat-glucuronozil transferaza (UGT1A1)** catalizează conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic, rezultând în cea mai mare parte diglucuronid – bilirubina și unele monoglucuronide care sunt mai solubile în apă decât bilirubina neconjugată. Ambele forme de bilirubină conjugată sunt excretate în canaliculele biliare împotriva unui gradient de concentrație.

   Deficiențele și polimorfismele moștenite ale genei ce codifică enzima de conjugare pot provoca hiperbilirubinemie severă la nou-născuți. Polimorfismul din gena UGT1A datorat diferențelor în zonele de repetiție între timină-adenină în regiunea promotor scad expresia enzimei UGT1A1 și au ca rezultat creșterea nivelurilor de TB (sindromul Gilbert). Diferențele între aceste polimorfisme la persoanele cu origine diferită contribuie la variația rasială a capacității de conjugare și a bilirubinei neonatale în rândul populațiilor caucaziene, asiatice și africane. În plus, o mutație în gena UGT1A1, care este comună în estul Asiei, contribuie la creșterea riscului hiperbilirubinemiei neonatale, severă la această populație.
4. **Excreție.** Bilirubina conjugată este excretată în bilă și apoi în tractul gastro-intestinal (GI, gastrointestinal), de unde este eliminată prin scaun. Bilirubina conjugată nu poate fi reabsorbită din intestin decât dacă este deconjugată de enzima intestinală **β-glucuronidază**, prezentă în mucoasa intestinală neonatală. Reabsorbția bilirubinei din tractul GI și revenirea sa înapoi către ficat pentru reconjugare se realizează prin **circuitul enterohepatic**. Bacteriile intestinale, prezente la adulți și mai puțin la nou-născuți, pot împiedica circulația enterohepatică a bilirubinei prin reducerea bilirubinei conjugate la **urobilină**, care nu este un substrat pentru β-glucuronidază.
5. **Metabolismul bilirubinei fetale.** Majoritatea bilirubinei neconjugate formată de făt este eliminată prin placentă în circulația maternă. Formarea bilirubinei conjugate este limitată la nivel fetal datorită diminuării fluxului sanguin hepatic al fătului, scăderii expresiei ligandinei hepatice și scăderii activității UGT1A1. Cantitatea mică de bilirubină conjugată excretată în intestinul fetal de obicei este hidrolizată de β-glucuronidază și resorbită. Bilirubina se regăsește în mod normal în lichidul amniotic de la 12 săptămâni de gestație și dispare în jurul a 37 de săptămâni de gestație. Un nivel crescut al bilirubinei în lichidul amniotic se întâlnește în boala hemolitică a nou-născutului și în obstrucția intestinală fetală inferior față de canaliculele biliare.

III. HIPERBILIRUBINEMIA NONPATOLOGICĂ. Nivelul seric al TB la majoritatea nou-născuților crește >2 mg/dl în prima săptămână după naștere. De obicei, la nou-născuții la termen în vârstă de 3-5 zile, acest nivel crește până la un vârf de 6-8 mg/dl și apoi scade. O creștere la 12 mg/dl se situează în intervalul fiziologic. La nou-născuții prematuri, vârful poate fi la 10-12 mg/dl în a cincea zi după naștere și poate crește mai mult în absența tratamentului, fără o anomalie specifică în metabolismului bilirubinei, cu toate acestea valorile crescute trebuie investigate raportat la vârsta gestațională a copilului. Niveluri <2 mg/dl nu pot fi observate până la vârsta de 1 lună, atât la nou-născuții la termen cât și la cei prematuri. Acest icter nepatologic este atribuit următoarelor mecanisme:

A. Creșterea producției de bilirubină datorită următoarelor:

1. Creșterea volumului RBC pe kilogram și scăderea supraviețuirii RBC (90 zile vs. 120 zile) la nou-născuți comparativ cu adulții
2. Creșterea ineficientă a eritropoiezei și intensificarea descompunerii proteinelor ce conțin hem, cu excepția hemoglobinei

B. Malabsorbția bilirubinei din plasmă cauzată de scăderea cantității ligandinei și legarea ligandinei de alți anioni.

C. Scăderea clearance-ului datorat scăderii activității UGT1A1. La nou-născuții la termen în vârstă de 7 zile, activitatea UGT este de aproximativ 1% față de cea de la adulți și nu atinge nivelul de la adult până la cel puțin 3 luni de viață.

D. Reducerea excreției hepatice a bilirubinei. Creșterea circulației enterohepatice determinată de: nivelurile ridicate ale β-glucuronidazei intestinale, preponderența bilirubin monoglucuronid, mai degrabă decât diglucuronid, scăderea activității bacteriilor intestinale, scăderea motilității intestinului cu evacuarea slabă a bilirubinei meconiale.

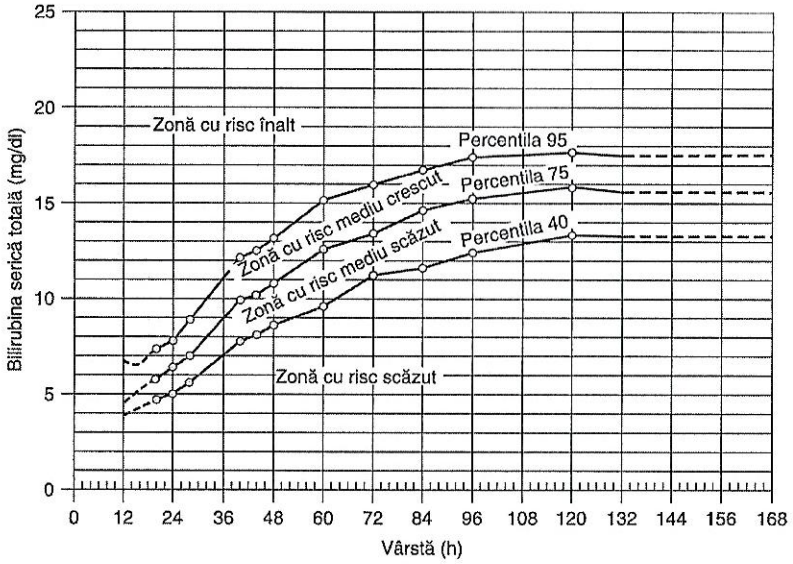
IV. HIPERBILIRUBINEMIA este definită ca TB >percentila 95 pe nomograma specifică Buhtani (Fig. 26.1).

A. Următoarele situații sugerează hiperbilirubinemie severă și necesită evaluare:

1. Debutul icterului înainte de 24 de ore de la naștere
2. Creșterea TB care necesită fototerapie (Fig. 26.2)
3. Rata de creștere a bilirubinei serice totale (TSB, total serum bilirubin) sau a bilirubinei transcutanate (TcB, transcutaneous bilirubin) de 0,2 mg/dl/oră
4. Semne asociate de boală, cum ar fi vărsături, letargie, hrănire necorespunzătoare, pierderea excesivă în greutate, apneea, tahipneea sau instabilitatea temperaturii
5. Icterul persistent după 14 zile la un nou-născut la termen

B. Cauzele hiperbilirubinemiei

1. **Creșterea producției de bilirubină.** Boala hemolitică este cea mai frecventă cauză a hiperbilirubinemiei (vezi Capitolul 45). Aceasta include anomalii ale



Identificarea riscului la nou-născuții la termen și la nou-născuții aproape de termen, pe baza valorilor bilirubinei serice specifice. Zona cu risc ridicat este reprezentată de percentila 95. Zona de risc intermediar este subdivizată în zonele cu risc superior și inferior până la cea de-a 75-a percentilă. Zona cu risc scăzut a fost definită în mod selectiv și statistic de percentila 45. (Extensiile punctate se bazează pe valori <300 ale TSB). Acest studiu se bazează pe bilirubina venoasă recoltată din călcâi.

Figura 26.1. Reprezentarea grafică pe ore a bilirubinei specifice. Capacitatea predictivă a bilirubinemiei serice în funcție de vârstă (ore) pentru hiperbilirubinemie semnificativă la nou-născuții la termen, sănătoși și nou-născuții prematuri (Reprodus cu permisiunea de la Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6–14.)

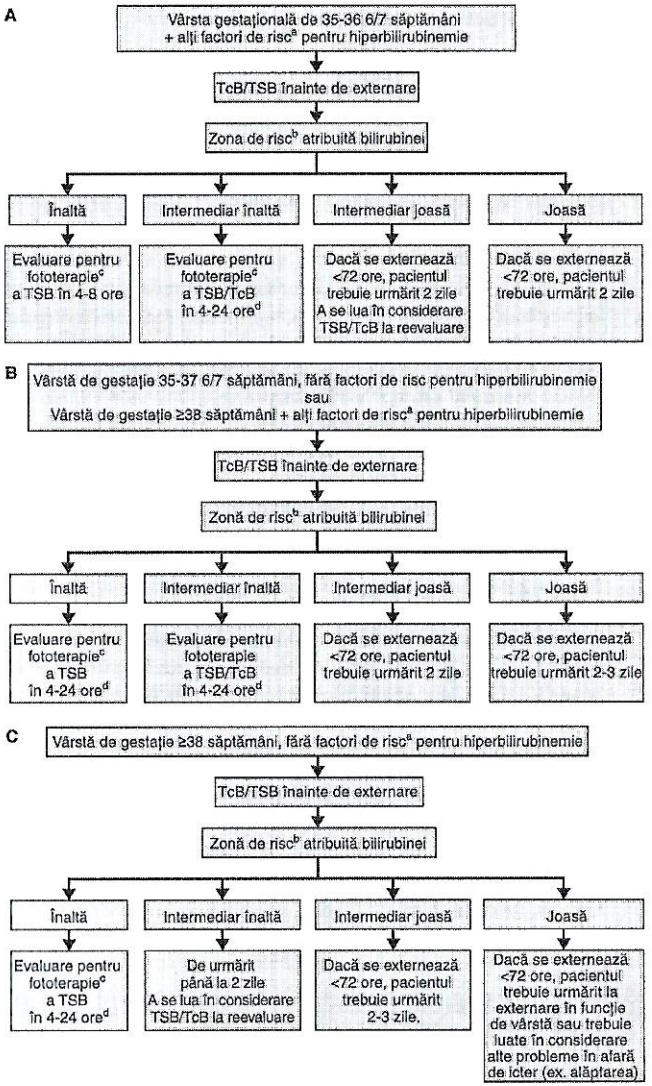
RBC ca de exemplu izoimunizarea (ex. incompatibilitate în sistemul Rh AB0 sau subgrupe), anomalii biochimice ale eritrocitelor ca de exemplu glucozo-6-fosfat dehidrogenaza sau deficitul de piruvat kinază, morfologii anormale ale eritrocitelor cum ar fi în sferocitoza ereditară (HS, hereditary spherocytosis). Alte cauze ale distrugerii accelerate ale hematiilor sunt: septicemia, sângele sechestrat la nivelul echimozelor sau cefalhematoamelor și policitemia.

2. **Cleareance-ul scăzut al bilirubinei**

a. Mutațiile genei care codifică UGT1A1 scad conjugarea bilirubinei, reducând clearance-ul hepatic și crescând nivelurile serice de TB.

b. Sindromul Crigler-Najjar datorat fie absenței activității UGT (tip I), fie reducerii activității UGT (tip II) care duce la hiperbilirubinemie severă.

c. Sindromul Gilbert rezultă dintr-o mutație în regiunea promotor a genei UGT1A1, reducând producția de UGT; este cea mai frecventă afecțiune moștenită ce implică metabolismul glucuronoconjugării bilirubinei. Deși genotipul Gilbert singur nu se asociază cu creșterea bilirubinemiei,



- Asigurați evaluarea lactației și sprijin pentru toate mamele care alăptează.
- Recomandarea pentru repetarea TSB depinde de vârsta pacientului în momenul măsurării și de nivelul TSB față de percentila 95 (Fig. 26.1). Nivelurile de TSB înalte și recoltate prea devreme necesită o reevaluare precoce a TSB.
- Efectuați evaluarea clinică standard la toate vizitele de urmărire.
- Pentru evaluarea icterului, consultați ghidul AAP 2004.
- [a]Tabelul 26.1. [b]Fig. 26.1. [c]Fig. 26.3. [d]În spital sau ambulator. [e]Recomandările de urmărire pot fi modificate în funcție de nivelul de risc pentru hiperbilirubinemie; în funcție de circumstanțe la sugarii cu risc scăzut, poate fi luată în considerare ulterior, monitorizarea.

Figure 26.2. Algoritm de recomandări pentru management și urmărire în funcție de: nivelurile de bilirubină înainte de externare, vârsta de gestație și factorii de risc pentru hiperbilirubinemia care apare ulterior. (De la Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193–1198.)

hiperbilirubinemia severă poate rezulta atunci când la nou-născutul afectat crește producția de bilirubină sau crește circulația enterohepatică.

d. Polimorfismele proteinei transportoare de anioni organici OATP-2 pot duce la hiperbilirubinemie severă, mai ales când se combină cu o mutație UGT1A1.

e. Poate să apară o scădere a clearance-ului la nou-născuții din mame diabetice, cu hipotiroidism congenital, galactozemie sau alte tulburări metabolice moștenite.

3. **Creșterea circulației enterohepatice.** Condițiile patologice care conduc la creșterea circulației enterohepatice includ: scăderea aportului enteral, inclusiv întreruperea alăptării; icterul datorat inhibitorilor din laptele matern; afectarea motilității intestinale datorată atreziei intestinale; ileusul meconial sau boala Hirschsprung.

a. Icterul datorat întreruperii alăptării. Nou-născuții alăptați au niveluri crescute ale bilirubinei în ziua 3 de viață, comparativ cu nou-născuții hrăniți cu formule de lapte. De obicei, icterul datorat întreruperii alăptării se corelează cu incapacitatea alăptării din prima săptămână postnatal, ceea ce duce la îngerarea unei cantități insuficiente de lapte, cu scădere în greutate și hipernatremie. Hiperbilirubinemia este atribuită în principal scăderii aportului de lapte ceea ce duce la eliminarea lentă a bilirubinei și creșterea circulației enterohepatice.

b. Icterul datorat inhibitorilor din laptele matern (afecțiune care poate fi cauzată de predispoziția genetică) **apare la aproximativ 2,4% din totalul sugarilor.** De obicei apare după primele 3-5 zile postnatal, prezintă vârf de creștere la 2 săptămâni de viață și dacă alăptarea este continuată, revine treptat la nivel normal în 3-12 săptămâni. Dacă alăptarea este întreruptă, nivelul bilirubinei poate să scadă rapid în 48 de ore. Dacă se continuă alăptarea, bilirubina poate crește cu 2-4 mg/dl, dar de obicei nu va atinge nivelul anterior. Copiii afectați cresc bine în greutate, au rezultate normale ale funcției hepatice (LFT, liver function test) și nu au nicio dovadă de hemoliză. Se consideră că mecanismul de icter al laptelui matern este asociat fie cu boala Gilbert, fie cu un factor din lapte, posibil β-glucuronidază, care deconjugă bilirubina intestinală și favorizează absorbția acesteia.

V. PREVENIREA HIPERBILIRUBINEMIEI LA NOU-NĂSCUTUL LA TERMEN ȘI LA NOU-NĂSCUTUL POST-TERMEN SĂNĂTOS.

Academia Americană de Pediatrie (AAP, American Academy of Pediatrics) recomandă ghiduri pentru tratamentul hiperbilirubinemiei neconjugate la nou-născuții sănătoși ≥35 de săptămâni de gestație. Ghidurile se bazează pe trei principii generale de reducere a apariției hiperbilirubinemiei severe și de scădere a incidenței injuriilor neintenționate: evaluarea sistemică universală înainte de externare, reevaluarea atentă și intervenția promptă atunci când este indicată.

A. **Evaluarea nivelului de risc se face înainte de externarea** sugarilor sănătoși ≥35 de săptămâni de gestație pentru a preveni apariția hiperbilirubinemiei severe care necesită tratament. Aceasta se realizează prin măsurarea concentrației serice/plasmatice sau TcB. Inspecția vizuală nu este o măsură fiabilă a obiectivării nivelului bilirubinei.

1. **Măsurarea TB** dintr-o probă recoltată din călcâiul nou-născutului în timpul screening-ului metabolic trebuie interpretată grafic pe o nomogramă a bilirubinei în funcție de oră (Fig. 26.1) și trebuie corelată cu factorii de risc (vezi secțiunea V.B), în special vârsta gestațională mică, ceea ce ajută la identificarea copiilor cu risc crescut de a dezvolta hiperbilirubinemie, și a copiilor care necesită monitorizare frecventă.
2. **Măsurarea TcB** este uneori utilizată pentru a evita prelevarea de probe de sânge, fiind disponibile și nomograme TcB în funcție de vârsta (măsurată în ore). Cu toate acestea, măsurătorile TcB nu sunt de încredere în anumite circumstanțe, cum ar fi în timpul sau după fototerapie, după expunerea la lumina solară sau la niveluri de TB ≥15 mg/dl. TcB poate supraestima TB la sugarii cu hiperpigmentare; de asemenea poate subestima TB la cei cu pielea deschisă la culoare. Ca rezultat, dacă TcB este utilizată în monitorizarea nou-născuților, TB ar trebui măsurată doar dacă: TcB este ≥percentila 75 pe nomograma TB pentru fototerapie, și ≥percentila 95 pe nomograma TcB; dacă TcB este ≥13 mg/dl la urmărirea de după externare, sau dacă a fost luată în considerare terapia.
3. **Monoxidul de carbon end-tidal (ETCO, end-tidal carbon monoxide)**, corectat la CO_2 ambiental nu îmbunătățește sensibilitatea sau specificitatea predicției hiperbilirubinemiei severe față de TB măsurată singură. Cu toate acestea, identifică sugarii cu o producție crescută de bilirubină cauzată de condițiile hemolitice, ce au nevoie de monitorizare atentă și de intervenție precoce.

B. **Factorii de risc majori** pentru dezvoltarea hiperbilirubinemiei severe includ:

1. TB înainte de externare într-o zonă cu risc ridicat (>percentila 95 pentru vârsta măsurată în ore în conformitate cu nomograma Bhutani) sau cu grad mediu-ridicat (Fig. 26.1).
2. Icterul în primele 24 de ore după naștere
3. Boala hemolitică imună sau alte boli
4. Vârsta gestațională de 35-36 de săptămâni
5. Antecedente heredocolaterale (frați/surori) cu icter
6. Cefalhematom sau echimoze semnificative
7. Rasa est-asiatică

C. **Urmărirea.** Deoarece nivelul maxim al bilirubinei de obicei este atins la 72-96 ore, după ce nou-născuții sănătoși sunt externați din maternitate, urmărirea este esențială. Sugarii care au fost externați înainte de 72 de ore trebuie monitorizați în următoarele două zile. Nou-născuții cu vârste gestaționale mai mici sau care au alți factorii de risc trebuie reevaluați mai devreme (vezi Fig. 26.2). Managementul sugerat pentru urmărire este ghidat de nivelul bilirubinei înainte de externare cât și de factorii de risc, inclusiv vârsta gestațională. Părinții ar trebui să primească instrucțiuni scrise și verbale cu privire la necesitatea urmăririi.

VI. EVALUAREA COPILULUI CU HIPERBILIRUBINEMIE

A. **Istoric**

1. **Istoricul familial**

a. Un istoric familial de icter, anemie, splenectomie sau patologie a veziculei biliare debutată precoce sugerează anemie hemolitică ereditară (ex. sferocitoză, deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază [G6PD]).

b. Un istoric familial al afecțiunilor hepatice poate sugera galactozemie, deficit de α1-antitripsină, tirozinoză, hipermetioninemie, boala Gilbert, sindromul Crigler-Najjar tipurile I și II, sau fibroza chistică.
c. Originea etnică sau geografică asociată cu hiperbilirubinemia (est-asiaticii, grecii și amerindienii)
d. Un frate cu icter sau anemie poate sugera incompatibilitate de grup **sanguin sau icterul provocat prin inhibitorii din laptele matern.**

2. **Istoria sarcinii**
a. Boala în timpul sarcinii poate sugera infecții congenitale virale sau toxoplasmoză.
b. Copiii din mame diabetice au mai multe șanse să dezvolte hiperbilirubinemie (vezi Capitolul 2).
c. Medicamentele materne pot interfera cu legarea bilirubinei la albumină, ceea ce face ca bilirubina să fie toxică la niveluri relativ scăzute (sulfonamide) sau poate declanșa hemoliză la sugarii cu deficit de G6PD (sulfonamide, nitrofurantoină, antimalarice).

3. **Istoricul despre travaliu și naștere**
a. Traumele de la naștere pot fi asociate cu sângerări extravasculare și hemoliză.
b. Utilizarea oxitocinei poate fi asociată cu hiperbilirubinemia neonatală, deși acest lucru este controversat.
c. Sugarii cu insuficiență hipoxic-ischemică pot avea niveluri crescute ale bilirubinei; cauzele includ incapacitatea ficatului de a procesa bilirubina și hemoragia intracraniană.
d. Întârzierea clampării cordonului poate fi asociată cu policitemia neonatală și creșterea încărcării cu bilirubină.

4. **Istoricul nou-născuților**
a. Întârzierea sau eliminarea rară a scaunelor poate fi cauzată de aportul caloric scăzut sau de obstrucția intestinală și conduce la creșterea circulației entero-hepatice a bilirubinei.
b. Administrarea calorică scăzută poate reduce preluarea bilirubinei de către ficat.
c. Vărsăturile pot fi cauzate de septicemie, stenoză pilorică sau galactozemie.

B. **Examenul fizic.** Icterul rezultă din depunerea bilirubinei în piele și în țesuturile subcutanate. Compresia pielii cu degetul facilitează observarea icterului. Cu toate acestea, **inspecția vizuală nu este un indicator fiabil al nivelului seric al TB** și nu detectează creșterea rapidă a nivelului TB, în special la copiii cu hiperpigmentare tegumentară. Icterul debutează de obicei cranio-caudal, începând cu fața. Cele mai ridicate niveluri de bilirubină sunt de obicei asociate cu icter vizibil sub nivelul genunchilor și în palme, deși există o suprapunere substanțială a nivelurilor de bilirubină asociate progresiei icterului. Copiilor icterici trebuie să li se măsoare bilirubina și să fie examinați pentru următorii factori care contribuie la dezvoltarea icterului:

1. **Vârsta gestațională mică**
2. **Mic pentru vârsta gestațională (SGA, small for gestational age)** poate fi asociat cu policitemie și infecții intrauterine.

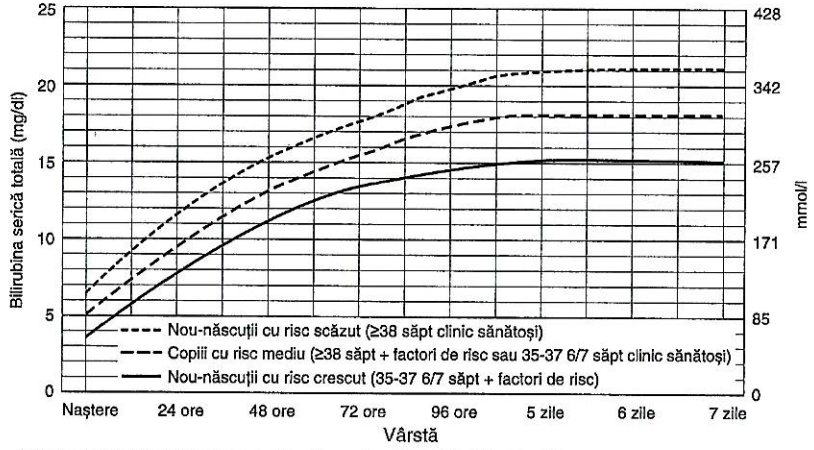
3. **Microcefalia** poate fi asociată cu infecții congenitale.
4. **Echimoze**, cefalhematom sau alte hemoragii asociate.
5. **Paloare** asociată cu anemie hemolitică sau pierdere extravasculară de sânge
6. **Petețiile** pot sugera o infecție congenitală, sepsis sau eritroblastoză.
7. **Hepatosplenomegalia** poate fi asociată cu anemie hemolitică, infecție congenitală sau boală hepatică.
8. **Omfalita** sau alte semne de infecție
9. **Corioretinită** asociată cu infecție congenitală
10. Dovezi ale **hipotiroidismului** (vezi Capitolul 61)

C. **Testele de laborator suplimentare** ar trebui efectuate atunci când TB serică este ≥ decât a 95-a percentilă pentru vârsta măsurată în ore sau când pacientul se află la limita inițierii fototerapiei.

1. **Grupul sanguin al mamei, Rh-ul și screenengul anticorpilor** ar trebui efectuate pe perioada sarcinii; titrul de anticorpi trebuie repetat la naștere.
2. **Grupul sanguin al nou-născuților, Rh-ul și testul Coombs direct** pentru a evalua boala hemolitică izoimună. Sugarilor din mame cu Rh negativ ar trebui să li se recolteze la naștere grupul sanguin, Rh-ul și testul Coombs. Este inutilă recoltarea de rutină a grupului sanguin și testului Coombs, nou-născuților din mame 0 I Rh pozitiv, pentru a determina riscul de incompatibilitate AB0. Aceste teste sunt indicate la sugarii cu hiperbilirubinemie semnificativă din punct de vedere clinic și pot fi luate în considerare acolo unde urmărirea este dificilă sau la cei a căror pigmentare crescută a pielii poate limita recunoașterea icterului. Grupul sanguin și testul Coombs trebuie luate în considerare la sugarii care sunt externați devreme, mai ales dacă mama are grup sanguin 0.
3. **Frotiul de sânge periferic pentru morfologia RBC și numărul de reticulocite** pentru a detecta cauzele bolii hemolitice cu test Coombs-negativ (ex. sferocitoza). HS apare la aproximativ 1 la 2.000 de nașteri și poate să nu fie observată dacă folosim doar istoricul familial pentru screening, deoarece multe cazuri sunt de novo și HS poate să fie autosomal recesivă la sugarii de origine japoneză. Concentrația medie a hemoglobinei (MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration) ≥36,0 g/dl are o sensibilitate de 82% și o specificitate de 98% pentru diagnosticarea HS.
4. **Măsurarea hematocritului** sau a hemoglobinei va identifica policitemia sau va sugerea pierderi de sânge cauzate de hemoragiile oculte.
5. Identificarea **anticorpilor specifici RBC** sugarului (în cazul în care rezultă din testul Coombs direct pozitiv)
6. **Bilirubina directă sau conjugată** trebuie măsurată când nivelurile de bilirubină sunt la sau peste percentila 95 sau când se atinge pragul de fototerapie. De asemenea, bilirubina directă trebuie măsurată atunci când icterul persistă după primele 2 săptămâni de viață sau când apar semne de colestază (scaune de culoare deschisă și bilirubină în urină). Dacă bilirubina directă este ridicată, obțineți dintr-un eșantion sumar de urină și urocultură, verificați starea nou-născutului, examinați-l pentru hipotiroidism și galactozemie și verificați urina pentru substanțe reducătoare (vezi secțiunea a IX-a, icter colestatic).

7. **Icterul prelungit;** se vor realiza teste pentru afecțiuni hepatice, infecții congenitale, sepsis, defecte metabolice sau hipotiroidism.
8. **Măsurarea G6PD** poate fi utilă, în special la sugarii din Africa, la est-asiatici, populația mediteraneană sau din Orientul Mijlociu sau dacă TB este ≥18 mg/dl. Incidența deficienței de G6PD în rândul afo-americanilor de sex masculin este cuprinsă între 11% și 13%, reprezentând cea mai afectată subpopulație din Statele Unite ale Americii.

VII. MANAGEMENTUL HIPERBILIRUBINEMIEI NECONJUGATE. Managementul hiperbilirubinemiei este îndreptat spre prevenirea hiperbilirubinemiei severe, definită ca TB >25 g/dl la sugarii la termen și la cei aproape de termen și probabil o valoare inferioară la sugarii prematuri. **Inițierea terapiei** este direcționată de valoarea TB specifice pe ore, modificată de prezența oricăror factori care cresc riscul de leziuni cerebrale deoarece interferează cu legarea bilirubinei de albumină, crește permeabilitatea barierei hemato-encefalice, sau predispune celulele creierului să fie mai susceptibile la leziuni provocate de bilirubină (Fig. 26.3). Acești factori de risc pentru neurotoxicitate includ boala hemolitică izoimună, deficitul de G6PD, asfixia, letargia, temperatura



- Bilirubina totală utilizată. Nu se scade bilirubina conjugată sau bilirubina directă
- Factorii de risc = boala hemolitică izoimună, deficitul de G6PD, asfixia, letargia semnificativă, instabilitatea termică, sepsis, acidoză sau albumină <3,0 g/dl (dacă se măsoară).
- Pentru copiii de vârstă 35-37 6/7 săptămâni sănătoși, se pot ajusta nivelurile TSB pentru intervenție în jurul limitei de risc mediu. Este opțională intervenția la niveluri mai scăzute ale TSB pentru sugarii de aprox. 35 de săptămâni și la niveluri mai mari de TSB pentru cei apropiați de 37 6/7 săptămâni.
- Este opțională fototerapia convențională în spital sau la domiciliu la niveluri ale TSB de 2-3 mg/dl (35-50 mmol/l) sub cele arătate, însă fototerapia la domiciliu nu trebuie utilizată la niciun copil cu factori de risc.

Figura 26.3. Linii directoare pentru fototerapie la nou-născuții spitalizați de 35 sau mai multe săptămâni de gestație. TSB, bilirubina serică totală. Managementul hiperbilirubinemiei la nou-născutul de 35 sau mai multe săptămâni de gestație. (Reprodusă cu permisiunea the American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.)

Tabelul 26.1. Factori de risc în hiperbilirubinemia neurotoxică
Boala hemolitică izoimună
Deficiența de G6PD
Asfixia
Sepsisul
Acidoza
Albumină <3,0 mg/dL

G6PD, glucozo 6 fosfat dehidrogenaza.
Sursa: Preluare din Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*

instabilă, sepsisul, acidoza sau albumina <3 g/dl (dacă este măsurată) (Tabelul 26.1). Vârsta gestațională mică crește riscul de toxicitate. Intervenția la sugarii prematuri este ghidată de vârsta gestațională și postmenstruală (Tabelul 26.2). **Fototerapia** este intervenția inițială utilizată pentru tratarea și prevenirea hiperbilirubinemiei severe la sugarii asimptomatici și ar trebui să fie efectuată la copiii cu semne de encefalopatie acută cauzată de bilirubină (ABE, acute bilirubin encephalopathy) în timp ce se

Tabelul 26.2. Utilizarea recomandată a fototerapiei și exsanguinotransfuziei la prematuri <35 săptămâni de gestație

	Fototerapie	Exanguinotransfuzie
Vârstă gestațională (săptămâni)	**TSB pentru inițierea fototerapiei (mg/dl)**	**TSB (mg/dl)**
<28 0/7	5–6	11–14
28 0/7–29 6/7	6–8	12–14
30 0/7–31 6/7	8–10	13–16
32 0/7–33 6/7	10–12	15–18
34 0/7–34 6/7	12–14	17–19

Sursa: Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32:660–664.

efectuează exsanguinotransfuzie. TB începe de obicei să scadă în termen de câteva ore de la inițierea tratamentului. Rata de declin crește prin mărirea iradierii, suprafața mai expusă și o valoare inițială mare a TB.

A. Mecanisme de reducere a bilirubinei prin fototerapie

1. Mecanismul principal este **izomerizarea structurală** prin lumină care convertește ireversibil bilirubina în lumirubină, o substanță mai solubilă care poate să fie excretată în bilă și urină fără conjugare.
2. **Fotoizomerizarea** convertește rapid aproximativ 15% din izomerul de bilirubină 4Z, 15Z la forma mai puțin toxică 4Z, 15E. Deși izomerul mai puțin toxic poate fi excretat în bilă fără conjugare, procesul este reversibil și clearance-ul este lent. Testele standard de laborator nu disting izomerii, astfel încât nivelurile de TB pot să nu se schimbe, deși pot fi mai puțin toxice.
3. **Foto-oxidarea** este un proces lent care convertește bilirubina în produși cu polaritate mică care se excretă în urină și reprezintă cel mai puțin important mecanism de eliminare al bilirubinei.

B. Caracteristicile dispozitivelor. Deși există mai multe dispozitive disponibile pentru fototerapie, conform unui raport tehnic al AAP, cele mai eficiente se caracterizează prin următoarele:

1. Emisie de lumină în spectrul albastru-verde (460-490 nm), care include regiunea (460 nm) unde bilirubina absoarbe cel mai puternic lumina
2. Iradiere de cel puțin 30 μW/cm2/nm
3. Iluminarea suprafeței maxime a corpului
4. Se observă scăderea TSB în primele 4-6 ore de expunere

C. Surse de lumină

1. Diodele emițătoare de lumină albastră (LED-uri, light-emitting diodes) oferă o lumină optimă de intensitate ridicată în spectrul de absorbție al bilirubinei și sunt disponibile fie ca dispozitive ce se aplică deasupra copilului, fie dedesubt (dispozitive pentru saltele sau fibre optice).
2. Lămpile fluorescente speciale albastre F20T12/BB și tuburile TL52 scad TB cel mai eficient pentru că acestea oferă lumină în spectrul albastru-verde, asigurând o absorbție maximă și o penetrare bună a pielii.
3. Luminile de culoare albă cu halogen sunt amplasate la o distanța recomandată față de copil; lumina este caldă și poate provoca leziuni termice.
4. Pătura sau dispozitivele cu fibre optice pot fi plasate direct sub copil, generează puțină căldură și oferă o iradiere mai mare decât lumina fluorescentă. Datorită dimensiunilor mici, acestea nu acoperă toată suprafața pentru a putea fi eficiente atunci când sunt utilizate singure la sugarii la termen și astfel sunt de obicei utilizate împreună cu alte tipuri de iluminare.

D. Administrarea fototerapiei

1. Expunerea în timpul fototerapiei trebuie să fie cât mai extinsă posibil, minimizând zona acoperită.
2. O mască opacă trebuie să protejeze ochii, evitând ocluzia nasului.
3. Luminile fluorescente ar trebui să fie utilizate la nou-născuții aflați într-un incubator deschis, pătuț sau pe masa radiantă deoarece capacul unui incubator ar împiedica intrarea luminii la copil.

E. Expunerea la lumina soarelui. Deși expunerea la soare reduce efectiv nivelul TB, preocupările legate de siguranță, inclusiv expunerea la lumina ultravioletă, arsurile solare potențiale și efectele termice, împiedică utilizarea soarelui ca un instrument terapeutic fiabil. Pentru cazurile cu resurse reduse, folosirea filtrelor adecvate și monitorizarea termică poate permite folosirea luminii soarelui pentru fototerapie.

F. Monitorizarea

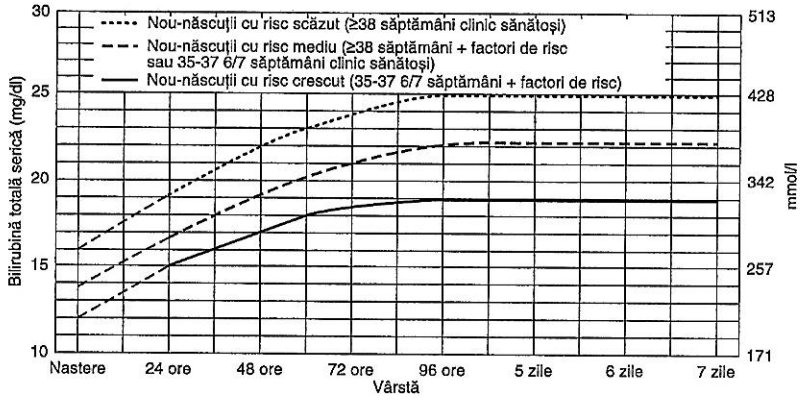
1. **Nivelul TB** este măsurat pentru a monitoriza răspunsul la terapie. Frecvența măsurătorilor depinde de valoarea inițială a TB și de vârsta copilului la momentul inițierii tratamentului. Atunci când se aplica fototerapia în timpul spitalizării de după naștere, TB este măsurată la 4-6 ore după inițierea fototerapiei și apoi repetată la 8-12 ore dacă TB a scăzut. În cazul bebelușilor reinternați pentru o valoare a TB care depășește a 95-a percentilă pentru vârsta în ore, TB este măsurată la 2-3 ore după fototerapie pentru a ne asigura că aceasta scade. TB este remăsurată la 18-24 de ore după întreruperea fototerapiei.

G. Efecte adverse. În general, fototerapia este considerată sigură. Temperatura este monitorizată pentru a evita hipertermia. Monitorizarea urinii și a creșterii în greutate permite detectarea precoce a pierderilor insensibile de apă care pot duce la deshidratare. Apariția scaunelor decolorate sau a unei erupții cutanate eritematoase constituie efecte de obicei tranzitorii.

1. **Sindromul „Bronz baby“,** o colorare întunecată a pielii, bronz închis, se crede că este legată de excreția alterată a fotoprodușilor biliari pigmentari. Sindromul poate să apară la nou-născuții expuși la fototerapie cu hiperbilirubinemie directă (icter colestatic) și, de obicei, se rezolvă treptat la câteva săptămâni după întreruperea fototerapiei. Etiologia este necunoscută și este incert dacă pigmenții de bronz provoacă neurotoxicitate.
2. Datorită riscului de degradare al retinei observat la animale după 24 de ore de expunere la fototerapia fluorescentă și din motive de confort pentru sugari, la toți nou-născuții supuși fototerapiei ochii sunt acoperiți.

H. Hidratarea adecvată și producția de urină trebuie menținute pentru a se elimina lumirubina. Alăptarea la sân sau hrănirea cu lapte matern muls ar trebui continuată în timpul fototerapiei, cu excepția situației în care TB se apropie de nivelul de exanguinotransfuzie; în acest caz, fototerapia nu trebuie întreruptă pentru hrănire până când TB nu scade sub 20 mg/dL. Copiii alăptați, hrăniți cu o cantitate inadecvată de lapte sau cei care scad excesiv în greutate trebuie să primească completare cu laptele matern muls sau cu formulă. Dacă alăptarea este întreruptă, aceasta ar trebui reluată cât mai curând posibil.

I. Terapie farmacologică. Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) a fost utilizată la sugarii cu boală hemolitică cauzată de incompatibilitatea de Rh sau în sistemul AB0 atunci când TB continuă să crească la copiii tratați cu fototerapie intensivă sau dacă valoarea bilirubinei era în limita a 2-3 mg/dL sub pragul recomandat pentru exsanguinotransfuzie. Mecanismul nu este cunoscut, dar IVIG poate acționa prin ocuparea receptorilor Fc ai macrofagelor, poate să scadă îndepărtarea anticorpilor situați la nivelul hematiilor circulante. Deși datele privind eficacitatea reducerii nevoii de exanguinotransfuzie sunt contradictorii, datele actuale sugerează că echilibrul dintre riscuri și beneficii favorizează administrarea IVIG pentru a preveni exanguinotransfuzia. Se administrează 0,5-1 g/kg IVIG în 2 ore și se repetă doza în 12 ore, dacă este necesar.



- Liniile punctate pentru primele 24 de ore indică incertitudinea datorată unei game largi de circumstanțe clinice și o serie de răspunsuri diferite la fototerapie.
- Se recomandă exsanguinotransfuzie imediată dacă sugarul prezintă semne de encefalopatie acută indusă de bilirubinemie (hipertonie, arcuire, retrocolis, opistotonus, febră, plâns ascuțit) sau dacă TSB este ≥5 mg/dL (85 µmol/L) deasupra acestor linii.
- Factorii de risc – boală hemolitică izoimună, deficit de G6PD, asfixie, letargie semnificativă, temperatură instabilă, sepsis, acidoză.
- Bilirubina totală utilizată. Nu se scade bilirubina directă sau bilirubina conjugată.
- Dacă copilul este clinic sănătos și are 35-37 6/7 săptămâni (risc mediu) i se poate individualiza nivelul de TSB pentru exsanguinotransfuzie pe baza vârstei actuale de gestație.

Figura 26.4. Instrucțiuni pentru exsanguinotransfuzie la nou-născuții spitalizați în vârstă de 35 sau mai multe săptămâni de gestație. TSB, bilirubina serică totală; G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază. (Retipărită cu permisiunea the American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.)

J. **Exsanguinotransfuzia** este utilizată pentru a elimina bilirubina atunci când fototerapia intensivă nu reușește să prevină creșterea valorilor bilirubinei la niveluri potențial toxice sau la nou-născuții cu semne neurologice sugestive pentru toxicitatea bilirubinei (Fig. 26.4). Exsanguinotransfuzia este metoda cea mai eficientă pentru îndepărtarea rapidă a bilirubinei. În cazurile de boală hemolitică izoimună, de asemenea, exsanguinotransfuzia elimină anticorpii și RBC-urile sensibilizate care sunt înlocuite cu RBC ale donatorului ce nu conțin antigenul sensibilizant.

1. Imediat după o exsanguinotransfuzie cu volum dublu (aproximativ 160-180 ml/kg), valorile TB sunt de obicei înjumătățe față de valoarea de dinainte de procedură. Timp de 30-60 de minute, bilirubina extravasculară se echilibrează rapid cu nivelul vascular redus, astfel încât nivelurile TB să revină la aproximativ două treimi din nivelurile de preexanguinotransfuzie. Această procedură înlocuiește aproximativ 85% din RBC-urile circulante.
2. Folosim hematii iradiate din sânge proaspăt 0I Rh-negativ, care sunt resuspendate în plasma AB și se potrivesc cu plasma și celulele materne. Unitatea este reconstituită la un hematocrit de 50-55%. În boala hemolitică non-AB0 izoimună, sângele nu trebuie să conțină antigenul sensibilizant. Volumul comandat ar trebui să fie de două ori volumul estimat al sângelui copilului (de 2 ori, 80-90 ml/kg, plus volum suplimentar pentru a ține cont de pierderile din tuburi [~30 ml]). Se folosește un încălzitor de sânge pentru a menține temperatura la 37°C.
3. Exsanguinotransfuzia este efectuată de obicei printr-un cateter ombilical folosind o tehnică push-pull în care porțiuni din sângele pacientului sunt îndepărtate și înlocuite cu sângele donatorului. Porțiunile individuale ar trebui să fie de aproximativ 10% sau mai puțin din volumul sanguin al nou-născutului, cu un volum maxim de 20 mL pentru un copil care cântărește mai mult de 3 kg și volume mai mici la copiii cu instabilitate fiziologică. Alternativ, la un copil foarte mic sau instabil, sângele poate fi extras printr-un cateter din artera ombilicală la o rată de 2-4 ml/kg/minut, în timp ce un volum echivalent este infuzat lent, la aceeași rată printr-un cateter venos (o procedură izovolumică).
4. Albumina infuzată cu 1-2 ore înainte de exsanguinotransfuzie promovează eliminarea unei cantități mai mari de bilirubină, deoarece o cantitate mai mare de bilirubină extravasculară este preluată în circulație.
5. După transfuzie trebuie continuată fototerapia intensivă și TB trebuie monitorizată la 2, 4 și 6 ore după transfuzie și apoi cel puțin o dată la 12-24 de ore până când TB scade suficient pentru a întrerupe fototerapia. Se va urmări creșterea TB sau apariția semnelor neurologice recurente pentru a evalua necesitatea unei exsanguinotransfuzii repetate.
6. Copiii trebuie monitorizați pentru complicațiile legate de procedură și utilizarea produselor din sânge. Printre complicațiile frecvente se numără trombocitopenia și anomaliile de coagulare; hipoglicemia, hiperkaliemia și hipocalcemia, dar și anomalii acido-bazice. Mai puțin frecvente sunt enterocolita ulcero-necrotică (vezi Capitolul 27), tromboza venoasă portală, aritmiile cardiace și infecția.
7. Fototerapia la domiciliu este eficace, mai ieftină decât fototerapia în spital, este ușor de pus în aplicare utilizând pături cu fibre optice, dar nu are aceeași expunere la iradiere sau suprafață ca fototerapia din spital. AAP recomandă folosirea fototerapiei acasă doar pentru nou-născuții cu nivelul de bilirubină din categoria „fototerapie opțională" (vezi Fig. 26.3).

VIII. TOXICITATEA BILIRUBINEI

A. **Leziuni cerebrale cauzate de bilirubină.** Bilirubina neconjugată care nu se leagă de albumină are potențial toxic, poate intra în creier și determina apoptoză și/sau necroză. FFA și anumite medicamente (ex. ceftriaxona) pot înlocui bilirubina legată de albumină și pot facilita intrarea în creier. Dacă bariera hemato-encefalică este perturbată de factori cum ar fi hiperosmolaritatea, asfixia și hipercapnia, bilirubina poate intra în creier legată de albumină. Acidoza afectează solubilitatea bilirubinei și promovează depunerea acesteia în țesutul cerebral. Bariera hemato-encefalică poate fi vulnerabilă la prematuri comparativ cu sugarii la termen.

B. Bilirubina ajunsă în creier poate duce la disfuncție neurologică indusă de bilirubină (BIND, bilirubin-induced neurologic dysfunction). Hiperbilirubinemia severă (TB >25 mg/dl) este asociată cu risc crescut de BIND la nou-născuții

la termen sau la nou-născuții aproape de termen; nivelul riscului la prematuri este incert, dar se presupune că este scăzut. Regiunile creierului afectate în mod obișnuit de toxicitatea bilirubinei includ ganglionii bazali, cerebelul, substanța albă și nucleii trunchiului cerebral pentru funcția oculomotorie și auditivă.

C. **Manifestările neurologice ale toxicității bilirubinei** reflectă zonele creierului care sunt cel mai des afectate reversibil sau permanent.

1. **ABE** este manifestarea clinică a toxicității bilirubinei observată în perioada neonatală. Prezentarea clinică este formată din trei faze:
   a. Faza timpurie. Semnele sunt subtile și pot include letargie, hipotonie, țipăt ascuțit și supt greoi.
   b. Faza intermediară progresează în absența tratamentului pentru hiperbilirubinemie și se caracterizează prin hipertonia mușchilor extensori (rigiditate, opistotonus și retrocolis), criză oculogiră, iritabilitate, febră și convulsii. Unii copii mor în această fază. Toți copiii care supraviețuiesc acestei faze pot dezvolta encefalopatie cronică cauzată de bilirubină (diagnosticul clinic al icterului nuclear).
   c. Faza avansată. Simptomele includ opistotonus pronunțat și retrocolis, plâns care poate fi slab sau strident, apnee, convulsii și comă. Nounăscuții afectați mor prin convulsii sau insuficiență respiratorie.

2. **Icterul nuclear** se referă la sechelele cronice și permanente ale toxicității bilirubinei care se dezvoltă în primul an de viață. Cei mai mulți nounăscuți care dezvoltă icter nuclear au avut semne de ABE în perioada neonatală deși unii au un istoric cu niveluri ridicate de TSB, cu puține sau fără semne de ABE. Semnele de icter nuclear sunt:
   a. Paralizie cerebrală coreo-atetozică cu tulburări neuromotorii
   b. Pierderea neurosenzorială a auzului (neuropatie auditivă), caracterizată prin tulburări auditive evocate la nivelul trunchiului cerebral, cu ajutorul unei modificări la testarea emisiilor oto-acustice
   c. Limitarea privirii în sus
   d. Displazie de smalț dentar

IX. COLESTAZA SAU HIPERBILIRUBINEMIA CONJUGATĂ

se datorează afectării eliminării bilei. Acest lucru poate fi cauzat de defectele producției biliare intrahepatice, de defectele transportului transmembranar al bilei sau de obstrucția mecanică a canalului de evacuare. Hiperbilirubinemia conjugată este definită ca nivelul bilirubinei directe sau conjugate >1 ml/dl sau >15% din nivelul TB. Poate fi asociată cu hepatomegalie, splenomegalie, scaune acromice și urină hipercromă. Un copil cu icter, în vârstă de 2 săptămâni, trebuie evaluat pentru colestază prin măsurarea nivelului de bilirubină totală și bilirubină directă. Diagnosticarea rapidă este importantă, astfel încât terapia pentru tulburările tratabile să poată fi inițiată cu promptitudine.

A. **Multe tulburări determină colestază neonatală**; o listă completă este dincolo de scopul acestui capitol.

1. **Tulburări obstructive de duct biliar.** Atrezia biliară este o cauză frecventă și trebuie identificată cu promptitudine, astfel încât intervenția (hepato-porto-enterostomia) să poată fi efectuată înainte de vârsta de 2 luni. Această condiție poate să fie asociată cu situs inversus, polisplenie sau asplenie și alte anomalii cardiace. O altă cauză este sindromul Alagille, care se caracterizează printr-un aspect neobișnuit al feței, anomalie oculară (embriotoxon posterior), anomalii cardiace (stenoza pulmonară) și anomalii vertebrale (vertebrele în fluture). Chisturile din canalul coledoc sunt mai puțin frecvente dar pot fi o cauză de colestază tratabilă chirurgical.

2. **Cauzele infecțioase** includ sepsis și infecții ale tractului urinar, precum și infecții cauzate de numeroase virusuri, bacterii și altele.

3. **Tulburările metabolice** includ deficitul de α1-antitripsină, fibroza chistică, galactozemia, tirozinemia, boli metabolice (Gaucher, Niemann-Pick), sindromul Zellweger, tulburări mitocondriale și tulburări congenitale de glicozilare.

4. **Tulburări imune** care includ boala hepatică aloimună gestațională (anterior hemocromatoză neonatală) și lupus eritematos neonatal.

5. **Tulburările endocrine** includ hipotiroidismul și panhipopituitarismul.

6. **Tulburări toxice.** O cauză frecventă de colestază în terapia intensivă neonatală (NICU) apare la sugarii care nu pot fi hrăniți enteral și au cure prelungite de nutriție parenterală totală (PN, parenteral nutrition), inclusiv lipide. De obicei această afecțiune se rezolvă prin introducerea hranei enterale.

7. **Hemoliza izoimună.** Hiperbilirubinemia conjugată apare într-o proporție mică la copiii cu hemoliză excesivă, cum ar fi incompatibilitatea în sistemul AB0/ Rh și poate persista timp de 2 săptămâni.

B. **Diagnostic**

1. Istoricul și constatările de la examenul fizic pot susține un anumit diagnostic. Scaunele acrome sugerează obstrucție.

2. Testele de laborator pentru evaluarea funcției hepatice ar trebui să includă și: bilirubina directă sau conjugată, alanin aminotransferaza serică (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gama-glutamil transpeptidaza (GGT), fosfatază alcalină și testele de coagulare. Studiile de laborator specifice ar trebui efectuate pe baza rezultatelor din istoric și pe baza examinării fizice. Acestea includ testele pentru infecții și tulburări metabolice, genetice sau endocrine.

3. Ecografia abdominală poate sugera atrezie biliară prin absența vizualizării veziculei biliare sau prezența semnului cordonului triunghiular. De asemenea, pot fi vizualizate chisturi pe canalul coledoc, calculi sau malformații vasculare.

4. Scintigrafia hepatobiliară cu analogi ai acidului iminodiacetic marcați cu technețiu poate diferența atrezia biliară de alte cauze ale colestazei cum ar fi hepatita neonatală. Concentrația de bilirubină măsurată într-un aspirat duodenal și comparată cu concentrația serică este o alternativă la scintigrafie pentru evaluarea excreției biliare.

5. Într-un studiu al Societății Americane de Pediatrie Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție este recomandată biopsia hepatică percutanată pentru a evalua evoluția icterului colestatic.

6. Dacă studiile susțin un diagnostic de atrezie biliară se efectuează colangiografia intraoperatorie. Dacă se demonstrează obstrucția biliară, se efectuează hepato-porto-enterostomie (procedura Kasai).

C. **Managementul colestazei asociate PN.** Cele mai multe colestaze din NICU se datorează incapacității de a tolera hrănirea enterală și expunerii prelungite la PN.

1. Se va institui alimentația enterală chiar și la volume minime de 10 ml/kg/zi cât mai repede posibil. În momentul în care se poate stabili hrănirea enterală, sugarilor cu colestază persistentă și LFT anormale le sunt administrate suplimente de vitamine liposolubile (A, D, E, K). Dacă persistă sindromul de colestază atunci când se crește cantitativ aportul enteral, se poate lua în considerare utilizarea ursodiolului.
2. La nou-născuții care nu pot fi alimentați enteral și care continuă să primească NP, LFT-urile sunt verificate săptămânal. Cuprul și manganul, oligoelemente care sunt excretate în bilă, vor fi reduse sau eliminate. Interzicem administrarea intralipidului și îl înlocuim cu ulei de pește parenteral (pește Omegaven 10% emulsie de ulei, 1 g/kg/zi – Fresenius Kabi, Homburg, Germania), fapt demonstrat într-un protocol experimental la sugarii cu boală hepatică asociată NP (http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm368740.htm).

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.

Bhutani VK; and the American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128(4):e1046–1052.

Götze T, Blessing H, Grillhösl C, et al. Neonatal cholestasis—differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr* 2015;3:43.

Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193–1198.

27 Enterocolita ulcero-necrotică

Jörn-Hendrik Weitkamp, Muralidhar H. Premkumar și Camilia R. Martin

PUNCTE CHEIE

- Enterocolita ulcero-necrotică (NEC, necrotizing enterocolitis) rămâne cea mai frecventă și mai devastatoare urgență chirurgicală din cadrul unității de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit).
- Etiologia este multifactorială și diferă la nou-născuții prematuri față de cei la termen. Funcția intenstinală imatură, formula de hrănire, disbioza intestinală și răspunsul inflamator exagerat al gazdei reprezintă factorii cheie ai unei NEC tipice a prematurului.
- Diagnosticul este stabilit prin coroborarea semnelor clinice cu cele radiologice și poate fi confirmat cu ajutorul examenului histopatologic.
- Tratamentul include decompresia gastrică, repaus digestiv și antibioticoterapie cu spectru larg. Poate fi indicat transferul către secția de chirurgie.
- Majoritatea recomandărilor pentru prevenția NEC sunt legate de administrarea antenatală a steroizilor, aplicarea ghidurilor standardizate de hrănire enterală, utilizarea exclusivă a laptelui matern, evitarea inhibitorilor secreției acide și minimalizarea expunerii la antibioticoterapia empirică.
- Utilizarea standardizată a probioticelor rămâne controversată din cauza lipsei unor produse farmaceutice de calitate aprobate de către U.S. Food and Drug Administration (FDA) și a lipsei unui beneficiu clar în cadrul unor studii clinice recente.

I. GENERALITĂȚI. **Enterocolita ulcero-necrotică (NEC)** reprezintă cea mai frecventă și mai gravă urgență gastrointestinală (GI, gastrointestinal) a nou-născutului. Patogeneza este complexă, multifactorială, iar etiologia rămâne neclară. În ciuda progreselor realizate în ultimele decenii, în neonatologie, mortalitatea și morbiditatea secundare NEC rămân ridicate. Practica clinică actuală este direcționată în principal către diagnosticarea promptă, precoce și instituirea unui management de terapie intensivă corespunzător.

A. **Definiție.** NEC reprezintă o leziune inflamatorie acută a porțiunii distale a intestinului subțire și frecvent și a porțiunii proximale a intestinului gros. Patologia chirurgicală evidențiază necroză de coagulare segmentară a mucoasei cu prezența hemoragiilor focale, drept dovadă a ischemiei. Alte caracteristici includ prezența intramurală a bulelor de aer (pneumatoză) și degradarea mucoasei, submucoasei și musculare mucoasei, ceea ce este în contrast cu integritatea mucoasei conservată în cazul perforației intestinale spontane. Factorii de risc universal acceptați includ prematuritatea, disbioza intestinală și formula de hrănire.

B. Epidemiologie. În ciuda deceniilor de cercetare, NEC rămâne cea mai frecventă patologie chirurgicală, gravă, în rândul nou-născuților din Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală (NICU), reprezentând o cauză semnificativă a morbidității și mortalității neonatale.

1. **Incidența** NEC variază de la un centru la altul și de la an la an în cadrul aceluiași centru. Există apariții endemice și epidemice. Un număr estimat de 0,3-2,4 cazuri se întâlnește la fiecare 1.000 de nașteri. În majoritatea centrelor, NEC este întâlnită la 1-5% din totalul prezentărilor la NICU și la 5-10% dintre nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (VLBW, very low birth weight). Mortalitatea variază între 20% și 40% dar poate atinge 100% în cazul NEC totale. În ansamblu, NEC este responsabilă pentru 12% dintre decesele la prematurii extremi, cu vârstă gestațională <27 săptămâni.
2. Cel puțin 30% din cazurile de NEC duc la rezecția chirurgicală a țesutului afectat. Cu toate acestea, momentul și tipul intervenției chirurgicale rămân controversate. Cazurile severe de NEC care necesită intervenție chirurgicală cresc durata medie a spitalizării la 43 de zile și sunt asociate cu o creștere a morbidității (ex. sindromul de intestin scurt) și mortalității.
3. **Prematuritatea** este cel mai mare factor de risc. Scăderea vârstei gestaționale este asociată cu un risc crescut de NEC. Vârsta postnatală de la debutul NEC este invers proporțională cu greutatea la naștere și vârsta gestațională, cu o medie a vârstei de debut de 12 zile. Media vârstei nou-născuților cu NEC, calculată după data ultimei menstruații, este între 30 și 32 săptămâni.
4. Aproximativ 10% dintre nou-născuții cu NEC sunt **la termen**. Factorii de risc pentru acest grup includ boala cardiacă congenitală cu o presupusă perfuzie intestinală scăzută (ex. sindromul inimii stângi hipoplazice, coarctația de aortă), policitemie, expunerea intrauterină la cocaină și anomalii intestinale precum gastroschizis. Regiunea cea mai frecvent afectată pare a fi colonul.
5. Patogeneza NEC este **multifactorială**. Factorii de risc adiționali pentru această patologie includ corioamniotită histologică și clinică, restricție de creștere intrauterină (IUGR, intrauterine growth restriction), fumatul matern, policitemia, și alte – mai puțin susținute – condiții materne sau neonatale. Administrarea antenatală a steroizilor îmbunătățește maturarea tractului GI și s-a demonstrat reducerea incidenței NEC.
6. Recent, utilizarea empirică și prelungită a antibioticelor a fost asociată cu o creștere a apariției NEC. Acest lucru se corelează cu alte studii ce au evidențiat o diversitate microbiană redusă și dezvoltarea bacteriilor potențial patogene (disbioză) anterior manifestării clinice a NEC.
7. Deși bacteriile sunt clar implicate în patogeneza acestei boli, nu au fost izolați agenți infecțioși unici, cu excepția situațiilor epidemice relativ rare. NEC trebuie diferențiată de colita infecțioasă (virală) sau alergică (intoleranță la lapte).
8. NEC asociată transfuziilor (TANEC, transfusion-associated NEC) a fost descrisă în numeroase rapoarte. Deși transfuziile de sânge erau considerate factori de risc independenți în mai multe studii retrospective, o relație cauzală nu a fost încă confirmată prin studii prospective de mari dimensiuni.
9. A fost descrisă o formă benignă, mai rară a NEC: *pneumatosis coli*. Nou-născuții fără factorii de risc tipici pentru NEC prezintă sânge abundent în scaun, semne sistemice și abdominale minime sau absente, și pneumatoză colonică izolată fără afectarea intestinului subțire.
10. Aproape toți nou-născuții cu NEC au primit alimentație enterală anterior debutului bolii. Formulele de hrănire cresc riscul de NEC (valoarea riscului relativ este 2,8). Cu toate acestea, până la 6% dintre nou-născuții cu greutate la naștere <1.250 g pot dezvolta boala chiar dacă au fost alimentați exclusiv la sân.

C. Patogeneza

1. Patogeneza NEC rămâne o enigmă. NEC este o patologie multifactorială ce rezultă din interacțiuni complexe între imaturitate, injuria asupra mucoasei și dezechilibrul bacterian. Deoarece acești factori afectează majoritatea prematurilor, nou-născuții care dezvoltă NEC trebuie să prezinte, de asemenea, un răspuns inflamator deosebit de nociv asupra antigenelor intestinale.
2. Polimorfismele genetice au fost descrise la pacienții cu risc ridicat de NEC severă, precum cele ale genelor care codifică receptorul toll-like (TLR, toll-like receptor) 4 sau calea de semnalizare a interleukinei 18 (IL-18). Polimorfismul genei secretoare fucosil-transferaza (FUT) 2 care codifică statusul secretor scăzut a fost asociat cu o formă de boală mai precoce și mai severă.
3. Imaturitatea intestinală joacă un rol important în patogeneza NEC: permeabilitatea crescută a epiteliului intestinal, scăderea motilității, stratul de mucus mai subțire, niveluri mici sau absente ale IgA secretorii și lipsa adaptării reglării sistemului imun al mucoasei intestinale.
4. Experimente asupra animalelor fără germeni și șoarecilor TLR4 knockout, sugerează ferm faptul că antigenele bacteriene sunt cruciale pentru inițierea inflamației intestinale și dezvoltarea NEC. Studiile anterioare au fost îngreunate de incapacitatea tehnicilor convenționale ale culturilor microbiene de a caracteriza temeinic microbiota GI umană deoarece 80% dintre bacteriile care colonizează corpul uman nu sunt detectate de către mediile de cultură. Prin secvențierea genei subunității mici 16S a ARNului ribozomal (16S rRNA) sau a întregului genom bacterian s-a constatat reducerea diversității comunității microbiene cu trecerea către o abundență crescută a subgrupurilor potențial patogene. Deși nu este reprezentativă pentru marea majoritate a cazurilor de NEC sporadice, literatura cuprinde numeroase rapoarte de „focare" de NEC cu detectare a diverse bacterii și virusuri specifice.
5. Un răspuns inflamator intestinal în exces și neadecvat pare a fi evenimentul cheie care duce la NEC. Deși triggerii antigenici specifici pot varia, eșecul de a inhiba receptorul imun înnăscut TLR4 de pe celulele epiteliale intestinale și nivelurile scăzute ale celulelor T reglatoare $FOXP3^+$ la nivelul mucoasei sunt exemple care pot explica de ce intestinul prematur, slab adaptat este predispus la injurie inflamatorie. Factorii prenatali (ex. corticosteroizi vs. corioamniotită) pot influența „statusul inflamator" la naștere a intestinului prematurului.
6. Dovezi ce susțin rolul esențial al mediatorilor inflamației. **Factorul de activare plachetară (PAF, platelet activating factor)**, endotoxina **bacteriană**, lipopolizaharidele (LPS, lipopolysaccharide), factorul de necroză tumorală (TNF, tumor necrosis factor), interleukinele proinflamatorii și oxidul nitric sunt unii dintre mediatorii inflamației care au fost studiați în cadrul

fiziopatologiei NEC. Atât studiile asupra animalelor cât și asupra grupurilor de nou-născuți demonstrează asocierea nivelurilor crescute ale PAF la nou-născuții cu NEC comparativ cu cei fără PAF. La modelele animale, administrarea exogenă de PAF mimează injurie NEC-like, iar antagoniștii PAF o limitează. Alți mediatori ai inflamației precum ciclooxigenaza (COX-2), specii de oxigen reactiv, factorul de necroză tumorală α (TNF-α) și IL-18 au fost implicați în patogeneza NEC mai ales la modelele animale. Aceste date indică, de asemenea, etiologia multifactorială a bolii și subliniază faptul că pentru prevenția NEC sunt necesare nu una, ci mai multe strategii.

7. Mai multe studii retrospective au demonstrat asocierea temporară a transfuziilor de masă eritrocitară (PRBC, packed red blood cells) cu debutul NEC, dar această legătură rămâne a fi confirmată prin studii prospective tip caz-control. Mecanismele propuse includ activarea celulelor T, hemoliza mediată imun, și vasoconstricția splanchnică asociată cu transfuzia. Cu toate acestea, rămâne neclară măsura în care transfuziile sanguine joacă un rol de cauzalitate pentru NEC, sau dacă sunt doar indicatori ai bolii iminente sau în curs de desfășurare.
8. Un număr mare de alți factori, precum scor Apgar mic, orarul și volumul meselor, cateterismul ombilical, leziunile hipoxic-ischemice, persistența canalului arterial (PDA, patent ductus arteriosus), tratamentul cu indometacin sau vasopresori nu au fost uniform confirmați drept cauzatori independenți ai NEC.

II. DIAGNOSTICUL. Diagnosticarea precoce a NEC poate fi un factor important în determinarea prognosticului. Acesta se realizează cu ajutorul unui indice ridicat de suspiciune și observarea clinică cu atenție a semnelor nespecifice la nou-născuții cu risc.

A. Manifestări clinice. Există un spectru larg de manifestări ale bolii. Caracteristicile clinice ale NEC pot fi divizate în semne sistemice și abdominale. Majoritatea nou-născuților prezintă o combinație a celor două, deși de obicei predomină semnele abdominale.

1. **Semne sistemice.** Detresă respiratorie, apnee și/sau bradicardie, letargie, instabilitate termică, iritabilitate, dificultăți de hrănire, hipotensiune (șoc), perfuzie periferică scăzută, acidoză, oligurie, diateză hemoragică.
2. **Semne abdominale (enterale).** Distensie sau sensibilitate abdominală, aspirat gastric (reziduu alimentar), vărsături (bilioase, cu sânge, sau ambele), ileus (diminuarea sau absența sunetelor intestinale), hematochezia (prezența de sânge abundent în scaun), eritem sau indurare a peretelui abdominal, masă abdominală localizată/persistentă sau ascită.
3. **Cursul bolii** variază în rândul nou-născuților. Cel mai frecvent, poate să apară (i) fulminant, cu o progresie rapidă a semnelor în concordanță cu necroza intestinală și sepsisul sau (ii) lent, ca o apariție paroxistică a distensiei abdominale, ileusului și probabil a infecției. Evoluția ulterioară va varia în funcție de rapiditatea intervențiilor terapeutice și necesită monitorizare riguroasă și evaluare anticipată (vezi secțiunea III).

B. Analize de laborator. Diagnosticul este suspectat pe baza manifestărilor clinice, dar trebuie confirmat prin radiografii, chirurgie și necropsie. Testele

de laborator nu sunt specifice pentru NEC; cu toate acestea, unele teste au valoare în confirmarea suspiciunii diagnostice.

1. **Investigații imagistice. Radiografia** abdominală va evidenția de cele mai multe ori un patern gazos anormal compatibil cu ileusul. Atât incidența antero-posterioară (AP) cât și cea transversală sau în decubit lateral stâng ar trebui incluse. Aceste imagini pot evidenția edem al peretelui intestinal, o ansă cu poziție fixă în imagini seriate, apariția unei mase, pneumatoză intestinală (semnul distinctiv radiologic utilizat pentru confirmarea diagnosticului), absența gazului la nivel abdominal indicând ascită, prezența aerului în vena portă sau hepatică (prezența gazului liber portal sau hepatic), pneumobilia, sau pneumoperitoneul cu apariția de gaz sub diafragm. De remarcat faptul că nou-născuții cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW, extremely low birth weight) prezintă frecvent distensie abdominală și ileus deoarece gazul de la nivel intramural sau pneumoperitoneul devin manifestări frecvente după vârsta postmenstruală de 30 de săptămâni. Perforația intestinală spontană (SIP, spontaneous intestinal perforation) se poate manifesta cu pneumoperitoneu, în absența celorlalte semne clinice.

   Ecografia abdominală poate fi o metodă mai sensibilă pentru detectarea aerului intramural și a gazului liber portal, atunci când este realizată de un medic cu experiență. Examenul Doppler poate confirma necroza intestinală prin absența fluxului sangvin. Aceste tehnici sunt în mod particular utile în confirmarea radiografică a apariției pneumatozei intestinale la nou-născuții cu stare aparent bună, cu intoleranță alimentară.
2. **Analize de sânge și ser.** Trombocitopenia, acidoza metabolică persistentă, și hiponatremia refractară severă constituie cea mai comună triadă de semne și contribuie la confirmarea diagnosticului. De asemenea poate fi utilă în diagnosticare și evaluarea răspunsului la tratament a NEC severe, măsurarea seriată a proteinei C-reactive (CRP, C-reactive protein). Hemoculturile sunt pozitive în ~40% din cazuri.
3. **Analiza** prezenței sângelui în **scaun** a fost utilizată pentru a depista nou-născuții cu NEC pe baza modificărilor integrității intestinale. Deși prezența de sânge abundent în scaun poate indica NEC, analiza scaunului pentru hemoragii oculte nu are nicio valoare diagnostică pentru NEC. Aproximativ 60% dintre nou-născuți vor avea scaune cu rezultat pozitiv la testul hemocult la un moment dat pe parcursul spitalizării fără nicio dovadă a NEC.

C. Criteriile Bell de stadializare cu modificările Walsh și Kleigman permit uniformizarea diagnosticului între centre. Stadializarea Bell nu este un continuum; bebelușii pot avea NEC în stadiu avansat fără a prezenta semnele și simptomele anterioare.

1. **Stadiul I** (suspiciune de boală) include semne și simptome clinice, inclusiv semne abdominale și radiografii nondiagnostice.
2. **Stadiul II** (boală definită) include semne clinice și de laborator și pneumatoză intestinală și/sau prezența de gaz liber portal evidențiat radiografic.
   a. Afectare ușoară
   b. Afectare moderată cu toxicitate sistemică
3. **Stadiul III** (boală avansată) include semne clinice și modificări ale testelor de laborator mai severe, pneumatoză intestinală, și/sau prezența de gaz liber portal pe radiografii.

a. Afectare critică (ex. coagulare intravasculară diseminată [DIC, disseminated intravascular coagulation], şoc) şi perforaţie intestinală iminentă
b. Afectare critică similară celei din secţiunea II.C.3.a, dar cu pneumoperitoneu

D. Diagnostic diferenţial

1. **Pneumonia şi sepsisul** sunt uzual şi frecvent asociate cu ileusul intestinal. Distensia abdominală, modificările de culoare şi sensibilitatea caracteristice NEC ar trebui să lipsească, însă, la nou-născuţii cu ileus care nu este determinat de NEC.
2. **Marile urgenţe abdominale chirurgicale** includ malrotaţia cu obstrucţia (completă sau intermitentă), malrotaţia cu volvulus intestinal, invaginaţia, ulcerul, perforaţia gastrică şi tromboza vaselor mezenterice. Tabloul clinic al acestor afecţiuni se poate suprapune cu cel al NEC. Ocazional, diagnosticul este stabilit abia în momentul laparotomiei exploratorii.
3. **SIP** este o entitate clinică distinctă ce are loc la aproximativ 2% dintre nou-născuţii ELBW. Frecvent se manifestă prin absenţa gazului la nivel abdominal sau ca un pneumoperitoneu asimptomatic, deşi alte anomalii clinice şi ale testelor de laborator pot fi prezente. SIP are tendinţa de a se manifesta la o vârstă postnatală mai mică decât NEC, are o morbiditate şi mortalitate semnificativ mai mică şi nu este asociată cu alimentaţia. Riscul de SIP creşte odată cu expunerea postnatală timpurie la glucocorticoizi şi tratamentul cu indometacin pentru PDA. Tratamentul concomitent cu indometacin şi glucocorticoizi creşte riscul de SIP.
4. **Enterocolita infecţioasă** este rară în această categorie de populaţie, dar trebuie luată în considerare atunci când diareea este manifestă. Etiologia poate fi virală (ex. colita cu citomegalovirus [CMV]) sau bacteriană (ex. *Campylobacter* sp.) În mod tipic la aceşti nou-născuţi sunt rar întâlnite alte semne enterale sau sistemice ale NEC.
5. Forme severe de **boli metabolice înnăscute** (ex. galactozemia cu sepsis cu *Escherichia coli*) pot duce la acidoză marcată, şoc şi vărsături, şi se pot suprapune iniţial cu unele semne de NEC.
6. **Colita alergică** severă se poate manifesta prin distensie abdominală şi scaune cu sânge. În mod obişnuit, aceşti nou-născuţi au stare generală aparent bună, radiografii abdominale şi teste de laborator normale.
7. **Intoleranţa alimentară** este o problemă comună, dar slab definită a nou-născuţilor prematuri. În ciuda funcţionării adecvate GI *in utero*, unii prematuri vor avea perioade cu prezenţa reziduurilor gastrice şi distensiei abdominale asociate cu progresia alimentelor. Diferenţierea acestei probleme de NEC poate fi dificilă. Evaluarea cu precauţie prin oprirea alimentaţiei enterale şi administrarea nutriţiei parenterale (PN, parenteral nutrition) şi a antibioticelor pentru 48-72 ore este indicată până când această afecţiune benignă este diferenţiată de NEC. Monitorizarea seriată a CRP, trombocitelor, şi radiografiile reno-vezicale pot contribui, uneori, la diferenţierea intoleranţei alimentare de NEC.

E. Consideraţii diagnostice adiţionale

1. Deoarece primele semne abdominale pot fi nespecifice, în prezent, un **index de înaltă suspiciune** este cea mai fiabilă abordare a diagnosticului timpuriu.

Scopul a fost prevenirea iniţierii unei cascade de fenomene care să determine lezarea ţesutului, necroza şi sechelele inflamatorii caracteristice NEC. Mai mulţi biomarkeri precum citokinele inflamatorii, proteina de legare a acizilor graşi, fracţia intestinală sau hepatică (I-FABP sau L-FABP, intestinal or liver fatty acid binding protein), caracteristici ale frecvenţei cardiace, teste ale proteinelor, modificările microbiomului şi algoritmi de învăţare ai aparaturii au fost studiaţi cu acest obiectiv final în minte, dar nici unul nu a fost recunoscut din punct de vedere clinic până în prezent. Deşi în mod tradiţional anomaliile persistente sau agravate ale leucogramei (WBC, white blood cells), numărului trombocitelor, proteinei C reactive şi/sau nivelurilor de lactat au fost utilizate pentru a sugera o indicaţie relativă pentru intervenţia chirurgicală, biomarkeri şi algoritmi mai noi pot contribui la stratificarea riscului, pentru a identifica mai precoce şi cu precizie nou-născuţii cu probabilitatea cea mai mare de afecţiune chirurgicală.

2. **Semnele radiografice** pot fi de cele mai multe ori subtile şi derutante. De exemplu, perforaţia intestinală la nou-născuţii ELBW se poate prezenta ca ileus sau absenţa gazului la nivel abdominal, şi invers, pneumoperitoneul nu indică în mod obligatoriu perforaţia abdominală din cadrul NEC. Verificarea seriată a radiografiilor împreună cu un radiolog pediatru este indicată pentru a contribui la interpretare şi a realiza un plan pentru următoarele investigaţii corespunzătoare, ce pot cuprinde ecografia abdominală cu Doppler.

III. MANAGEMENTUL

A. Managementul medical de urgenţă (Tabelul 27.1). În momentul în care se suspectează NEC tratamentul trebuie să înceapă prompt. Terapia se bazează pe un plan de îngrijire intensivă şi pe anticiparea potenţialelor probleme.

1. **Funcţia respiratorie.** Trebuie realizată o evaluare rapidă a statusului ventilator (examen fizic, gazele sanguine arteriale), iar suplimentarea cu oxigen şi suportul ventilator mecanic trebuie asigurate în funcţie de necesităţi.
2. **Funcţia cardiovasculară.** Trebuie realizată o evaluare a statusului sistemului circulator (examen fizic, tensiunea arterială) iar suportul va fi asigurat în funcţie de nevoi. Dacă volumul circulator este compromis se poate administra ser fiziologic, plasmă proaspătă congelată sau concentrat eritrocitar (doza de 10 mL/kg). Suport farmacologic poate fi necesar pentru a asigura o tensiune arterială şi perfuzie tisulară adecvată. Colapsul circulator iminent se va prezenta frecvent ca oxigenare şi perfuzie deficitară, deşi presiunea arterială poate fi păstrată. Monitorizarea presiunii arteriale poate fi frecvent necesară. Monitorizarea ulterioară a presiunii venoase centrale (CVP, central venous pressure) poate deveni utilă dacă este necesar suportul farmacologic adiţional al circulaţiei sau al funcţiei deficitare a miocardului (vezi Capitolul 40).
3. **Funcţia metabolică.** În general acidoza metabolică va răspunde la expansiunea volemică. Utilizarea bicarbonatului de sodiu este controversată şi ar trebui rezervată cazurilor severe de acidoză metabolică cu probleme legate de disfuncţia cardiacă (doza de 1-2 mEq/kg). Trebuie monitorizate pH-ul şi lactatul sanguin; în plus, nivelul electroliţilor serici, nivelul glucozei în sânge, funcţia cardiacă şi hepatică trebuie măsurate.
4. **Nutriţia.** Alimentaţia enterală este întreruptă, iar intestinul este decomprimat prin aspiraţia prin sondă nazo-gastrică sau oro-gastrică. Durata

Tabelul 27.1. Managementul enterocolitei ulcero-necrotice

Criteriile Bell de stadializare	Diagnostic	Management (este presupusă atenţia obişnuită la resuscitarea respiratorie, cardiovasculară şi hematologică)
Stadiul I (suspiciune)	Semne clinice Radiografie nondiagnostică	Repaus enteral cu fluide iv Decompresie gastrică Hemogramă, CRP, electroliţi Hemocultură Ampicilină şi Gentamicină × 48 ore Radiografie RV la fiecare 8-12 ore × 48 ore Ecografie Doppler abdominală
Stadiul II (definită)	Semne clinice Pneumatoză intestinală şi/ sau prezenţa gazului liber portal pe radiografie	Repaus digestiv cu nutriţie parenterală Decompresie gastrică Hemogramă, CRP, electroliţi Radiografie RV (AP şi laterală) la fiecare 6-8 ore × 24-48 ore, apoi la nevoie Ecografie Doppler abdominală Hemogramă, CRP, electroliţi Hemocultură Ampicilină, Gentamicină şi Metronidazol × 10-14 zile Consult chirurgical
Stadiul III (avansată)	Semne clinice	Repaus digestiv cu nutriţie Parenterală
	Afectare critică	Drenaj nasogastric
	Pneumatoză intestinală sau pneumoperitoneu pe radiografie	Decompresie gastrică Hemogramă, CRP, electroliţi Radiografie RV (AP şi laterală) la fiecare 6-8 ore × 24-48 ore, apoi la nevoie Ecografie Doppler abdominală Ampicilină, gentamicină şi metronidazol Consult chirurgical

IV, intravenos; RV, reno-vezicală; AP, antero-posterior;

temporizării nutriţiei enterale variază între 5 şi 14 zile pentru NEC medicală şi între 10 şi 14 zile pentru afecţiunea chirurgicală. Ghiduri bazate pe studii controlate, randomizate nu sunt disponibile, dar un studiu a demonstrat siguranţa reintroducerii alimentaţiei odată cu normalizarea valorilor CRP. Nutriţia parenterală se administrează prin acces periferic sau central cât mai curând posibil, cu scopul de a asigura 90-110 cal/kg/zi odată ce soluţiile de aminoacizi şi intralipidul sunt tolerate. Un cateter venos central este aproape

întotdeauna util pentru a asigura caloriile necesare ale nou-născuţilor VLBW. Temporizăm plasarea unui cateter central în acest scop până în momentul în care hemoculturile sunt negative, timp în care poate avea loc adaptarea la nutriţia parenterală periferică (vezi Capitolul 21).

5. **Infecţiile.** Hemoculturile şi uneori uroculturile sunt obţinute şi trimise la laborator pentru dezvoltarea culturii şi efectuarea de antibiogramă. Culturile tradiţionale şi secvenţierea genei 16S rRNA din sângele şi lichidul peritoneal al pacienţilor cu NEC au relevat o varietate de bacterii aerobe şi anaerobe gram-pozitive şi gram-negative, inclusiv *Klebsiella pneumoniae, E. coli, Pseudomonas* sp., *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp. şi *Staphylococcus* sp. Prin urmare, este indicată terapia antibiotică combinată formată din ampicilină, gentamicină şi metronidazol. Alternativ, tratamentul poate include clindamicină, piperacilină-tazobactam sau meropenem, uneori în combinaţie cu vancomicină. *Candida* spp. colonizează precoce intestinul prematur şi poate fi identificată la nou-născuţii prematuri cu NEC, în special în cazul perforaţiei intestinale şi cu profilaxie antifungică deficitară. Siguranţa şi eficacitatea unui regim antibiotic particular nu a fost stabilită la nou-născuţii cu NEC şi prin urmare, nici unul dintre aceste medicamente sau combinaţii de medicamente nu sunt etichetate de către U.S. Food and Drug Administration (FDA) pentru această populaţie.

   Odată cu modificarea sensibilităţii bacteriilor la antibiotice, personalul medical trebuie să ia în considerare flora locală predominantă din NICU, microorganismele asociate cu NEC şi modelul de rezistenţă şi să ajusteze corespunzător spectrul antibioticelor. Antibioticoterapia este ajustată pe baza rezultatelor culturilor, dar doar 10-40% dintre hemoculturi vor fi pozitive, fiind necesară continuarea antibioticelor cu spectru larg în majoritatea cazurilor. La nou-născuţii ce necesită intervenţie chirurgicală, culturile din lichidul peritoneal pot de asemenea să contribuie la alegerea tratamentului antibiotic corespunzător. În general, tratamentul este menţinut pentru 10-14 zile în cazul NEC definită (≥clasa Bell II). Nu există dovezi care să susţină utilizarea antibioticelor pe cale enterală.

6. **Aspecte hematologice.** Analiza unei hemograme complete este de mare ajutor în a detecta anemia semnificativă clinic şi/sau trombocitopenia. Hematiile sunt de cele mai multe ori transfuzate pentru a menţine hematocritul mai mare de 35%. Timpul de protrombină, timpul parţial de tromboplastină, fibrinogenul şi numărul trombocitelor ar trebui evaluate pentru dovezi ale DIC. Plasma proaspătă congelată este des utilizată în tratamentul tulburărilor de coagulare.

7. **Funcţia renală.** Oliguria acompaniază frecvent hipotensiunea şi hipoperfuzia ce apar timpuriu în NEC; este indicată măsurarea debitului urinar. În plus, trebuie monitorizate ureea nitrogen serică (BUN, blood urea nitrogen), creatinina şi nivelul electroliţilor serici. Iminenţa insuficienţei renale secundare necrozei tubulare acute, necrozei de coagulare sau accidentului vascular trebuie anticipată, iar terapia lichidiană va fi ajustată corespunzător (vezi Capitolul 28).

8. **Funcţia neurologică.** Evaluarea statusului nou-născutului poate fi dificilă luând în considerare gradul bolii, dar necesită atenţie asupra problemelor asociate meningitei şi hemoragiei intraventriculare (IVH, intraventricular hemorrhage). Convulsiile sunt rare, dar pot fi întâlnite secundar fie meningitei, hemoragiei intraventriculare sau perturbărilor metabolice asociate cu NEC. Aceste complicaţii trebuie să fie anticipate, recunoscute şi tratate prompt.

9. **Funcția gastrointestinală.** Examenul fizic și radiografiile seriate (la fiecare 6-8 ore în primele 2-3 zile) sunt utilizate pentru a evalua afectarea gastro-intestinală în curs. Cu excepția cazurilor în care are loc perforația sau necroza în profunzime care precipită o peritonită severă, managementul rămâne medical. Cu toate acestea, evaluarea pentru intervenția chirurgicală este controversată și complexă (vezi secțiunea III.B.).
10. **Suportul familiei.** Orice familie a unui nou-născut aflat în NICU poate fi copleșită din cauza momentului crucial. Nou-născuții cu NEC reprezintă o provocare deosebită deoarece boala determină frecvent o deteriorare bruscă „fără nici un motiv aparent". Mai mult, posibilitatea iminentă a intervenției chirurgicale, mortalitatea ridicată și prognosticul nesigur fac această situație dificilă pentru părinți. Schimbul cu grijă, anticipativ, al informațiilor încurajează o alianță bazată pe încredere cu familia.

B. Intervenția chirurgicală

1. **Un consult timpuriu prompt** ar trebui realizat de către un chirurg pediatru. Aceasta va permite chirurgului să se familiarizeze cu nou-născutul și va asigura o evaluare adițională din partea unei alte persoane avizate din punct de vedere medical. În cazul în care un chirurg pediatru nu este disponibil, iar progresia bolii către o formă severă este probabilă, nou-născutul trebuie transferat către un centru cu grad ridicat de chirurgie pediatrică.
2. **Perforația GI** reprezintă probabil singura indicație absolută a intervenției chirurgicale. Din nefericire, nu există niciun indicator relevant sau absolut pentru perforația iminentă; prin urmare, frecvent este necesară monitorizarea. Perforația este întâlnită la 20-30% dintre pacienți, de obicei la 12-48 de ore de la debutul NEC, deși poate avea loc și mai târziu. În unele cazuri, absența pneumoperitoneului pe radiografia abdominală poate întârzia diagnosticul, iar paracenteza poate ajuta la stabilirea diagnosticului. În general, un nou-născut cu distensie abdominală în creștere, cu o masă abdominală, cu agravarea tabloului clinic în ciuda managementului medical, sau cu persistența unei anse fixate pe radiografiile seriate, poate avea perforație și necesită intervenție chirurgicală.
3. **Necroza în profunzime a tractului GI** poate necesita intervenție chirurgicală, deși diagnosticul este dificil de stabilit în absența perforației. În majoritatea cazurilor, nou-născutul cu necroză intestinală va avea semne de peritonită cum sunt ascita, prezența unei mase abdominale, eritemul peretelui abdominal, indurație, trombocitopenie persitentă, șoc progresiv datorat pierderilor din spațiul trei, sau acidoză metabolică refractară. Paracenteza poate contribui la identificarea acestor pacienți înainte de instalarea perforației.
4. Tipul specific de **tratament chirurgical** variază în funcție de centru și extensia bolii. Include drenajul peritoneal, laparotomia doar cu stomie de deviere, laparotomie cu rezecție intestinală și anastomoză primară, tehnica „clip and drop", sau realizarea unei stome, cu sau fără proceduri de o a doua revizuire (second look). În prezent, niciun studiu randomizat controlat nu a demonstrat un beneficiu clar al unei proceduri comparativ cu alta. La nou-născuții cu stare foarte instabilă, intervenția chirurgicală în NICU este o opțiune frecvent utilizată în comparație cu transferul către sala de operații, în mod special în NICU cu cameră unică. Mortalitatea în aceste cazuri este ridicată, cel mai probabil datorită statusului critic al pacientului, existent deja înaintea intervenției. Scopul este excizarea completă a intestinului necrozat, cu păstrarea unei lungimi cât mai mari a acestuia. Dacă sunt rezecate zone extinse, lungimea și poziția intestinului restant sunt luate în considerare, deoarece vor influența consecințele pe termen lung. În cazul NEC totală (necroză intestinală de la duoden până la rect), mortalitatea este aproape certă iar rezecția, de obicei, nu este încercată.

5. La nou-născuții ELBW (<1.000 g) și la cei cu stare extrem de instabilă, **drenajul peritoneal** sub anestezie locală poate fi o opțiune de management. În multe cazuri, aceasta temporizează laparotomia până când nou-născutul este mai stabil, iar în unele cazuri, nicio procedură chirurgicală nu este necesară ulterior. Studii prospective nu au găsit nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea prin laparotomie și cea prin drenaj peritoneal la pacienții cu NEC. Cu toate acestea, la aproximativ jumătate dintre pacienții cu drenaj peritoneal se va efectua în cele din urmă laparotomia (între 35% și 74%), cu potențialul de a limita validitatea studiilor cu intenție de a trata. Costurile drenajului peritoneal urmat de laparotomie sunt mari în comparație doar cu laparotomia și luând în considerare lipsa beneficiilor asupra supraviețuirii și urmările negative pe termen lung ale neurodezvoltării raportate în urma drenajului peritoneal, utilitatea acestuia este discutabilă.

C. Managementul pe termen lung. Odată ce nou-născutul a fost stabilizat și tratat cu eficacitate, alimentația poate fi reintrodusă. Acest proces începe în mod tipic după 7-14 zile de tratament prin oprirea decompresiei gastrice. Dacă nou-născuții pot tolera propriile secreții, alimentația este începută foarte lent, în timp ce alimentația parenterală este oprită în mod gradual. Nu există date concludente în ceea ce privește cea mai bună metodă sau tip de hrănire, dar se pare că laptele matern este preferat și este tolerat cel mai bine. Apariția stricturilor poate complica planul de hrănire. Incidența recurențelor NEC este de 4% și pare a fi independentă de tipul de manangement. Afecțiunea recurentă ar trebui tratată ca cea inițială și va răspunde în general în mod similar. Dacă intervenția chirurgicală a fost necesară, iar o ileostomă sau o colostomă a fost realizată, reanastomoza intestinală poate fi întreprinsă în mod elective, după o perioadă adecvată de vindecare. Dacă un nou-născut tolerează alimentația enterală, reanastomozarea poate fi efectuată după o perioadă de creștere acasă. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală mai timpurie poate fi indicată la nou-născuții la care nu se poate crește volumul sau concentrația meselor din cauza malabsorbției și fenomenului de dumping intestinal. Înaintea reanastomozării, o analiză cu substanță de contrast a intestinului distal este frecvent obținută pentru a stabili prezența unei stricturi care poate fi rezecată la momentul închiderii stomei.

IV. PROGNOSTIC.

Puține studii corecte și detaliate despre prognostic sunt valabile. În cazurile necomplicate de NEC, prognosticul pe termen lung poate fi comparabil cu cel al altor nou-născuți cu greutate mică la naștere; însă, cei aflați în stadiul IIB și III de NEC au o incidență mai ridicată a mortalității (de peste 50%); întârzierea creșterii (întârzierea creșterii circumferinței craniene este cea mai îngrijorătoare) și dezvoltarea neurologică deficitară. NEC care necesită intervenție chirurgicală poate avea sechele mai grave, inclusiv mortalitatea secundară infecției, insuficiența respiratorie, afectarea hepatică asociată nutriției parenterale, rahitismul și întârzierea semnificativă a dezvoltării.

A. Sechelele NEC pot fi direct legate de procesul bolii sau de managementul pe termen lung în cadrul NICU frecvent necesar tratamentului. Sechelele gastro-intes-

tinale includ stricturile, fistulele enterice, sindromul de intestin scurt, malabsorbția și diareea cronică, sindromul de dumping legat de pierderea ileonului terminal și a valvei ileocecale, pierderile de lichide și electroliți cu deshidratare rapidă și hepatită sau colestază legate de nutriția parenterală pe termen lung. Stricturile au loc la 25-35% dintre pacienții cu sau fără intervenție chirurgicală și sunt mai frecvente la nivelul intestinului gros. Însă, nu toate stricturile sunt semnificative clinic și pot să nu împiedice progresia către volume alimentare complete. Sindromul de intestin scurt este întâlnit în aproximativ 10-20% din cazuri în urma tratamentului chirurgical. Sechelele metabolice includ eșecul creșterii, boala osoasă metabolică și probleme legate de funcția sistemului nervos central (SNC) la nou-născuții VLBW. NEC este un factor predictiv semnificativ al morbidității dezvoltării neurologice independent de alți factori. Cei care supraviețuiesc NEC au prognostic semnificativ afectat al dezvoltării motorii și cognitive, cu o inteligență în medie cu 11 puncte IQ mai mică în comparație cu copiii din lotul control. Deși urmările pentru multe afecțiuni legate de prematuritate s-au îmbunătățit în ultimele decenii, rata morbidității și mortalității pentru NEC a rămas constantă.

B. **Prevenția NEC este scopul suprem.** Din nefericire, aceasta poate fi realizată cel mai bine doar prin prevenirea nașterii premature. Dacă prematuritatea nu poate fi prevenită, anumite strategii de prevenție pot fi benefice.

1. **Inducerea maturației GI.** Incidența NEC este semnificativ redusă după administrarea prenatală a terapiei steroidiene.
2. **Dieta bazată exclusiv pe lapte matern.** Nou-născuții prematuri care sunt alimentați exclusiv la sân au un risc mai mic de a dezvolta NEC. Mamele ar trebui cu fermitate încurajate să ofere lapte bebelușilor lor oricând este posibil. **Laptele matern donat reduce riscul NEC în comparație cu formulele de lapte.** Nou-născuții alimentați cu formule de lapte au creșteri mai mari ale greutății, lungimii și circumferinței craniene în mai multe studii, dar nu a fost depistată nicio diferență a ratelor de creștere și neurodezvoltare după externare. Studiile viitoare trebuie să compare creșterea, dezvoltarea și consecințele negative la nou-născuții care primesc formule de lapte versus cei care primesc lapte uman donat fortifiat nutrițional, administrat ca supliment la laptele matern sau ca dietă unică.
3. **Optimizarea alimentației enterale** (vezi Capitolul 21). Din cauza lipsei de studii randomizate cu dimensiuni adecvate asupra nou-născuților ELBW, în prezent nu există suficiente dovezi care să sprijine fie alimentația precoce versus cea întârziată, fie o rată optimă a creșterii meselor. Cu toate acestea, din datele disponibile, este clar faptul că adoptarea și aderarea strictă la un anumit regim de hrănire standardizat reduce riscul de NEC; prin urmare, personalul medical din NICU trebuie să cadă de comun acord cu privire la regimul de alimentație și monitorizarea acestuia.
4. **Probioticele pe cale enterală** sunt o abordare promițătoare pentru prevenția NEC. Probioticele administrate nou-născuților prematuri pot contribui la normalizarea microflorei intestinale. O metaanaliză recentă a demonstrat reducerea incidenței NEC cu peste 50% la nou-născuții care primeau probiotice (ex. *Lactobacillus GG, Bifidobacterium breve, Saccharomyces boulardii, Lactobacillus acidophilus*) comparativ cu lotul de control. Totuși, studiile incluse în metaanaliză au fost destul de diferite în ceea ce privește tipul probioticelor și utilizarea lor. Recent, nici în studiul clinic vast efectuat în Marea Britanie privind probioticele la nou-născuții prematuri, nici studiul de cercetare Pro-Prems din Australia (cuprinzând împreună 2.500 de bebeluși), nu a demonstrat nicio reducere a decesului, sepsisului, sau a NEC la nou-născuții cu vârstă gestațională *mai mică de 28 de săptămâni*. În plus, complicații infecțioase fatale au fost raportate în asociere cu utilizarea neregulată a suplimentelor de probiotice vii. Până când vor fi disponibile dovezi suplimentare care să ajute la determinarea celor mai eficiente probiotice, doza optimă și siguranța utilizării pe termen lung și scurt, a acestor preparate în prevenția și tratamentul NEC nu pot fi universal recomandate.
5. Diverse **suplimente** nutriționale (ex. acizi grași polinesaturați [PUFA, polyunsaturated fatty acids], L-arginina); **factori de creștere** precum factorul de creștere și transformare beta (TGF-β) și factorul de creștere epidermal de legare a heparinei (HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor); **mediatori imuni** precum imunoglobulinele, factori trefoil, lactoperoxidaza, superoxid dismutaza, acetilhidroxilaza factorului de activare plachetar (PAF), fosfataza alcalină, inhibitorii TLR4 și altele, au fost cercetate pe modelele animale și chiar în studii clinice, dar nu sunt în stadiul utilizării de rutină în practica medicală. Un agent promițător studiat în prezent este lactoferina bovină sau umană administrată oral. **Lactoferina** este o glicoproteină cu activitate antimicrobiană cu spectru larg, întâlnită în colostru sau lapte. Dovezile actuale sugerează faptul că administrarea orală de lactoferină cu sau fără probiotice micșorează șansa apariției sepsisului cu debut tardiv și a NEC la prematuri, fără evenimente nefavorabile. Cu toate acestea, datele necesită confirmare după finalizarea studiilor în desfășurare pentru optimizarea dozelor și stabilirea tipului de lactoferină. Urmările pe termen lung ale utilizării lactoferinei sunt necunoscute. Alte opțiuni terapeutice, în mare parte experimentale, includ inhibitorii TLR4 și HB-EGF. În prezent, cele mai bune dovezi pentru strategiile de **prevenție a NEC** constau în administrarea prenatală de steroizi, ghiduri standardizate de alimentație enterală, administrarea exclusiv a laptelui matern, evitarea blocanților secreției acide și minimizarea expunerii la antibioticoterapia empirică.

Bibliografie

Coggins S, Wynn J, Weitkamp JH. Infectious causes for necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015;42(1):133–154.

Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al; for NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(1):58–66.

Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364(3):255–264.

Patole S, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(2): F147–F151.

Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol* 2013;40(1):27–51.

28 Caracteristicile rinichiului la nou-născut

Joshua A. Samuels, Haendel Muñoz şi
Rita D. Swinford

PUNCTE CHEIE

- Rata de filtrare glomerulară (GFR, glomerular filtration rate) la naştere este mică la majoritatea nou-născuţilor prematuri şi creşte după naştere, fiind dependentă de gradul de prematuritate.
- La nou-născuţii la termen, GFR creşte rapid, dublându-se până la vârsta de 2 săptămâni şi ajungând la nivelul de la adult până la vârsta de 1 an.
- Managementul nou-născuţilor cu injurie renală acută trebuie să se concentreze pe tratarea etiologiei, evitarea progresiei leziunilor şi abordarea consecinţelor scăderii funcţiei renale.
- Anomaliile congenitale ale rinichiului şi ale tractului urinar pot fi evidenţiate cu ajutorul ecografiei prenatale, pot fi descoperite la naştere sau identificate mai târziu în viaţă.

Afecţiunile rinichilor la nou-născuţi pot fi rezultatul unor anomalii de dezvoltare ereditare specifice sau rezultatul evenimentelor dobândite în perioada prenatală sau în perioada postnatală. Din acest motiv, evaluarea include o revizuire detaliată a istoricului (istoricul familial, istoricul gestaţional şi istoricul evenimentelor neonatale), precum şi un examen clinic atent efectuat dar şi invrstigaţii de laborator/imagistice. Înţelegerea proceselor de dezvoltare şi a diferenţelor fiziologiei renale din perioada neonatală comparativ cu cea de la vârste înaintate este necesară pentru evaluare.

I. EMBRIOGENEZA RENALĂ ŞI DEZVOLTAREA FUNCŢIONALĂ

A. Embriogeneza

Dezvoltarea rinichiului uman este un proces de autoreglare în care funcţia rinichilor direcţionează multiplele procese celulare interdependente, dezvoltarea nefronilor şi a tubilor renali. Nefrogeneza necesită un echilibru optim pentru numeroşi factori ce pot fi tulburaţi de diverse evenimente prenatale genetice/epigenetice, incluzând deficite nutriţionale, injurii toxice, hipertensiunea arterială, agresiuni farmacologice, prematuritate şi greutate mică la naştere, factori ce duc la scăderea numărului de nefroni.

Rinichiul uman matur este produsul final al celor trei stadii de dezvoltare embrionară a rinichiului: pronefros, mezonefros şi metanefros. Pronefrosul tranzitoriu, prima structură care conţine tubulii rudimentari, dispare la sfârşitul celei de-a patra săptămâni de gestaţie. În ciuda naturii sale tranzitorii, pronefrosul este necesar pentru dezvoltarea normală a rinichiului. Ulterior, mezonefrosul se dezvoltă concomitent şi conţine nefroni bine dezvoltaţi, ce cuprind glomeruli vascularizaţi conectaţi la tubul renal proximal şi distal, care drenează în ductul mezonefric. În cele din urmă, mezonefrosul fuzionează cu cloaca şi contribuie la formarea vezicii urinare, iar la bărbat ajută şi la formarea sistemului genital. Metanefrosul este ultimul element în etapa de dezvoltare şi poate fi identificat în jurul celei de-a cincea sau a şasea săptămână de gestaţie. Metanefrosul are două componente: mugurele ureteral (UB, ureteric bud) şi mezenchimul metanefric. UB reprezintă originea metanefrosului, provenind din ductul mezonefric Wolffian. UB este un tub epitelial ramificat, format din celule mezenchimale intermediare programate, ale căror semnale de inducţie stimulează dezvoltarea precursorilor epiteliali. Provoacă celulele mezenchimale să migreze, unele mai aproape de celelalte, în pregătirea pentru transformarea lor în celule epiteliale. Cu fiecare diviziune a UB, un nou strat de nefroni este produs de celulele stem; pe măsură ce dezvoltarea progresează, metanefrosul este situat la niveluri progresiv mai mari, atingând poziţia lombară după 8 săptămâni de gestaţie.

Istoria dezvoltării sistemului nefronal şi a sistemului colector diferă: în timp ce nefronul provine din celulele mezenchimale care suferă transformări mezenchimal-epiteliale de tranziţie, tubii se formează începând de la ramificaţia UB. Porţiunea proximală a UB provenită din ductul Wolffian apare din a 28-a zi de gestaţie, ramificându-se într-o manieră foarte reproductibilă, cu un nefron la fiecare vârf. Aceste ramuri formează în cele din urmă sistemul colector (tubii, pelvisul renal, ureterul şi trigonul vezicii urinare). Multiple gene reglatoare au fost raportate că acţionează fie ca inductori (ex. c-Ret, GDNF, ETv4, ETv5, SOX8, SOX9, Wnt11, Angiotensin II, PAX2, AT2R) fie ca inhibitori (ex. FoxC1, FoxC2, BMP4, Slit2). Calea de semnalizare GDNF/c-Ret/Wnt1, de exemplu, este considerată o cale reglatorie majoră a dezvoltării UB, jucând mai multe roluri importante în migrarea şi maturarea celulelor. În absenţa acestei căi, rinichii dezvoltă anomalii severe de ramificare; lipsa formării UB duce la hipoplazie renală, agenezie renală, conexiuni anormale ale vezicii urinare etc.

Majoritatea nefronilor se formează încă din săptămâna 36 de gestaţie. Numărul de nefroni variază de la 300.000 la 1.800.000 (în medie 900.000) de nefroni pe rinichi. Nefronii nu se pot regenera; prin urmare, numărul de nefroni existent la naştere are implicaţii profunde pentru evoluţia viitoare a bolilor cronice de rinichi (CKD, chronic kidney disease). Au fost definite patru etape ale dezvoltării nefronului: etapa I, unde apare vezicula renală; etapa II, transformarea veziculei renale într-un corp sub formă de virgulă; etapa III, stadiul de buclă capilară şi etapa IV, maturarea stadiului de nefron, inclusiv tubii proximali, ansa lui Henle, tubii distali, dezvoltarea complexului juxtaglomerular şi a unei părţi din arteriola aferentă. În această etapă, interstiţiul renal se diferenţiază în diverse componente ale corticalei, medularei etc. Perturbarea oricărei părţi din această secvenţă poate duce la reducerea numărului de nefroni. Odată ce un anumit număr de nefroni s-a format per rinichi, factorii postnatali (cum ar fi leziunile din bolile renale acute sau cronice), pot doar să scadă suplimentar numărul de nefroni.

Experimentele care vizează genele au îmbunătăţit foarte mult înţelegerea morfogenezei tractului urinar şi a rinichiului, dar cunoştinţele sunt incomplete cu privire la contribuţia expresiei genetice care reglează urcuşurile şi coborâşurile interacţiunilor UB şi ale celulelor epiteliale, precum şi ale mezenchimului

nefrotic metanefric şi celulelor stromale din timpul dezvoltării renale. Această imagine complexă demonstrează că mutaţiile sau alterarea epigenetică a expresiilor genice din timpul nefrogenezei compromit alungirea ureterică, ramificarea acesteia şi, prin urmare, procesul de tranziţie mezenchim-epiteliu. Consecinţele, chiar subtile, ale interacţiunilor reciproce şi complexe dintre aceste tipuri de celule au repercusiuni severe asupra dezvoltării finale a rinichiului uman.

B. Dezvoltarea funcţională

La naştere, rinichii înlocuiesc funcţia placentei ca principal organ homeostatic, menţinând echilibrul fluidelor, al electroliţilor şi fiind implicaţi în eliminarea rezidurilor periculoase. Această tranziţie apare odată cu creşterea debitului sanguin renal (RBF, renal blood flow), a ratei de filtrare glomerulară (GFR, glomerular filtration rate) şi a funcţiilor tubulare. Din cauza acestei tranziţii postnatale, nivelul funţiei renale se coreleză mai mult cu vârsta postnatală decât cu vârsta gestaţională.

1. **Debitul sanguin renal** rămâne scăzut în timpul dezvoltării fetale, reprezentând doar 2-3% din debitul cardiac. La naştere, RBF creşte rapid la 15-18% din debitul cardiac datorită: (i) scăderii rezistenţei vasculare renale, care este proporţional mai mare în rinichi comparativ cu alte organe, (ii) creşterii tensiunii arteriale sistemice şi (iii) creşterii din interior spre exterior a fluxului sanguin cortical.

2. **Filtrarea glomerulară** începe imediat după formarea primilor nefroni şi GFR-ul creşte în paralel cu creşterea corporală şi a rinichilor (1 ml/minut/kg greutate corporală). Odată ce toţi glomerulii sunt formaţi, în săptămâna 34 de gestaţie, GFR continuă să crească până la naştere, din cauza scăderii rezistenţei vasculare renale. GFR este mai bine autoreglată la copiii mai mari decât la nou-născuţi. Este controlată prin menţinerea presiunii capilare glomerulare, prin efectul vasoconstrictiv mai mare al angiotensinei II la nivelul arteriolelor eferente, faţă de cele aferente, unde efectul este atenuat de prostaglandine, inducând vasodilataţia.

   GFR la naştere este mai mică la majoritatea prematurilor şi creşte după naştere, dependent de gradul de prematuritate. La nou-născuţii la termen, GFR creşte rapid, dublându-se la vârsta de 2 săptămâni şi ajungând la nivelul adulţilor la vârsta de un an. Valori similare sunt atinse de prematuri pe o perioadă mai lungă de timp (a se vedea Tabelul 28.5).

3. **Funcţia tubulară**

   a. Controlul sodiului (Na^+). Abilitatea rinichilor de a reabsorbi Na+ se dezvoltă după 24 de săptămâni de gestaţie, deşi reabsorbţia tubulară a Na+ se menţine scăzută până după 34 de săptămâni de gestaţie. Acest lucru este important atunci când evaluăm un copil prematur pentru azotemia prerenală, deoarece acesta nu va fi în măsură să reabsoarbă nivelul maxim de sodiu şi astfel va avea o fracţie de excreţie a sodiului crescută (FENa, vezi Tabelul 28.1). Prematurii extremi nu pot reţine Na^+ chiar dacă balanţa Na^+ este negativă. De aceea, prematuri sub 34 de săptămâni de gestaţie dezvoltă adesea hiponatremie atunci când primesc formulă de lapte sau laptele matern chiar şi în absenţa leziunilor sau deteriorării renale. Suplimentarea cu Na^+ este justificată. După 34 de săptămâni de gestaţie, reabsorbţia de Na^+ devine mai eficientă, astfel încât 99% din Na^+ filtrat poate fi reabsorbit, rezultând o FENa de <1%, comparativ cu hipoperfuzia renală (starea prerenală). Nou-născuţii la termen pot reţine Na^+ când balanţa de Na^+ este negativă, dar, ca şi copiii prematuri, au o capacitate limitată de excreţie a Na^+, din cauza nivelului scăzut al GFR.

Tabelul 28.1. Ecuaţiile şi formulele utilizate în mod obişnuit

$CrCl\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = K \times Lungime\ (cm)/P_{Cr}$
$CrCl\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = U_{Cr} \times U_{vol} \times 1{,}73/P_{Cr} \times BSA$
$FENa = 100 \times (U_{Na}+ \times P_{Cr})/(P_{Na}+ \times U_{Cr})$
$TRP = 100 \times [1 - (U_P \times P_{Cr})/(P_P \times U_{Cr})]$
P_{osm} calculată $\geq 2 \times$ plasma $[Na^+] + [glucoză]/18 + BUN/2{,}8$
Gaura anionică $= [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$

K, 0,34 la prematuri <34 săptămâni şi 0,41 la nou-născuţii de la 35 de săptămâni până la termen; CrCl, clearance-ul creatininei; U_{Cr}, creatinină urinară; U_{vol}, volumul urinar pe minut; P_{Cr}, creatinină plasmatică; BSA, suprafaţa corporală; FENa, fracţia de excreţie a sodiului; U_{Na}, sodiu urinar; P_{Na}, sodiu plasmatic; TRP, reabsorbţie tubulară a fosforului; U_P, fosfor urinar; P_P, fosfor plasmatic; P_{osm}, osmolaritatea plasmatică; BUN, fracţia azotată a ureei.

b. Controlul apei. Nou-născutul are o capacitate limitată de concentrare a urinii, datorită concentraţiei limitate de uree în interiorul interstiţiului renal (din cauza aportului redus de proteine şi a creşterii anabolice). Rezultatul este scăderea osmolalităţii interstiţiului, ceea ce duce la o scădere a capacităţii de concentrare şi, prin urmare, o capacitate redusă de reabsorbţie a apei de către rinichii nou-născutului. Concentraţia maximă a urinii (osmolalitatea) este de numai 500 mOsm/l la prematuri şi 800 mOsm/l la nou-născuţii la termen. Deşi acest lucru are o consecinţă minoră la nou-născuţii care primesc cantităţi adecvate de apă şi sunt alimentaţi cu soluţii hipotone, aceasta poate deveni relevantă din punct de vedere clinic la cei care au sarcini osmotice mai mari. Pe de altă parte, atât prematurii cât şi cei născuţi la termen pot dilua urina în mod normal cu o minimă osmolalitate urinară de 35-50 mOsm/l. GFR scăzută limitează totuşi capacitatea lor de a gestiona încărcarea cu apă.

c. Controlul potasiului (K^+). Capacitatea limitată a prematurilor de a excreta cantităţi mari de K^+ este legată de scăderea secreţiei tubulare distale de K^+ ca rezultat al sensibilităţii scăzute la aldosteron, activităţii reduse a Na^+–K^+–ATP-azei şi GFR scăzute. Prematurii au concentraţii puţin mai mari de K^+ seric decât sugarii sau copiii mai mari. Dacă există îndoieli cu privire la controlul potasiului renal şi posibila hiperkaliemie, potasiul ar trebui sa fie măsurat cu precizie prin recoltare centrală (şi nu prin recoltare din sangele capilar din călcâi).

d. Controlul aciditătii şi bicarbonatului este limitat de un prag seric scăzut al bicarbonatului la nivelul tubulul proximal (14-16 mEq/l la prematuri şi de 18-21 mEq/l la nou-născuţii la termen), care se îmbunătăţeşte odată cu maturarea Na^+–K^+–ATP-azei şi a transportorului Na^+–H. În esenţă, copiii prematuri se nasc cu o acidoză renală tubulară proximală uşoară care se îmbunătăţeşte odată cu maturarea. În plus faţă de controlul bicarbonatului la nivelul tubului proximal, producţia de amoniac în tubul distal şi sinteza de

glutamină din tubul proximal sunt scăzute. Rata scăzută a excreției de fosfat limitează generarea aciditățiitratabile, limitând în continuare capacitatea nou-născuților de a elimina o încărcătură acidă. Copiii cu greutate mică la naștere pot dezvolta acidoză metabolică ușoară în a doua – a patra săptămână după naștere, ceea ce poate necesita administrarea suplimentară de bicarbonat de sodiu.

e. Controlul calciului și fosforului la nou-născut este caracterizat printr-un model de retenție crescută a fosfatului asociat cu dezvoltarea. Nivelul fosforului seric este mai mare la nou-născuți decât la copiii mai mari și adulți. Aportul și ultrafiltratul de fosfat, hormonul paratiroidian (PTH) și factorii de creștere reglează transportul fosfatului renal. Un nivel mai ridicat al fosfatului și o rată mai mare de reabsorbție a acestuia nu sunt explicate printr-o GFR scăzută sau prin lipsa de reacție tubulară la factorii extrarenali (PTH, vitamina D). Cel mai probabil, există un mecanism de dezvoltare care favorizează conservarea renală a fosfatului, în parte datorită efectelor hormonului de creștere, precum și a unui transportor al fosfatului Na^+-dependent, implicat în procesul de creștere, astfel încât să se mențină un echilibru pozitiv al fosfatului pentru dezvoltarea copilului. De asemenea, reabsorbția tubulară a fosfatului (TRP, tubular reabsorption of phosphate) este modificată în funcție de vârsta gestațională, crescând de la 85% la 28 săptămâni la 93% la 34 de săptămâni și la 98% la 40 de săptămâni.

Nivelurile de calciu ale fătului și în sângele din cordonul ombilical sunt mai mari decât cele de la nou-născut. Nivelurile de calciu scad în primele 24 de ore, dar persistă nivelurile scăzute de PTH. Acest hipoparatiroidism relativ în primele câteva zile după naștere poate fi rezultatul răspunsului fiziologic la hipercalcemie la fătul normal. Deși valorile plasmatice totale ale Ca^+ <8 mg/dl la prematuri sunt frecvente, de obicei copilul este asimptomatic, deoarece nivelul calciului ionic este de regulă normal. Factorii care favorizează această fracție normală de Ca^+ ionic includ albumina serică mai scăzută și acidoza metabolică relativă la nou-născut. Excreția urinară de calciu este mai scăzută la prematuri și este corelată cu vârsta gestațională. În cazul nou-născuților la termen, excreția urinară de calciu crește și persistă până la aproximativ 96 de luni. Excreția calciului în urină la prematuri variază direct proporțional cu aportul de Na^+, excreția Na^+ și invers proporțional cu Ca^{2+} din plasmă. Stresul neonatal și terapiile ce implică utilizarea intensă de fluide sau administrarea furosemidului cresc excreția de Ca^{2+}, agravând tendința la hipocalcemie sau nefrocalcinoza.

4. **Contribuția urinii fetale la volumul lichidului amniotic** este minimă în prima jumătate din perioada de gestație (10 ml/oră), dar crește semnificativ la o medie de 50 ml/oră iar contribuția ei este necesară dezvoltării pulmonare. Oligohidramniosul sau polihidramniosul pot reflecta disfuncții în dezvoltarea rinichilor și justifică o evaluare mai detaliată a rinichilor fetali.

II. EVALUAREA CLINICĂ A FUNCȚIILOR RINICHILOR.

Evaluarea funcției rinichilor se bazează pe istoricul pacientului, pe examinarea fizică și pe teste adecvate de laborator și imagistice.

A. Istoric

1. **Istoricul prenatal** include orice boală maternă, consumul de droguri sau expunerea la factori teratogeni cunoscuți sau potențiali.

a. Utilizarea maternă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE, angiotensin-converting enzyme), blocanților receptorilor de angiotensină sau indometacinului scad presiunea capilară glomerulară și GFR, și a fost asociată cu insuficiență renală.

b. Oligohidramniosul poate indica o scădere a producției de urină fetală. Poate fi asociat cu agenezie renală, displazie renală, boală polichistică renală sau obstrucția severă a sistemului tractului urinar. Cel mai adesea, este un semn al perfuziei fetale slabe din cauza insuficienței placentare, așa cum se întâmplă în preeclampsie sau boala vasculară maternă (vezi Capitolele 2 și 4). Dimpotrivă, polihidramniosul este observat în sarcini complicate prin diabetul gestațional (vezi Capitolul 2) și în anomalii fetale, cum ar fi atrezia esofagiană (vezi Capitolul 64) sau anencefalia (vezi Capitolul 57). De asemenea, acesta poate fi un rezultat al disfuncției tubulare renale, cu incapacitatea de a realiza pe deplin concentrarea urinii.

c. Nivelul ridicat al alfa-fetoproteinei în lichidul amniotic sau placenta îmbătrânită sunt asociate cu sindromul nefrotic congenital.

2. **Istoricul familial.** Riscul bolii renale este crescut dacă există în familie anomalii ale tractului urinar, boală polichistică renală, consanguinitate, sau tulburări tubulare renale moștenite. Bolile familiale (sindromul nefrotic congenital, boala polichistică autozomal recesivă a rinichilor [ARPKD, autosomal recessive polycystic disease of kidney], hidronefroza sau displazia) pot fi recunoscute *in utero* sau rămân asimptomatice până ulterior, în timpul vieții.

3. **Istoricul nașterii.** Stresul fetal, asfixia perinatală, sepsisul și scăderea în greutate pot duce la leziuni ischemice sau anoxice. Deși adesea mai multe organe sunt interesate, rinichii nou-născutului sunt expuși unui risc deosebit pentru leziunile ischemice datorită nivelului scăzut al GFR și hipoxiei relative la momentul inițial.

4. **Micțiunea.** Șaptesprezece la sută din nou-născuți urinează în sala de nașteri, aproximativ 90% la 24 de ore și 99% la 48 de ore. Rata de formare a urinei variază între 0,5 și 5,0 ml/kg/oră, la toate vârstele gestaționale. Cea mai frecventă cauză a întârzierii eliminării urinii sau a producției scăzute este o înregistrare necorespunzătoare a eliminării inițiale sau perfuziei inadecvate a rinichilor. Întârzierea micțiunii se poate datora și anomaliilor intrinseci ale rinichiului sau obstrucției tractului urinar.

B. Examinarea fizică.

Examinarea atentă va detecta masele abdominale la 0,8% dintre nou-născuți. Cele mai multe dintre aceste mase sunt fie de origine renală, fie sunt legate de sistemul genito-urinar (GU, genitourinary system). Este important să se ia în considerare un diagnostic diferențial dacă masa este unilaterală sau bilaterală (Tabelul 28.2). Edemul poate fi prezent la nou-născuții cu sindrom nefrotic congenital (datorat unei presiuni coloid-osmotice scăzute) sau la supraîncărcarea cu lichid dacă aportul depășește excreția. Defectele tubulare și utilizarea diureticelor pot provoca pierderi de sare și apă care pot duce la deshidratare.

Multe sindroame congenitale pot afecta rinichii; astfel, este necesară o evaluare la cei care prezintă anomalii renale congenitale. Constatările asociate cu anomaliile congenitale ale rinichilor includ, printre altele, urechile jos implantate, ambiguitatea genitală, atrezia anală, defecte de perete abdominal, anomaliile vertebrale, aniridia, mielomeningocelul, disrafisme oculte ale măduvei

Tabelul 28.2. Mase abdominale la nou-născuți

Tipuri de mase	Total procente
Renal	55
Hidronefroză	
Obstrucția joncțiunii uretero-pelvice	
Displazie multichistică renală	
Boala polichistică renală	
Nefrom mezoblastic	
Ectopie renală	
Tromboză venoasă renală	
Nefroblastomatoză	
Tumora Wilms	
Genitale	15
Hidrometrocolpos	
Chisturi ovariene	
Gastro-intestinale	20

Sursa: Preluare din Pinto E, Guignard JP. Renal masses in the neonate. *Biol Neonate* 1995;68:175–184.

spinării, pneumotoraxul, hipoplazia pulmonară, hemihipertrofia, persistență de uracă, hipospadiasul și criptorhidismul (Tabelul 28.3). Pneumotoraxul spontan poate apărea la cei care au hipoplazie pulmonară asociată cu anomalii renale.

C. **Evaluarea de laborator.** Testele funcției renale trebuie interpretate în funcție de vârsta gestațională și postnatală (vezi Tabelele 28.4 și 28.5).

1. Sumarul de urină reflectă stadiile de dezvoltare ale fiziologiei renale.
   a. Densitatea. Sugarii la termen au o capacitate limitată de concentrare, cu o densitate specifică maximă de 1,021-1,025.
   b. Excreția proteinelor variază în funcție de vârsta gestațională. Eliminarea proteinelor urinare este mai mare la prematuri și scade progresiv cu vârsta postnatală (vezi Tabelul 28.4). La normoponderali, excreția proteică este minimă după a doua săptămână de viață.
   c. Glicozuria este frecvent prezentă la prematurii cu vârsta de gestație <34 săptămâni. Reabsorbția tubulară a glucozei este de <93% la prematurii născuți înainte de 34 de săptămâni de gestație, comparativ cu 99% la cei născuți după 34 de săptămâni de gestație. Ratele de excreție ale glucozei sunt mai ridicate la prematurii născuți înainte de 28 de săptămâni de gestație.

Tabelul 28.3. Sindroame congenitale cu componente renale

Tulburări de morfologie, secvențe și asocieri	Caracteristici generale	Anomalii renale
Secvența de oligohidramnios (sindromul Potter)	Facies modificat, hipoplazie pulmonară, poziție anormală a membrelor și capului	Agenezie renală, obstrucție bilaterală severă, displazie severă bilaterală, boală renală polichistică autosomal recesivă
Sindromul VATER și VACTERL	Anomalii vertebrale, atrezie anală, fistula traheo-esofagiană, displazia radiusului, defecte ale membrelor și anomalii cardiace	Agenezie renală, displazie renală, ectopie renală
Asociere MURCS și secvența Rokitansky	Absența ductelor paramezonefrice, hipoplazia/atrezia vaginală și uterină, displazia somitelor cervicotoracice	Hipoplazie/agenezie renală, ectopie renală, uretere duble
Sindromul Prune belly	Hipoplazie musculară abdominală, criptorhidism	Mega-uretere, hidronefroză, rinichi displazic, vezică atonă
Spina bifida	Mielomeningocel	Vezica neurogenă, reflux vezico-ureteral, hidronefroză, ureter dublu, rinichi în potcoavă
Secvență de displazie caudală (sindrom de regresie caudală)	Hipoplazia sacrală (și lombară), întreruperea distală a măduvei spinării	Vezica neurogenă, refluxul vezico-ureteral, hidronefroza, agenezie renală
Atrezie anală (imperforație anală înaltă)	Fistulă rectovaginală, rectovezicală, sau recto-ureterală	Agenezie renală, displazie renală
Hemihipertrofie	Hemihipertrofie	Tumora Wilms, hipospadias
Aniridie	Aniridie, criptorhidism	Tumora Wilms
Sindromul Drash	Ambiguitate genitală	Scleroză mezangială, tumora Wilms
Urechi deformate sau jos implantate		Agenezie renală/displazie

(continuare)

Tabelul 28.3. Sindroame congenitale cu componente renale *(Continuare)*

Tulburări de morfologie, secvențe și asocieri	Caracteristici generale	Anomalii renale
Autozomal recesive		
Sindromul cerebro-hepatorenal (sindromul Zellweger)	Hepatomegalie, glaucom, anomalii ale creierului, condrodistrofie	Chisturi de corticală renală
Sindromul Jeune (distrofie toracică asfixiantă)	Cutii toracice mici, coaste scurte, joncțiuni costocondrale anormale, hipoplazie pulmonară	Displazie tubulară chistică, glomeruloscleroză, hidronefroză, rinichi în potcoavă
Sindromul Meckel-Gruber (Disencefalie splanchnochistică)	Encefalocel, microcefalie, polidactilie, criptorhidism, anomalii cardiace, boli hepatice	Rinichi polichstic/displazie
Sindromul Johanson-Blizzard	Hipoplazie aripi nazale, hipotiroidism, surditate, imperforație anală, criptorhidism	Hidronefroză, ectazie caliceală
Sindromul Schinzel-Giedion	Membre scurte, anomalii faciale, anomalii osoase, hipospadias	Hidronefroză, megaureter
Sindromul Coaste scurte – polidactilie	Coste scurte, orizontalizate, hipoplazie pulmonară, polisindactilie, defecte osoase sau cardiace, ambiguitate genitală	Chisturi glomerulare sau tubulare
Sindromul Bardet-Biedl	Obezitate, pigmentarea retinei, polidactilie	Nefrită interstițială
Autozomal dominante		
Scleroză tuberoasă	Leziuni fibroase-angiomatoase, macule hipopigmentate, calcificări intracraniene, convulsii, leziuni osoase	Rinichi polichistic, angiomiolipom renal
Sindromul Melnick-Fraser (Sindromul branhio-oto-renal [BOR])	Fosete preauriculare, chisturi brahiale, surditate	Displazie renală, uretere duble

(continuare)

Tabelul 28.3. *(Continuare)*

Tulburări de morfologie, secvențe și asocieri	Caracteristici generale	Anomalii renale
Sindromul Nail-patella (osteo-onico-displazie ereditară)	Hipoplazie unghială, hipoplazia sau absența rotulei, alte anomalii ale oaselor	Proteinurie, sindrom nefrotic
Sindromul Townes	Anomalii ale policelui, renale, auriculare	Diferite anomalii renale
X-linkate		
Sindromul oculo-cerebrorenal (sindromul Lowe)	Cataractă, rahitism, retard mental	Sindromul Fanconi
Sindromul oro-facio-digital (OFD) tipul I	Despicături faciale, hipoplazie aripi nazale, asimetrie digitală (X linkată, letală la bărbați)	Microchisturi renale
Trisomia 21 (sindromul Down)	Anomalii faciale, brahiocefalie, Boală cardiac congenitală	Rinichi displazic chistic și alte anomalii renale
Sindromul X0 (sindromul Turner)	Statură mică, boală cardiac congenitală, amenoree	Rinichi în potcoavă, duplicare și malrotația sistemului urinar colector
Trisomia 13 (sindromul Patau)	Anomalii faciale, despicături ale buzei sau palatului, boală congenitală cardiacă	Rinichi displazic, chistic și alte anomalii renale
Trisomia 18 (sindromul Edwards)	Anomalii faciale, anomalii ale urechilor, degete suprapuse, boală congenitală cardiacă	Rinichi displazic chistic, Rinichi în potcoavă și alte anomalii renale
Sindromul XXY, XXX (sindroame de triploidie)	Anomalii faciale, defecte cardiace, hipospadias și criptorhidism la bărbați, sindactilie	Diferite anomalii renale
Trisomia 10q parțială	Anomalii faciale, microcefalie, anomalii cardiace și ale membrelor	Diferite anomalii renale

Tabelul 28.4. Valori normale urinare şi renale la nou-născuţii la termen şi prematuri

	Prematuri <34 săptămâni	Nou-născuţi la termen	Nou-născuţi la termen 2 săptămâni	Nou-născuţi la termen 8 săptămâni
GFR (ml/minut/1,73 m^2)	13–58	15–60	63–80	
Bicarbonat (prag) (mEq/l)	14–18	21	21,5	
TRP (%)	>85	>95		
Excreţia proteinelor (mg/m^2/24 ore) (media ±1 SD)	60 ± 96	31 ± 44		
Abilitate maximală de concentrare (mOsmol/l)	500	800	900	1,200
Abilitatea maximală de diluţie (mOsmol/l)	25–30	25–30	25–30	25–30
Densitatea	1,002–1,015	1,002–1,020	1,002–1,025	1,002–1,030
Bandelete urinare				
pH	5,0–8,0	4,5–8,0	4,5–8,0	4,5–8,0
Proteine	Neg to ++	Neg to +	Neg	Neg
Glucoză	Neg to ++	Neg	Neg	Neg
Sânge	Neg	Neg	Neg	Neg
Leucocite	Neg	Neg	Neg	Neg

GFR, glomerular filtration rate; TRP, tubular reabsorption of phosphate; SD, standard deviation; Neg, negative.

d. Hematuria este anormală şi rară la nou-născutul la termen. Este mai frecventă la prematuri şi poate indica o afectare intrinsecă a rinichiului sau poate fi rezultatul unei sângerări sau unei anomalii de coagulare (vezi secţiunea III.G).

e. Examinarea sedimentului urinar de obicei va arăta celule epiteliale multiple (considerate a fi celule ale mucoasei uretrale) pentru primele 24-48 de ore. La nou-născuţii cu asfixie este frecventă o creştere a numărului de celule epiteliale şi hematuria microscopică tranzitorie cu leucocite. Investigarea ulterioară este necesară dacă aceste rezultate ale sedimentului persistă. Cilindrii hialini sau fin granulari sunt frecvenţi în stările de deshidratare şi hipotensiune. Cristalele de acid uric sunt frecvente în stările de deshidratare şi în probele de urină concentrată. Acestea pot fi văzute ca pete de culoare roşie sau roşiatică (în special pe scutecele absorbante, nou schimbate).

2. **Metode de colectare**

a. Aspiraţia suprapubiană este cea mai fiabilă metodă pentru obţinerea unei probe necontaminate pentru urocultură. Orientarea ecografică va îmbunătăţi şansele de succes.

b. Cateterizarea vezicii urinare este utilizată dacă un copil nu a reuşit să urineze în 36-48 ore şi nu este aparent hipovolemic (vezi secţiunea III.B), dacă este necesară determinarea exactă a volumului urinar sau optimizarea drenajului urinar, dacă sunt suspectate obstrucţia funcţională sau anatomică.

c. Pungile de colectare sunt adecvate pentru majoritatea studiilor, cum ar fi determinări ale densităţii, pH-ului, electroliţilor, proteinelor, glucozei şi sedimentelor şi nu ar trebui folosite niciodată pentru urocultură. Probele recoltate din punguţă nu sunt adecvate atunci când se suspectează o infecţie a tractului urinar (UTI, urinary tract infection). Cateterizarea vezicii urinare poate provoca traume ale mucoasei uretrale; prin urmare, colectarea cu pungi este metoda preferată dacă se suspectează hematuria.

d. Colectarea urinii din scutec este fiabilă pentru estimarea pH-ului şi a determinării calitative a prezenţei glucozei, proteinelor şi sângelui.

3. **Evaluarea funcţiei renale**

a. Creatinina serică la naştere reflectă funcţia renală maternă. La nou-născuţii sănătoşi, concentraţiile plasmatice ale creatininei scad de la 0,8 mg/dl la naştere la 0,5 mg/dl la 5-7 zile şi ajung la un nivel stabil de 0,3-0,4 mg/dl până la 9 zile. Creatinina serică la prematuri poate să crească tranzitoriu în primele câteva zile şi apoi să scadă încet în săptămâni sau luni, în funcţie de nivelul de prematuritate. Rata de scădere a creatininei serice în primele câteva săptămâni este mai lentă la copiii cu vârstă gestaţională mai mică şi cu GFR mai scăzută (Tabelul 28.5).

Tabelul 28.5. Valori normale ale creatininei serice la prematuri şi nou-născuţii la termen (Media ± SD)

Vârstă (zi)	<28 săptămâni	28-32 săptămâni	32-37 săptămâni	>37 săptămâni
3	1,05 ± 0,27	0,88 ± 0,25	0,78 ± 0,22	0,75 ± 0,2
7	0,95 ± 0,36	0,94 ± 0,37	0,77 ± 0,48	0,56 ± 0,4
14	0,81 ± 0,26	0,78 ± 0,36	0,62 ± 0,4	0,43 ± 0,25
28	0,66 ± 0,28	0,59 ± 0,38	0,40 ± 0,28	0,34 ± 0,2

Sursa: Preluare din Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, et al. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983;58:212–215; van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, et al. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. *Pediatrics* 1995;96:1156–1158.

Tabelul 28.6. Rata de filtrare glomerulară – clearance-ului inulinei la prematurii sănătoşi

Vârsta	ml/minute/1,73 m^2
1–3 zile	14,0 ± 5
1–7 zile	18,7 ± 5,5
4–8 zile	44,3 ± 9,3
3–13 zile	47,8 ± 10,7
1,5–4 luni	67,4 ± 16,6
8 ani	103 ± 12

b. Azotul ureic în sânge (BUN, blood urea nitrogen) este un alt indicator potenţial al funcţiei renale. Cu toate acestea, BUN poate fi crescută ca urmare a creşterii producţiei de azot ureic în stări hipercatabolice sau a creşterii aportului de proteine, a sechestrării sângelui, a defectelor tisulare sau a hemoconcentraţiei.

c. GFR poate fi măsurată direct prin studiile clearance-ului, fie ale substanţelor exogene (inulină, acid crom etilen-diaminotetraacetic [Cr-EDTA], iotalamat de sodiu) sau substanţe endogene precum creatinina sau cistatina C (Tabelul 28.6). Consideraţiile practice, cum ar fi prelevarea frecventă de sânge, colectarea de urină sau infuzarea unei substanţe exogene, limitează utilizarea acestora fiind folosite numai în scop de cercetare. GFR este cel mai adesea estimată utilizând creatinina serică şi lungimea corpului (vezi Tabelul 28.1), deşi ecuaţia trebuie folosită cu prudenţă, deoarece este strict o estimare cu variabilitate predictivă semnificativă în determinarea GFR reală. Estimările mai noi care folosesc cistatina C, deşi sunt doar experimentale în acest moment, este foarte probabil ca ele să ajungă, în curând, la utilizare clinică.

d. Măsurarea electroliţilor serici şi urinari este utilizată pentru a ghida administrarea fluidelor şi a electroliţilor şi pentru a evalua funcţia tubulară a rinichilor. Trebuie să se ia în considerare valorile serice şi contextul clinic pentru a interpreta măsurătorile electroliţilor urinari.

D. Studiile radiologice

1. **Ecografia** este studiul iniţial imagistic ce descrie arhitectura parenchimului renal. Este un studiu neinvaziv, cu costuri reduse, care se poate face la patul pacientului, mai ales pentru copiii instabili. Aceasta poate confirma cu uşurinţă prezenţa anomaliilor renale mari, observate la o ecografie antenatală anterioară, cum ar fi hidronefroza sau displazia renală. Ca regulă generală, lungimea rinichilor în milimetri este aproximativ vârsta gestaţională în săptămâni. Datele normative sunt prezentate în Figura 28.1. Rinichii mai mari pot sugera prezenţa hidronefrozei, a bolii polichistice renale (PKD, polycystic kidney disease), a rinichiului multichistic displazic (MCDK, multicystic dysplastic kidney disease) sau, rareori, a sindromului nefrotic congenital sau a tumorii renale. Rinichii mai mici pot sugera displazie sau hipoplazie. Cortexul renal are ecogenitate similară cu cea a ficatului sau a splinei la nou-născut, spre deosebire de cortexul renal hipoecogen observat la adulţi şi copiii mai mari. Rinichii hiperecogeni pot fi observaţi în PKD, displazie chistică, boală glomerulochistică sau leziuni renale. În plus, piramidele medulare ale nou-născutului sunt mult mai hipoecogene decât cortexul şi prin urmare sunt mai proeminente în aparenţă. Utilizarea fluxul Doppler color are o variabilitate operator-dependentă semnificativă, dar poate vizualiza şi măsura debitul sanguin renal şi indicele de rezistivitate al arterei renale (RI, resistive index). Prematurii au tendinţa de a avea un RI mai mare comparativ cu nou-născuţii la termen; RI mai mare poate sugera boală renală parenchimatoasă şi obstrucţia tractului urinar.

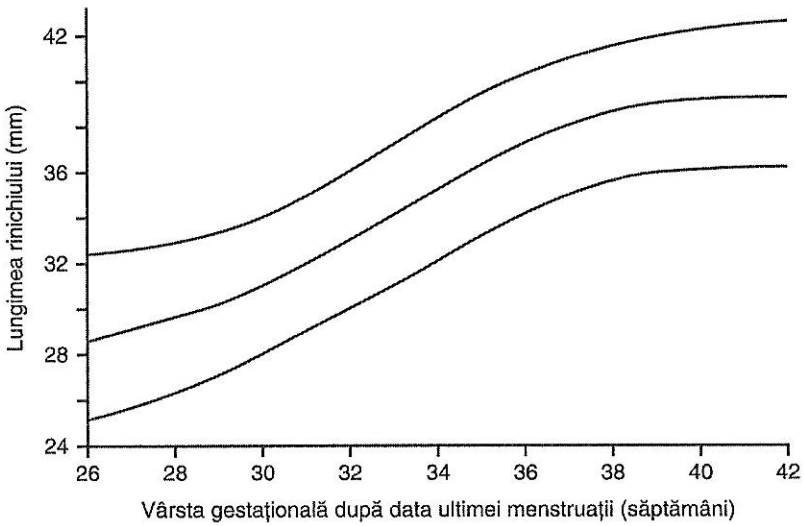


Figura 28.1. Lungimea rinichilor în funcţie de vârsta gestaţională după data ultimei mentruaţii (săptămâni). Curbe de creştere încadrează valoarea medie (±2DS) pentru vârsta gestaţională de 26-42 săptămâni. (Din de Vries L, Levene MI. Measurement of renal size in preterm and term infants by real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1983;58[2]:145–147.)

2. **Uretrocistografia micţională (VCUG, voiding cystourethrography),** efectuată sub ecran fluoroscopic, este o metodă excelentă pentru a determina refluxul vezico-ureteral (VUR, vesicoureteral reflux), anatomia vezicii urinare şi caracterizarea anatomiei inferioare a tractului urinar, cum ar fi în valvele de uretră posterioară (PUV, posterior urethral valves). Cistografia cu radionuclizi este adesea folosită pentru a evalua VUR datorită dozei de radiaţii mai scăzute. Cu toate acestea, VCUG produce o imagine statică mai bună pentru defectele anatomice şi este preferată pentru evaluarea iniţială a uropatiei obstructive. Majoritatea radiologilor efectuează VCUG fără sedare, deoarece utilizarea acesteia a fost asociată cu rezultate fals pozitive.
3. **Scintigrafia cu radionuclizi** este utilă pentru a demonstra poziţia şi funcţia relativă a rinichilor la nou-născuţii care au o GFR acceptabilă. Izotopii, cum ar fi acidul dietilenetriaminpentacetic (DTPA) marcat cu technеţiu-99m sau mercaptoacetiltriglicina (MAG3) sunt filtraţi glomerular şi pot fi utilizaţi pentru a evalua funcţia renală şi debitul sanguin renal. În asociere cu furosemidul

administrat intravenos, pot ajuta la diferențierea hidronefrozei obstructive de cea non-obstructivă. Izotopii care se leagă de tubii renali, cum ar fi acidul dimercaptosuccinic (DMSA) marcat cu technețiu-99, produc imagini statice ale cortexului renal. Acest lucru poate fi util pentru evaluarea pielonefritei acute, a cicatricilor renale de la embolizarea arterei renale sau a tulburărilor vasculare renale și pentru a cuantifica starea cortexului renal la pacienții cu displazie renală și hipoplazie. Cele mai multe dintre aceste tehnici nucleare se bazează pe filtrarea renală iar utilizarea lor este discutabilă la prematuri.

III. SITUAȚII CLINICE FRECVENTE ÎN PATOLOGIA RENALĂ LA NOU-NĂSCUȚI

A. Afecțiuni diagnosticate prin ecografie prenatală. Examinarea ultrasonografică de rutină detectează o incidență a anomaliilor GU fetale de 0,3-0,5%.

1. **Hidronefroza** este cea mai frecventă anomalie, raportată în >80% din cazurile cu afecțiuni renale. Aproximativ 75% dintre acestea sunt confirmate postnatal.

   a. Managementul inițial la un nou-născut cu hidronefroză identificată prenatal depinde de starea clinică a pacientului și de natura leziunii suspectate.

   b. Hidronefroza unilaterală este mai frecventă și nu este asociată cu complicații sistemice sau pulmonare, dacă rinichiul contralateral este normal. Postnatal pot fi efectuate, în mod electiv, ecografii pentru confirmare, la 4-6 săptămâni de viață, în funcție de severitate. O ecografie efectuată prea devreme poate rata eventualele anomalii, deoarece hidronefroza nu poate fi detectată din cauza deshidratării fiziologice. Este important să se repete examenul dacă acesta se efectuează în primele zile după naștere.

   c. Hidronefroza bilaterală este mai îngrijorătoare, mai ales dacă este prezent oligohidramniosul sau boala pulmonară. La nou-născutul de sex masculin, trebuie efectuate postnatal (ecografia și VCUG), încă din prima zi de viață pentru a determina etiologia (PUV, sindrom de joncțiune uretero-pelvic [UPJ, ureteropelvic junction], obstrucția joncțiunii vezico-ureterale [UVJ, ureterovesical junction], sindromul Prune-Belly sau VUR. În obstrucția postvezicală, cum ar fi PUV, ecografia va arăta frecvent o vezică cu pereții îngroșați și suprafețe trabeculare. Concomitent, ureterele sinuoase reprezintă un factor de risc pentru funcția generală a rinichiului și dezvoltarea lui.

   d. Se recomandă profilaxia cu antibiotice până când VCUG exclude VUR. Nitrofurantoin (1-2 mg kg/zi) sau trimetoprim-sulfametoxazol (2 mg trimetoprim plus 10 mg sulfametoxazol per kilogram) sunt utilizate pentru profilaxia UTI la copiii mai mari. La copiii cu vârsta <48 de săptămâni postgestaționale, nitrofurantoina poate provoca anemie hemolitică, iar radicalul sulfat desprinde bilirubina de albumină și poate cauza icter nuclear. Din cauza acestor motive, amoxicilina (10 mg/kg/zi) este medicamentul de primă intenție la copiii sub 48 săptămâni postgestaționale (vezi secțiunea III.H).

   e. Într-un studiu s-a demonstrat că terapia pe termen lung cu antibiotice pentru tratarea VUR a redus numărul simptomelor de UTI. În ciuda ameliorării din infecțiile clinice, nu a existat nicio diferență cu privire la numărul de cicatrici renale între copiii cărora li s-a administrat profilaxie și cei care nu au primit. Acestă constatare ar putea indica faptul că displazia renală implicită este adesea prezentă, în timpul dezvoltării renale, chiar și atunci când este inițiată profilaxia timpurie.

2. **Rinichiul displazic multichistic (MCDK)** este diagnosticat de cele mai multe ori prin ecografie prenatală de rutină, în special cel cu implicare unilaterală. MCDK presupune un rinichi în care nu există un parenchim funcțional și este prezentă o structură lobulată, cu aspect de „ciorchine de strugure". Nou-născuții cu MCDK unilateral sunt de obicei asimptomatici și prin definiție, rinichiul afectat nu prezintă funcție renală așa cum demonstrează scintigrafia cu DMSA. Există un acord general că îndepărtarea chirurgicală este indicată numai în cazurile rare, cu infecție sau cu compromis respirator secundar compresiei abdominale date de către rinichiul anormal. Deși îndepărtarea chirugicală a fost indicată pentru diminuarea celulelor renale carcinomatoase, nu există dovezi că îndepărtarea chirurgicală a MCDK asimptomatic îmbunătățește rezultatele pe termen lung. La pacienții asimptomatici, observarea medicală este practica actuală iar intervenția chirurgicală este indicată numai dacă apar simptome. Deși rinichiul afectat poate inițial să crească în dimensiuni (datorită creșterii chistului), în timpul copilăriei, acesta se atrofiază și adesea nu se vizualizează imagistic în jurul vârstei de 5 ani.

3. Anomaliile renale pot fi asociate cu alte anomalii congenitale inclusiv defecte de tub neural, leziuni cardiace congenitale, obstrucții intestinale, defecte ale peretelui abdominal, anomalii ale sistemului nervos central (CNS, central nervous system) sau măduvei spinării și anomalii urologice ale tractului urinar inferior.

B. Injuria renală acută (AKI, acute kidney injury), denumită anterior ca insuficiență renală acută, este definită ca o scădere bruscă a filtrării glomerulare, cu sau fără substrat de anomalii structurale. Bolala se prezintă adesea cu producția de urină diminuată și/sau creșterea creatininei serice (Tabelul 28.7) și alte anomalii ale electroliților. AKI se corelează cu mortalitatea ca și în cazul copiilor mai mari și adulților. AKI poate fi secundară azotemiei prerenale, intrinseci (boală tubulară, glomerulară sau interstițială) sau tulburării postrenale (obstructivă) (Tabelul 28.8.).

1. **Azotemia prerenală** apare atunci când rinichiul devine hipoperfuzat. Cele mai frecvente cauze ale azotemiei prerenale sunt pierderea efectivă de volum sanguin, pierderea relativă a volumului intravascular, cauzată de creșterea pierderilor capilare, debitul cardiac scăzut, medicamente

Tabelul 28.7. Criterii de injurie renală acută la nou-născuți

Stadiu	Criteriile creatininei serice	Criterii ce țin de diureză
1	SCr cu o creștere ≥0,3 mg/dl sau SCr o creștere cu 150-199% față de valoarea inițială	UOP >0,5 ml/kg/oră și ≤1 ml/kg/oră
2	SCr față de valoarea inițială 200-299%	UOP >0,1 ml/kg/oră și ≤0,5 ml/kg/oră
3	SCr o creștere inițială ≥300 sau SCr ≥2,5 mg/dl sau pacient în procesul de dializă	UOP ≤0,1 ml/kg/oră

Creatinina serică inițială (SCr) va fi definită ca cea mai mică valoare SCr anterioară. UOP (urine output), diureză.

Tabelul 28.8. Cauze de injurie renală acută în perioada neonatală
1. Prerenale
a. Volum circulator redus
i. Hemoragie, deshidratare
ii. Sepsis
iii. Enterocolită ulcero-necrotică
iv. Boală cardiacă congenitală
v. Hipoalbuminemie
b. Creşterea rezistenţei vasculare renale
i. Policitemie
ii. Indometacin
iii. Medicamente adrenergice (tolazolină)
c. Asfixie
2. Intrinseci sau parenchimatoase renale
a. Hipoperfuzia susţinută care duce la necroza tubulară acută
b. Anomalii congenitale
i. Agenezie
ii. Displazie/hipoplazie
iii. Boala renală polichistică
c. Boală trombembolică
i. Tromboză venoasă renală bilaterală
ii. Tromboză arterială renală bilaterală
d. Nefrotoxicitate
i. Aminoglicozide
ii. Substanţe de contrast radiologice
iii. Utilizarea maternă a IECA sau indometacinei
3. Obstructive
a. Obstrucţie uretrală
i. Valve de uretră posterioare
ii. Stricturi
(continuare)

Tabelul 28.8. *(Continuare)*
b. Ureterocel
c. Obstrucţie uretero-pelvică/uretero-vezicală
d. Tumori extrinseci
e. Vezică neurogenă
f. Sindromul megachistic sau megaureter
IECA, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

sau sindromul de compartiment abdominal. Aceste condiţii pot duce la degradări renale tubulare intrinseci dacă nu sunt corectate rapid.

2. **AKI intrinsecă** implică deteriorarea directă a glomerulilor, a interstiţiului sau a tubilor. La nou-născuţi, leziunile tubulare sunt cel mai frecvent cauzate de ischemie prelungită sau severă, nefrotoxicitate sau sepsis. Leziunile primare glomerulare şi interstiţiale sunt foarte rare la nou-născuţi.
3. **AKI postrenală** rezultă din obstrucţia fluxului urinar în ambii rinichi. La băieţi, leziunea cea mai frecventă este prezenţa valvelor de uretră posterioară; cu toate acestea, pot apărea obstrucţii dobândite (de la mase tumorale, pietre sau colonii micotice). Funcţia renală poate fi anormală chiar şi după corectarea obstrucţiei.

   Evaluarea pentru a determina etiologia care stă la baza creşterii creatininei sau scăderii producţiei de urină este esenţială pentru managementul AKI.
4. Evaluaţi istoricul pentru oligohidramnios, asfixie perinatală, tulburări de coagulare, policitemie, trombocitoză, trombocitopenie, sepsis sau consumul maternal medicamente. Evaluaţi prezenţa medicamentelor nefrotoxice. Aminoglicozidele, cum ar fi gentamicina, (pentru sepsisul neonatal), medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul sau indometacinul pentru închiderea canalului arterial (PDA, patent ductus arteriosus) şi inhibitori ACE cum ar fi captoprilul sau enalaprilul, utilizate frecvent la sugarii cu defecte congenitale cardiace pot provoca AKI.
5. Montaţi o sondă urinară pentru măsurarea exactă a excreţiei urinare.
6. Evaluaţi semnele şi simptomele de depleţie intravasculară (tahicardie, fontanelă deprimată, turgor diminuat al pielii, mucoase uscate).
7. Dacă sunt prezente edeme, evaluaţi volumul intravascular dacă este epuizat (ex. în hipoalbuminemie) sau în exces; această evaluare este de ajutor în determinarea etiologiei şi a planului de acţiune.
8. O încărcare cu fluide cu ser fiziologic de 10-20 ml/kg în decurs de 30 de minute nu creşte doar volumul intravascular, ci ajută şi la determinarea gradului de depleţie intravasculară. Evaluarea pentru insuficienţa cardiacă este imperios necesară, înainte de resuscitarea agresivă cu fluide pentru insuficienţa renală.

Tabelul 28.9. Indicii de insuficienţă renală la nou-născutul oliguric

Indicii	Insuficienţă prerenală	Insuficienţă renală intrinsecă
Sodiu urinar (mEq/l)	10–50	30–90
Creatinină plasmatică/ urinară	29,2 ± 1,6	9,7 ± 3,6
FENa*	0,9 ± 0,6	4,3 ± 2,2

*Fracţia de excreţie a Na (FENa) definită în Capitolul 9.
Sursa: Modificat după Mathew OP, Jones AS, James E, et al. Neonatal renal failure: usefulness of diagnostic indices. *Pediatrics* 1980;65:57.

9. Trebuie efectuată ecografia renală pentru a exclude obstrucţii la nivelul vezicii urinare şi pentru evaluarea anomaliilor congenitale ale rinichilor şi tractului urinar.
10. Evaluarea paraclinică poate ajuta la determinarea etiologiei de bază. Tabelul 28.9 enumeră testele de laborator care sunt utile în diferenţierea azotemiei prerenale, de cauze intrinseci şi respecttiv cauze obstructive. Probele de sânge ar trebui să se obţină înainte de încărcarea cu lichid, dacă este posibil.

    Managementul pacienţilor cu injurie renală acută ar trebui să se concentreze asupra tratării etiologiei, evitarea agravării acestei stări şi abordarea consecinţelelor ce duc la scăderea funcţiei renale.
11. După cum s-a menţionat, răspunsul la încărcarea cu lichid nu numai că oferă informaţii despre cauza care stă la baza AKI, dar este şi priul pas din planul de gestionare. Trebuie să se urmărească evaluarea în detaliu a cauzei scăderii volumului intravascular şi să se realizeze gestionarea adecvată a fluidelor. Se recomandă luarea în considerare a albuminei intravenoase pentru cei cu albumină serică scăzută (1 g/kg de albumină 5%).
12. Evitarea medicamentelor nefrotoxice pentru a preveni alte leziuni şi ajustarea dozelor de medicamente administrate concomitent pe baza funcţiei renale estimate sunt esenţiale pentru recuperarea precoce. De reţinut, creatinina în creştere este o manifestare tardivă şi lentă a GFR-ului diminuat. Evitarea continuării vătămarii rinichilor afectaţi ar putea împiedica complicaţiile ulterioare.
13. Furosemidul poate fi administrat pentru corectarea supraîncărcării cu lichide, dar nu şi-a demonstat utilitatea în prevenţia sau diminuarea AKI. O eliminare normală a urinii nu înseamnă o GFR adecvată sau recuperată. Dacă pacientul are răspuns la diureză, trebuie urmată monitorizarea atentă a electroliţilor şi a stării fluidelor; hipokaliemia, alcaloza metabolică sau hipovolemia, toate pot rezulta după mai multe zile de tratament al AKI în curs de desfăşurare. Doza redusă sau „doza renală" (2 μg/kg/zi) de dopamina, *nu* a demonstrat că împiedică AKI, deşi poate creşte şi cantitatea de urină.
14. Dacă tensiunea arterială este scăzută în raport cu congestia vasculară şi/ sau presiunea abdominală, se ia în considerare creşterea tensiunii arteriale cu inotropi pentru creşterea filtrării glomerulare (vezi Capitolul 40).
15. **Managementul complicaţiilor**

a. Întrerupeţi sau reduceţi la minim consumul de potasiu (K+). Sunt utilizate formule cu K+ scăzut cum ar fi soluţia Similac PM 60/40 sau soluţie i.v. fără K+. Tratamentul hiperkaliemiei (K+ >6 mEq/l) constă în:

i. **Calciul** este administrat la 1-2 ml/kg, sub formă de gluconat de calciu 10%, în 2-4 minute, pentru cardioprotecţie. Electrocardiograma (ECG) se monitorizează continuu.
ii. **Bicarbonatul de sodiu va transfera K în celule şi poate scădea temporar K^+ seric.** 1 mEq/kg administrat intravenos, timp de 5-10 minute, va scădea potasiul seric cu 1 mEq/l.
iii. **Glucoza şi insulina de asemenea vor transfera K^+ în celule, pentru a scădea temporar nivelul seric al K^+.** Începeţi cu un bolus normal de insulină (0,05 unităţi/kg) şi dextroză 10% (2 ml/kg) urmat de o perfuzie continuă de dextroză 10% (4 ml/kg/oră) şi insulină umană (10 unităţi per 100 ml) la 1 ml/kg/oră. Monitorizaţi frecvent nivelul glicemiei din sânge. Menţineţi un raport de 1-2 unităţi de insulină la 4 g de glucoză.
iv. **Furosemidul** poate fi administrat pentru kaliureză, precum şi pentru natriureză. Se administrează de probă, intermitent, 1 mg/kg. Evitaţi epuizarea volumului intravascular datorită diurezei crescute.
v. **Se administrează polistiren sulfonat de sodiu (Kayexalat)** rectal, într-o doză de 1,0-1,5 g/kg (dizolvată în ser fiziologic la 0,5 g/mL soluţie salină) sau oral, într-o doză de 1,0 g/kg (dextroză 10% dizolvată în apă) după cum este necesar, pentru scăderea concentraţiilor serice K. Tubul de clismă, un tub subţire, din cauciuc, este introdus între 1 şi 3 cm. Dacă este posibil, evităm utilizarea Kayexalatului la nou-născcuţii cu greutate mică la naştere, datorită riscului de perforare al intestinului. Kayexalat 1 g/kg îndepărtează aproximativ 1 mEq/l de potasiu. Kayexalatul este activ în colon, astfel încât dozele rectale scad potasiul mai repede decât dozele orale.
vi. **Dializa** este utilizată atunci când hiperkaliemia nu poate fi controlată cu terapia medicală menţionată mai sus. Deşi hemodializa (HD, hemodialysis) este cea mai rapidă cale de îndepărtare a K^+, poate fi utilizată dializa peritoneală (PD, peritoneal dialysis) sau hemoperfuzia venovenosă continuă (CVVH, continuous venovenous hemoperfusion) (vezi secţiunea III.B.15.i de mai jos).

b. Administrarea lichidelor se bazează pe statusul hidric al pacientului şi determinarea pierderilor în curs de desfăşurare. Cu excepţia cazului în care sunt prezente stări de deshidratare sau poliurice, volumul trebuie limitat la înlocuirea pierderilor insensibile şi a producerii de urină (vezi Capitolul 23). Imposibilitatea de a prescrie în mod adecvat alimentaţia datorită restricţionării fluidelor şi/sau a supraîncărcării lichidiene este o indicaţie pentru dializă.

c. Sodiul (Na^+) este restricţionat şi este monitorizată concentraţia serică de Na^+, urmărind echilibrul fluidelor. Hiponatremia este, de obicei, secundară excesului de apă liberă şi incapacităţii rinichilor afectaţi de a reabsorbi corespunzător Na^+ filtrat. Monitorizarea strictă a electroliţilor, în special a sodiului, este necesară în timpul terapiei cu diuretice sau a dializei.

d. Fosforul este restricţionat în AKI prin utilizarea unei formule cu conţinut scăzut de fosfor (ex. Similac PM 60/40). Carbonatul de calciu oral poate fi utilizat ca agent de legare al fosfatului.

e. Suplimentarea cu calciu se administrează în cazul în care calciul ionic este scăzut sau pacientul este simptomatic. La sugarii cu boală cronică de rinichi este

administrată 1,25-dihidroxivitamina D sau analogul acesteia pentru a maximiza absorbția intestinală a Ca^{2+} și a preveni osteodistrofia renală (vezi Capitolul 25).

f. De obicei, acidoza metabolică este ușoară, dacă nu există (i) disfuncție tubulară semnificativă cu capacitate redusă de reabsorbție a bicarbonatului sau (ii) creșterea producției de lactat datorită perfuziei scăzute din cauza insuficienței cardiace sau a pierderii volumului din cauza hemoragiei (vezi secțiunea III.B). Se utilizează bicarbonatul de sodiu sau citratul de sodiu pentru a corecta acidoza metabolică severă.

g. Nutriția este esențială pentru nou-născutul aflat în creștere. Nou-născuților care se pot alimenta oral li se administrează o formulă cu conținut scăzut de fosfat și cu conținut scăzut de potasiu, cu o încărcătură redusă a solubilității renale (ex. Similac PM 60/40). Densitatea calorică poate fi crescută progresiv până la maxim 1,77 kcal/ml, cu polimeri de glucoză (policoză) și ulei. Aportul adecvat de proteine pentru nou-născuți trebuie să asigure funcția renală normală, cu excepția cazului în care sunt pe HD sau dializă peritoneală continuă. Deoarece aceste terapii pot provoca pierderi de proteine de la 1,0 la 1,5 g/kg/zi, suplimentarea cu proteine este necesară.

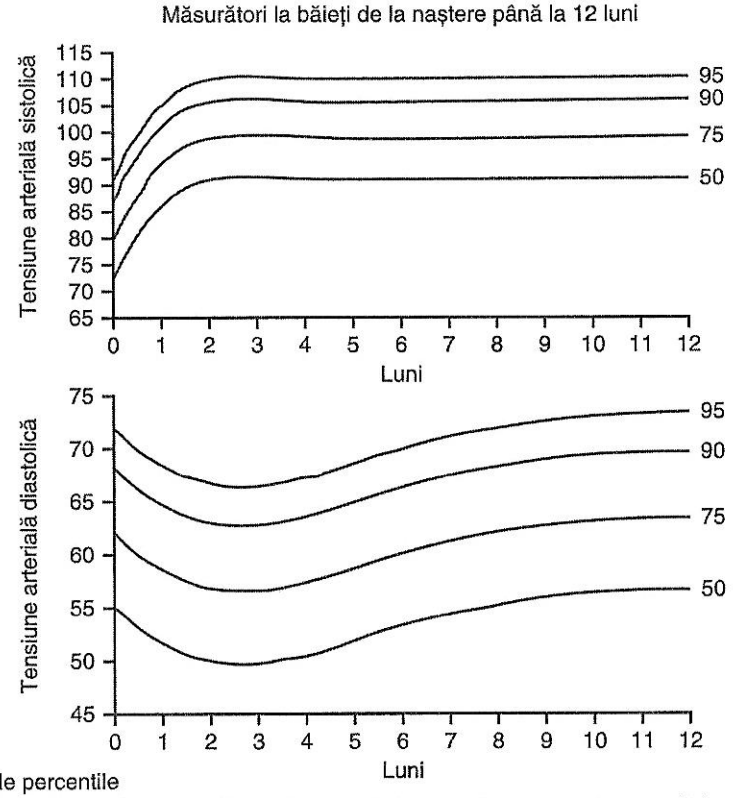
h. Hipertensiune arterială (vezi secțiunea III.D).

i. Dializa este indicată atunci când managementul conservator nu a reușit să corecteze supraîncărcarea lichidiană severă, hiperkaliemia, acidoza și uremia. Nutriția necorespunzătoare din cauza restricției grave de fluide la copilul cu anurie este o indicație relativă pentru dializă. Deoarece aspectele tehnice și asistența de îngrijire sunt înalt specializate și stricte, această procedură trebuie efectuată în centre în care personalul are experiență în dializă acută la sugari și nou-născuți. Atunci când se utilizează fie HD, fie CVVH, volumul mai mic de sânge al nou-născuților are ca rezultat un volum extracorporal relativ mare. Este necesară o cantitate de sânge filtrat pentru fiecare tratament iar bebelușul poate prezenta o temperatură inconstantă și schimbări rapide de fluide. Dializa peritoneală trebuie efectuată manual, cu schimburi individuale, datorită volumelor mici utilizate inițial. În ciuda progreselor recente, referitor la dispozitivele de dializă, AKI dependentă de dializa la nou-născut este încă o boală cu morbiditate și mortalitate ridicată.

C. Anomaliile congenitale ale tractului urinar și rinichiului (CAKUT), congenital anomalies of the kidney and urinary tract) pot fi evidențiate prin ecografie prenatală, descoperite la naștere sau prezente mai târziu în timpul vieții.

Leziunile uzual întâlnite sunt hidronefroza, displazia renală (cu sau fără chisturi), MCDK și obstrucția sistemului urinar, fie la nivelul joncțiunii uretero-pelvice, joncțiunii vezico-ureterale, fie prin valve de uretră posterioară (UPJ). Pe lângă anomaliile CAKUT, ARPKD asocierea cu fibroza hepatică este o altă cauză a insuficienței renale la nou-născuți. Boala autosomal dominantă a rinichilor polichistici (ADPKD) este mai frecventă în populația generală, dar nu este prezentă în mod general până mai târziu odată cu înaintarea în vârstă. Diagnosticul diferențial include alte mase renale (a se vedea Tabelul 28.2). Severitatea insuficienței renale la aceste boli variază de la oligohidramnios extrem și compromis in utero, la o formă de prezentare tardivă la maturitate. În cele din urmă, prognosticul depinde de gravitatea anomaliei, de măsura în care rinichiul contralateral este viabil și de disfuncția organelor extrarenale. În perioada de nou-născut, gradul de hipoplazie pulmonară va dicta probabilitatea viabilității copilului. Pe termen lung, CAKUT rămâne cea mai frecventă cauză a CKD și a bolii renale în stadiu final (ESRD) din copilărie.

A



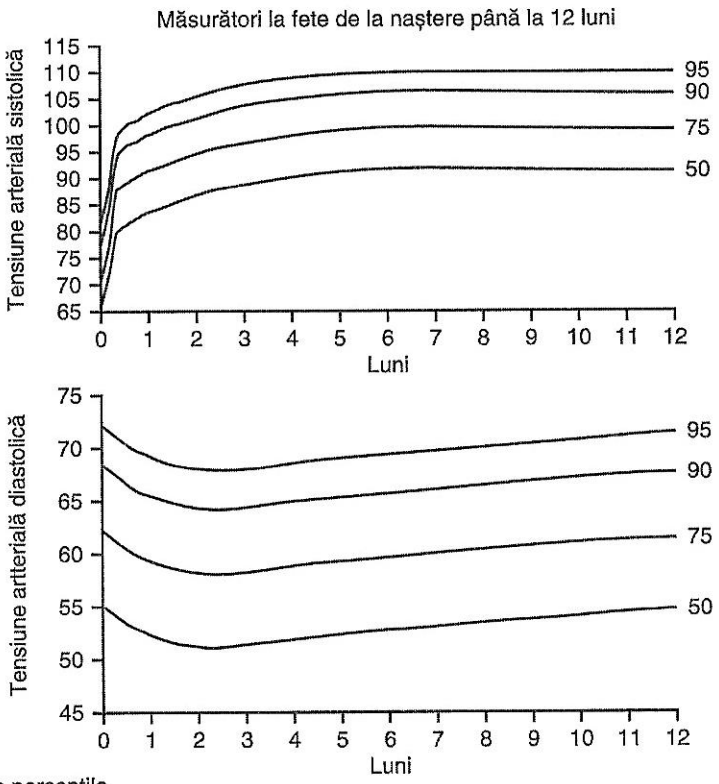
Ambele percentile													
Tensiune arterială sistolică	87	101	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106
Tensiune arterială diastolică	58	58	63	63	63	65	66	67	68	68	69	69	69
Înălțime (cm)	51	59	63	66	68	70	72	73	74	76	77	78	83

Figura 28.2. Percentilele tensiunii arteriale (BP, blood pressure) în funcție de vârstă. (După Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children—1987*. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health; 1987.)

D. Tensiunea arterială la nou-născut este mult mai mică decât la copiii mai mari și la adulți. Valorile specifice sunt legate de greutate și vârsta gestațională. Tensiunea arterială crește odată cu vârsta postnatală, cu 1-2 mmHg/zi, în timpul primei săptămâni și cu 1 mmHg/săptămână în următoarele 6 săptămâni atât la prematuri, cât și la nou-născuții la termen (Fig. 28.2).

1. Valorile normale ale tensiunii arteriale sunt prezentate pentru nou-născuții la termen și pentru cei prematuri în Tabelele 28.10-28.12. Toate valorile

B



Ambele percentile													
Tensiune arterială sistolică	76	88	101	104	105	106	106	106	106	106	106	106	106
Tensiune artterială diastolică	48	55	64	64	65	65	66	66	66	67	67	67	67
Înălţime cm	54	56	56	58	61	63	66	68	70	72	74	76	77

Figura 28.2. *(Continuare)*

normale pentru tensiunea arterială se bazează pe tensiunile măsurate la braţul unor nou-născuţi calmi. Măsurătorile tensiunilor de la nivelul picioarelor sunt adesea mai mari decât tensiunea măsurată la nivelul braţelor, la fel ca şi măsurătorile efectuate în timpul plânsului sau în situaţii de stres.

2. **Hipertensiunea** arterială este definită ca o tensiune arterială persistentă cu >2 deviaţii standard peste valoarea medie. Semnele şi simptomele clinice, care sunt toate nespecifice şi pot fi chiar absente, includ anomalii cardiorespiratorii cum ar fi tahipneea, cardiomegalia sau insuficienţa cardiacă; semne neurologice, precum iritabilitatea, letargia sau convulsiile; eşecul creşterii sau dificultăţi gastro-intestinale (GI, gastrointestinal). Tuturor nou-născuţilor

Tabelul 28.10. Tensiunea arterială normală la nou-născuţii la termen (mmHg)

	Băieţi		Fete	
Vârsta	**Sistolică**	**Diastolică**	**Sistolică**	**Diastolică**
Prima zi	67 ± 7	37 ± 7	68 ± 8	38 ± 7
A 4-a zi	76 ± 8	44 ± 9	75 ± 8	45 ± 8
1 lună	84 ± 10	46 ± 9	82 ± 9	46 ± 10
3 luni	92 ± 11	55 ± 10	89 ± 11	54 ± 10
6 luni	96 ± 9	58 ± 10	92 ± 10	56 ± 10

Sursa: Preluare din Gemeilli M, Managanaro R, Mamì C, et al. Longitudinal study of blood pressure during the 1st year of life. *Eur J Pediatr* 1990;149:318.

din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) ar trebui să li se măsoare tensiunea arterială, de preferinţă la nivelul braţului atunci când sunt liniştiţi. Valorile tensionale mari ar trebui să conducă la o evaluare mai aprofundată a etiologiei.

3. Hipertensiunea neonatală are multe cauze (Tabelul 28.13). Cele mai frecvente trei cauze ale hipertensiunii la nou-născut sunt secundare trombozei arterei ombilicale, displaziei bronhopulmonare şi coarctaţiei aortei. Evaluarea include istoricul şi examenul fizic, o revizuire a statusului lichidian, medicamentelor, istoricului plasării de cateter ombilical sau arterial şi măsurători ale tensiunii arteriale la cele 4 membre. Hipertensiunea arterială mediată de renină şi supraîncărcarea lichidiană pot contribui de asemenea la cauzele renale de hipertensiune. Analiza urinii, studiile privind funcţia

Tabelul 28.11. Intervalele tensiunii arteriale sistolice şi diastolice la nou-născuţii cu greutate la naştere de 500-2.000 g, la 3-6 ore de viaţă

Greutatea la naştere (g)	Sistolică (mmHg)	Diastolică (mmHg)
501–750	50–62	26–36
751–1.000	48–59	23–36
1.001–1.250	49–61	26–35
1.251–1.500	46–56	23–33
1.501–1.750	46–58	23–33
1.751–2.000	48–61	24–35

Sursa: Preluare din Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, et al. Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. *J Pediatr* 1994;124:627–633.

Tabelul 28.12. Valori estimate ale tensiunii arteriale după 2 săptămâni de viață la nou-născuții de 26-44 de săptămâni vârstă postconcepție

Vârsta postconceptuală	Percentila 50	Percentila 95	Percentila 99
44 săptămâni			
SBP	88	105	110
DBP	50	68	73
MAP	63	80	85
42 săptămâni			
SBP	85	98	102
DBP	50	65	70
MAP	62	76	81
40 săptămâni			
SBP	80	95	100
DBP	50	65	70
MAP	60	75	80
38 săptămâni			
SBP	77	92	97
DBP	50	65	70
MAP	59	74	79
36 săptămâni			
SBP	72	87	92
DBP	50	65	70
MAP	59	72	77
34 săptămâni			
SBP	70	85	90
DBP	40	55	60
MAP	50	65	70

(continuare)

Tabelul 28.12. ***(Continuedare)***

Vârsta postconceptuală	Percentila 50	Percentila 95	Percentila 99
32 săptămâni			
SBP	68	83	88
DBP	40	55	60
MAP	49	64	69
30 săptămâni			
SBP	65	80	85
DBP	40	55	60
MAP	48	63	68
28 săptămâni			
SBP	60	75	80
DBP	38	50	54
MAP	45	58	63
26 săptămâni			
SBP	55	72	77
DBP	30	50	56
MAP	38	57	63

SBP, tensiunea arterială sistolică; DBP, tensiunea arterială diastolică; MAP, tensiunea arterială medie.
Sursa: După Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:17–32.

renală, nivelele serice ale electroliților și ecografia renală, ar trebuie să fie obținute. Studiul fluxurilor cu ajutorul Dopplerului color poate detecta tromboza vasculară renală sau aortică, cu toate că acest test nu este fiabil la nou-născuți și implică atât posibilitatea de rezultate fals pozitive, cât și fals negative. O scintigrafie renală cu ajutorul DMSA poate detecta infarctul arterial renal segmentar. Nivelurile reninei plasmatice sunt dificil de interpretat la nou-născuți. Ecocardiograma este indicată dacă se suspectează coarctația de aortă și poate determina dacă hipertrofia ventriculului stâng a apărut consecutiv hipertensiunii arteriale susținute.

4. Managementul este îndreptat spre corectarea cauzei care stă la bază, ori de câte ori este posibil. Terapia antihipertensivă (Tabelul 28.14) este administrată pentru hipertensiune susținută care nu este legată de suprasarcină prin volum sau medicamente administrate concomitent. Hidralazina este cel mai

Tabelul 28.13. Cauze de hipertensiune neonatală
1. Vasculare
a. Tromboză arterială renală
b. Tromboză venoasă renală
c. Coarctație de aortă
d. Stenoză de arteră renală
e. Calcificări arteriale idiopatice
2. Renale
a. Uropatie obstructivă
b. Boala renală polichistică
c. Injurie renală acută
d. Boală cronică de rinichi
e. Tumori renale
f. Tumora Wilms
g. Glomerulonefrită
h. Pielonefrită
3. Endocrine
a. Hipoplazie suprarenaliană congenitală
b. Hiperaldosteronism primar
c. Hiperparatirodism
4. Neurologice
a. Presiune intracraniană crescută
b. Boala Cushing
c. Tumoră dezvoltată din crestele neurale
d. Angiom cerebral
e. Sindrom de sevraj medicamentos
5. Pulmonare
a. Displazie bronhopulmonară
(continuare)

Tabelul 28.13. *(Continuare)*
6. Medicamente
a. Corticosteroizi
b. Cafeină
c. Teofilină
d. Agenți adrenergici
e. Fenilefrină
7. Altele
a. Supraîncărcare lichidiană/electroliți
b. Intervenție chirurgicală abdominală
c. Asociat cu oxigenarea prin membrană extracorporeală (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation)

frecvent utilizată în faza acută sau ca medicament PRN. Amlodipina sau lisinoprilul sunt adesea utilizate pentru hipertensiune persistentă. Indiferent de necesitatea unor medicamente antihipertensive, în cea mai mare parte, hipertensiunea arterială dobândită neonatal se rezolvă în câțiva ani. Din cauza evoluției timpurii, cei care sunt externați din NICU prezintă un risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială în timpul adolescenței, în special cei care necesită tratament cu medicamente antihipertensive.

E. Tromboză vasculară renală

1. **Tromboza arterei renale (RAT, renal artery thrombosis)** este adesea legată de utilizarea cateterelor de arteră ombilicală, care pot obstrucționa sau emite un embol în artera renală. Alte cauze rare includ stările congenitale de hipercoagulare și hipotensiunea arterială severă. Deși managementul este controversat, opțiunile potențiale includ trombectomia, agenții trombolitici și îngrijirea medicală conservatoare, inclusiv terapia antihipertensivă. Rata de salvare renală chirurgicală nu este mai bună decât managementul medical. Ca și în cazul altor etiologii ale hipertensiunii neonatale, pacienții cu RAT unilaterală care primesc tratament conservator sunt de obicei normotensivi până la vârsta de 2 ani, nu mai necesită medicamente antihipertensive și au clearance-ul creatininei normal, deși unii prezintă atrofie renală unilaterală cu hipertrofie contralaterală compensatorie. Au fost raportate complicații pe termen lung cu hipertensiune arterială și/sau proteinurie și progresia insuficienței renale în adolescență (vezi Capitolul 44).
2. **Tromboza venoasă renală (RVT, renal vein thrombosis)** apare în prezența următoarelor condiții predispozante: hiperosmolaritate, policitemie, hipovolemie, stări de hipercoagulare și, prin urmare, este adesea asociată cu nounăscuții ce provin din mame diabetice sau cu utilizarea cateterelor venoase ombilicale. Au fost descrise cazuri de tromboză venoasă renală intrauterină și s-a constatat că asociau calcificarea trombului în vena cava inferioară (IVC, inferior vena cava). Semnele clinice clasice includ hematurie importantă, ade-

Tabelule 28.14. Agenți antihipertensivi pentru nou-născuți (vezi Anexa A pentru recomandări specifice privind dozele)

	Doze	Comentarii
Diuretice		
Furosemid	0,5-1,0 mg/kg/doză iv, im, po	Poate determina hiponatremie, hipokalemie, hipercalciurie
Clorotiazida	20-40 mg/kg/zi po la 12 ore	
Hidroclorotiazida	2-3 mg/kg/zi; de obicei divizată BID	
Vasodilatatoare		
Hidralazină	0,25-1,0 mg/kg/doză; la interval de 6-8 ore	Poate cauza tahicardie
Blocante ale canalelor de calciu		
Amlodipină	0,1-0,4 mg/kg/doză po; la 12-24 ore	Instalare lentă a acțiunii, foarte rar determină hipotensiune bruscă
Nifedipină	0,2 mg/kg/doză SL, po	Se folosește limitat la nou-născuți; poate determina tahicardie
Nicardipină	Se titrează, doza inițială 0,5 µg/kg/minut iv perfuzie continuă. Raportat până la 2 µg/kg/minut	Necesită perfuzie IV
Isradipine	0,05-0,15 mg/kg/doză administrată la 6-8 ore	Poate provoca hipotensiune arterială bruscă
Antagoniști β-receptori		
Propranolol	0,5-1,0 mg/kg/doză po; la 6-8 ore	Poate cauza bronhospasm
Antagoniști α sau β-receptori		
Labetalol	0,5-1,0 mg/kg/ doză iv; la 4-6 ore	Se folosește limitat la nou-născuți
Inhibitor ACE		
Lisinopril	0,07-0,6 mg/kg/zi po; la 24 ore	Poate determina oliguria, hiperkalemie, insuficiență renală
Captopril	<3 luni: 0,01-0,5 mg/kg/doză po; la 8 ore; >3 luni: 0,15-0,3 mg/kg/doză po; la 8 ore	
Enalapril	0,1-0,6 mg/kg/doză iv; la 8-24 ore	

iv, intravenos; im, intramuscular; po, pe cale orală; BID, de două ori zilnic; SL, sublingual; ACE, enzima de conversie a angiotensinei.

sea cu cheaguri, rinichi măriți, hipertensiune arterială și trombocitopenie. Alte simptome sunt nespecifice și includ vărsături, șoc, edeme ale extremităților inferioare și distensie abdominală. Diagnosticul RVT este confirmat prin ecografie care, de obicei, identifică un rinichi mărit cu hiperecogenitate omogenă difuză; studiul fluxurilor Doppler poate detecta trombi în IVC sau vena renală, ceea ce duce la absența fluxului renal. Diagnosticul diferențial include masele tumorale renale sau sindromul hemolitic uremic. De asemenea, managementul RVT este controversat.

Terapia inițială trebuie să se concentreze asupra menținerii circulației, echilibrului hidro-electrolitic, în timp ce sunt examinate condițiile clinice predispozante care stau la baza acesteia. Evaluarea statusului coagulării include numărul de trombocite, timpul de protrombină (PT, prothrombin time), timpul parțial de tromboplastină (PTT, partial thromboplastin time), fibrinogenul, produșii de degradare ai fibrinei și, dacă sunt sugestive antecedentele materne, prezența anticorpilor antifosfolipidici din lupus.

Nu există un consens privind utilizarea heparinei. Dacă există implicare unilaterală fără dovezi ale coagulării intravasculare diseminate (DIC, disseminated intravascular coagulation), este necesar un management conservator. Dacă există implicări bilaterale și dovezi ale DIC, este indicată o terapie mai agresivă deoarece nou-născutul este expus riscului unei pierderi totale a funcției renale. Terapia cu heparină trebuie inițiată cu un bolus de început de 50-100 unități/kg, urmat de perfuzie continuă cu 25-50 unități/kg pentru a menține PTT de 1,5 ori mai mare decât normal. Activitatea antitrombinei III (AT III) trebuie reevaluată înainte de inițierea tratamentului cu heparină, deoarece este necesară AT III pentru acțiunea anticoagulantă a heparinei. Recent, heparina cu greutate moleculară mică a fost utilizată atât ca tratament inițial pentru tromboză cât și ca terapie profilactică după recanalizarea vasului obstruat. În tratamentul pacienților cu tromboză sunt raportate doze de 200-300 anti-Fxa U/kg pentru a atinge un nivel terapeutic de 0,5-1,0 anti-Fxa U/mL. Dozele raportate variază de la 45 la 100 unități anti-Fxa/kg pentru a atinge nivelele profilactice de 0,2-0,4 anti-Fxa U/ml.

Terapia trombolitică cu streptokinază și urokinază, a fost utilizată atât în RAT cât și în RVT cu succes variabil, dar nu mai sunt disponibile comercial. Există experiență limitată în ceea ce privește utilizarea activatorului de tromboplastină (TPA, thromboplastin activator). Acesta se utilizează în doze mici (0,02-0,03 mg/kg) dacă există dovezi de sângerare și se titrează la valoarea PTT de 1,5 ori mai mare decât cea normală. Este posibil să fie necesară perfuzia cu plasmă pentru a genera activarea tromboplastinei. Trebuie să existe protamină și e-acid caproic la patul bolnavului deoarece pot apărea sângerări semnificative. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare dacă a existat un cateter al venei ombilicale, tromboza este bilaterală și implică principalele vene renale care duc la insuficiență renală. Acest tip de tromboză cel mai probabil a debutat în IVC, mai degrabă decât intrarenal și, prin urmare, este mult mai probabil să fie supus intervenției chirurgicale (vezi Capitolul 44).

F. **Proteinuria** în cantități mici în primele săptămâni de viață se întâlnește frecvent. După prima săptămână, proteinuria persistentă >250 mg/m^2/zi ar trebui să fie investigată (a se vedea Tabelul 28.4).

1. În general, **proteinuria ușoară** reflectă o leziune vasculară sau tubulară a rinichiului sau incapacitatea tubilor imaturi de a reabsorbi proteinele. Adminis-

trarea unor cantități mari de coloizi poate depăși capacitatea de reabsorbție a tubilor renali ai nou-născuților și poate duce la proteinurie ușoară.

2. **Proteinuria masivă** (>1,5 g/m^2/zi), hipoalbuminemia cu nivele de albumină serică <2,5 g/dl și edemele, sunt toate componentele sindromului nefrotic congenital. Indicațiile prenatale pentru diagnostic includ creșterea nivelurilor alfa-fetoproteinelor materne și placenta mărită de volum. Copiii cu forme severe de sindrom nefrotic congenital necesită zilnic albumină intravenoasă și Furosemid pentru îndepărtarea fluidului, diete bogate în conținut caloric, înlocuirea funcției tiroidei, fierului și vitaminelor din cauza pierderilor excesive ale proteinelor de legare și în cele din urmă, necesitatea nefrectomiei bilaterale și a transplantului renal. Acești copii prezintă un risc crescut de infecții și tromboze datorită pierderilor de imunoglobulină și pierderii proteinelor anticoagulante.

Tabelul 28.15. Etiologia hematuriei la nou-născuți

1. Necroză tubulară acută
2. Necroză corticală
3. Boală vasculară
a. Tromboză venoasă renală
b. Tromboză arterială renală
4. Sângerare sau tulburări de coagulare
a. Coagulare intravasculară diseminată
b. Trombocitopenie severă
c. Deficitul factorilor de coagulare
5. Anomalii urologice
6. Boală glomerulară
7. Tumori
a. Tumora Wilms
b. Neuroblastom
c. Angiom
8. Nefrocalcinoză
9. Traumă
a. Aspirare vezicală suprapubiană
b. Cateterizare uretrală

3. Nu este necesar un tratament specific pentru proteinuria ușoară. Tratați boala de bază și monitorizați proteinuria până când aceasta se remite.
4. Boala glomerulară este rară și, de obicei, asociată cu sindromul nefrotic congenital dacă apare în perioada de antepreșcolar.

G. **Hematuria** este definită ca fiind >5 hematii (RBC, red blood cells) pe câmpul microscopic. Este rar întâlnită la nou-născuți și trebuie să fie întotdeauna investigată.

1. Hematuria are multe cauze (Tabelul 28.15), incluzând boala hemoragică a nou-născutului dacă suplimentarea cu vitamina K nu a fost administrată. Diagnosticul diferențial pentru hematurie include colorarea cu cristale de urați a scutecului, mioglobinurie sau hemoglobinurie. O bandeletă urinară negativă cu sedimente benigne sugerează prezența uraților, în timp ce bandeletă pozitivă cu sediment negativ pentru RBC indică prezența pigmenților de globină. Sângerarea vaginală („pseudomenstrele") la fete sau o erupție cutanată severă este, de asemenea, o posibilă cauză de sângerare în scutece, sau o testare pozitivă pe bandelete urinare pentru hem.
2. Evaluarea hematuriei neonatale depinde de situația clinică. În funcție de aceasta, se poate lua în considerare efectuarea următoarelor teste: analiza urinii cu examinarea sedimentului, urocultura, ecografia tractului urinar superior și inferior, evaluarea funcției renale (creatinină serică și BUN) și teste de coagulare.

H. **Infecțiile de tract urinar**

1. Infecțiile tractului urinar la nou-născuți pot prezenta un spectru de manifestări: de la bacteriuria asimptomatică la pielonefrită și/sau sepsis. Trebuie obținută o urocultură de la orice copil cu febră, falimentul creșterii, alimentație necorespunzătoare, icter prelungit inexplicabil sau orice semne clinice de sepsis. UTI este mai puțin frecventă în primele 48 de ore de viață.
2. Diagnosticul este confirmat de urocultura pozitivă obținută prin aspirația suprapubiană a vezicii sau de o probă obținută prin cateterism vezical cu un număr de colonii ce depășește 1.000 de colonii pe milimetru. O hemocultură trebuie de asemenea obținută înainte de administrarea antibioticului, chiar și de la sugarii asimptomatici cu UTI. Deși majoritatea nou-născuților cu UTI au leucociturie, poate exista o infecție în absența leucocitelor în urină.
3. *Escherichia coli* provoacă aproximativ 75% din infecții. Restul sunt cauzate de alți bacili gram-negativi (*Klebsiella, Enterobacter, Proteus*) și de coci gram-pozitivi (enterococci, *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus*).
4. Evaluarea tractului urinar prin ecografie este necesară pentru a exclude hidronefroza, uropatia obstructivă, refluxul vezico-ureteral sever sau vezica neurogenă cu incapacitatea de a se goli. Drenarea adecvată sau ameliorarea obstrucției este necesară pentru controlul antibiotic al infecției. Deși controversată la copiii mai mari, este necesară o VCUG la nou-născuții care au avut o UTI pentru a defini anomalii ale tractului inferior și pentru a detecta refluxul. VUR apare la 40% dintre nou-născuții cu UTI și predomină ușor la băieți. Terapia inadecvată, în special în prezența anomaliilor urologice, ar putea duce la cicatrici renale cu potențiala dezvoltare a hipertensiunii arteriale și pierderea funcției renale.

5. Tratamentul inițial constă în antibiotice, de obicei o combinație de ampicilină și gentamicină, administrate parenteral. Alegerea finală a antibioticului se bazează pe sensibilitatea culturilor recoltate. Tratamentul este continuat timp de 10-14 zile, iar profilaxia cu amoxicilină (10 mg/kg/zi) este administrată până la efectuarea unei VCUG. Dacă este prezent VUR, trebuie continuat tratamentul profilactic. Pentru infecțiile cu debut tardiv (>7 zile) la sugarii spitalizați, unii specialiști ar sugera utilizarea mai degrabă a vancomicinei decât a ampicilinei pentru a acoperi posibilitatea dobândirii unei infecții din spital, până când rezultatele culturilor definitive sunt disponibile.
6. Decizia privind circumcizia se bazează în primul rând pe contextul cultural sau etnic. Datele privind riscul UTI, al cancerului penian și protecția împotriva bolilor cu transmitere sexuală la bărbații circumcișI și necircumcișI, nu sunt suficiente pentru a recomanda circumcizii de rutină. Indicațiile medicale pentru circumcizie includ retenția urinară din cauza aderențelor prepuțului sau a fimozei strânse. Circumcizia trebuie evitată în cazurile de hipospadias, ambiguitate genitală și tulburări de coagulare (vezi Capitolul 9).

I. **Tulburări tubulare**

1. **Sindromul Fanconi** este un grup de tulburări cu disfuncție generalizată a tubului proximal care determină pierderi excesive ale aminoacizilor, glucozei, fosfatului și bicarbonatului. Funcția glomerulară este de obicei normală.
   a. **Semnele clinice și de laborator** includ următoarele:
      i. Hipofosfatemia datorată pierderii excesive a fosfatului în urină. La acești pacienți, reabsorbția tubulară a fosfatului este anormal de scăzută. Rahitismul și osteoporoza sunt secundare hipofosfatemiei și pot apărea în perioada neonatală.
      ii. Acidoza metabolică este secundară pierderii de bicarbonat (acidoza tubulară renală proximală [RTA]).
      iii. Aminoaciduria și glicozuria nu au semne clinice sau simptome semnificative.
      iv. Acești sugari sunt adesea poliurici și, prin urmare, sunt expuși riscului de deshidratare semnificativă.
      v. Hipokaliemia, datorită excreției crescute de către tubulul distal pentru a compensa reabsorbția crescută a sodiului, este, de asemenea, frecventă și uneori semnificativă.

   b. **Etiologia.** Forma primară a sindromului Fanconi este rară în perioada neonatală și este un diagnostic de excludere. Deși au fost raportate cazuri familiale (în principal autozomal dominante), acestea sunt, în general, rare. Cele mai multe forme secundare ale sindromului din perioada neonatală sunt legate de erorile înnăscute de metabolism, inclusiv cistinoza, tirozinemia ereditară, intoleranța ereditară la fructoză, galactozemia, glicogenoza, sindromul Lowe (sindrom oculo-cerebro-renal) și tulburările mitocondriale. De asemenea, au fost descrise cazuri asociate cu toxicitatea metalelor grele.

2. **Acidoza tubulară renală (RTA, renal tubular acidosis)** este definită ca acidoza metabolică care rezultă din incapacitatea rinichilor de a elimina ionii de hidrogen sau de a reabsorbi bicarbonatul. Falimentul creșterii poate apărea în RTA.
   a. **RTA distală (tip I)** este cauzată de un defect de secreție a ionilor de hidrogen de către tubul distal. Urina nu poate fi acidifiată sub 6 pH. Aceasta este frecvent asociată cu hipercalciuria. Nefrocalcinoza (NC, nephrocalcinosis) este frecventă odată cu înaintarea în vârstă. În perioada neonatală, RTA distală poate fi primară, datorită unui defect genetic sau secundară mai multor afecțiuni.

   b. **RTA proximală (tip II)** este un defect în tubul proximal cu reabsorbție redusă de bicarbonat care duce la pierderea acestuia. Concentrația bicarbonatului seric scade până când atinge un prag anormal pentru reabsorbția bicarbonatului în tubul proximal (în general <16 mEq/l). Odată ce acest prag a fost atins, nicio cantitate semnificativă de bicarbonat nu ajunge la tubul distal, iar urina poate fi acidifiată la acel nivel. RTA proximală poate să apară ca un defect izolat sau în asociere cu sindromul Fanconi (vezi secțiunea III.I.1).
   c. **RTA hiperkaliemică (tipul IV; amintiți-vă că nu există niciun tip III)** este un rezultat al unei capacități combinat compromise a tubului distal de a elimina ionii de hidrogen și potasiu. În perioada neonatală, această tulburare se observă la nou-născuții cu deficiență de aldosteron, sindrom adrenogenital, reacție tubulară scăzută la aldosteron sau uropatii obstructive ca la pacienții de vârste mai mari.
   d. **Tratamentul RTA** se bazează pe corectarea acidozei cu terapie alcalină. Citratul de sodiu sau bicarbonatul de sodiu, de 2-3 mEq/kg/zi în doze divizate, este de obicei suficient pentru a trata RTA de tip I și de tip IV. Tratamentul RTA proximale necesită doze mai mari, uneori chiar până la 10 mEq/kg/zi de bicarbonat. În formele secundare de RTA, tratamentul cauzei primare conduce adesea la rezolvarea RTA.

J. **Nefrocalcinoza** este detectată prin examinări ecografice.

1. Nefrocalcinoza (NC) este în general asociată cu o stare de hipercalciurie. Medicamente asociate cu NC și creșterea excreției calciului urinar includ diureticele de ansă (cum ar fi furosemidul), metilxantinele, glucocorticoizii și vitamina D în doze farmacologice. În plus, hiperoxaluria, adesea asociată cu alimentația parenterală și hiperfosfaturie, facilitează depunerea cristalelor de calciu în rinichi.
2. Litiaza renală și NC secundară hiperoxaluriei/oxalozei primare, RTA sau UTI sunt rare la nou-născuți, deși aceste afecțiuni ar putea să apară în câteva luni de la naștere.
3. Sunt disponibile puține studii de urmărire a NC la nou-născuții prematuri. În general, funcția renală nu este semnificativ afectată, iar 75% dintre cazuri se rezolvă spontan adesea în primul an de viață, așa cum este demonstrat prin ecografie. Soluționarea acesteia poate dura până la 5-7 ani, și a fost raportată o disfuncție tubulară semnificativă la vârsta de 1-2 ani.
4. Nu este clar dacă NC necesită un tratament specific. Dacă este posibil, medicamente precum furosemidul care determină hipercalciurie, trebuie întrerupte. Modificarea sau adăugarea diureticelor tiazidice și a magneziului suplimentar la pacienții cu displazie bronhopulmonară cu necesitatea unei terapii diuretice pe termen lung poate fi de ajutor. Monitorizarea excreției urinare a calciului (raportul calciu urinar/creatinină urinară) ajută la determinarea răspunsului terapeutic.

K. **Prezența chisturilor renale** pot rezulta din anomalii de dezvoltare, cum ar fi displazia multichistică, sau din bolile induse genetic. Diagnosticul diferențial principal al bolii renale chistice bilaterale la nou-născut include **ARPKD, ADPKD** și boala glomerulochistică a rinichilor.

1. În ARPKD, defectul genetic se situează la nivelul cromozomului 6p21, care codifică un produs proteic nou, numit fibrocistină sau poliductină. La nou-născuții cu ARPKD, rinichii apar măriți de volum, cu hiperecogenitate la ecografie, cu un aspect tipic de „furtună de zăpadă", cu fibroză hepatică concomitentă și/sau ducte biliare dilatate. Pe de altă parte, chisturile macroscopice sunt de obicei detectate în cazurile de ADPKD și boala glomerulochistică, iar ficatul este cruțat. Semnele clinice ale ARPKD sunt variabile și includ rinichi omogeni, măriți bilateral, grade diferite de afectare renală, care de obicei progresează în timp până la insuficiență renală, și hipertensiune severă mediată de renină. Nou-născuții cu o afectare mai severă pot avea oligohidramios cu hipoplazie pulmonară și sindromul Potter, dar acești pacienți care supraviețuiesc perioadei neonatale pot fi candidați pentru transplantul renal, mai târziu în copilărie sau adolescență. ARPKD este întotdeauna asociată cu afectarea ficatului, care poate progresa până la insuficiență hepatică și necesită transplant în adolescență.
2. În ADPKD, o genă anormală PKD1 a fost identificată și localizată pe brațul scurt al cromozomului 16 și o a doua genă PKD2 localizată pe brațul lung al cromozomului 4. Aceste două gene se regăsesc la majoritatea pacienților cu ADPKD. Manifestările clinice includ mase renale bilaterale care sunt de obicei mai puțin simetrice decât în ARPKD. Datorită geneticii sale dominante, ADPKD este mult mai frecventă decât ARPKD, chiar și la nou-născuți.
3. Alte sindroame ereditare care se pot manifesta ca boală chistică renală includ scleroza tuberoasă, boala von Hippel-Lindau, displazie asfixiantă toracică Jeune, sindromul oro-facio-digital tip I, sindromul brahimesomelie-renal și trisomiile 9, 13, 18.

L. Tumorile renale sunt rare în perioada neonatală. Acestea includ nefromul mezoblastic și nefroblastomatoza. Diagnosticul diferențial include alte cauze ale formațiunilor renale (vezi Tabelul 28.2).

Bibliografie

Bailie MD. Renal function and disease. *Clin Perinatol* 1992;19(1):91–92.

Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, et al. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015;77:696–702.

Blowey DL, Duda PJ, Stokes P, et al. Incidence and treatment of hypertension in the neonatal intensive care unit. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:478–483.

Chiara A, Chirico G, Barbarini M, et al. Ultrasonic evaluation of kidney length in term and preterm infants. *Eur J Pediatr* 1989;149(2):94–95.

Coulthard MG, Vernon B. Managing acute renal failure in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F187–F192.

de Vries L, Levene MI. Measurement of renal size in preterm and term infants by real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1983;58(2):145–147.

Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:17–32.

dos Santos AC Jr, de Miranda DM, Simões e Silva AC. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an embryogenic review. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102:374–381.

29 Ventilația mecanică

Eric C. Eichenwald

PUNCTE CHEIE

- Folosirea suportului respirator neinvaziv scade frecvent necesitatea ventilației mecanice la nou-născuții prematuri cu detresă respiratorie.
- Ventilatoarele cu volum țintă, declanșate de pacient scad riscul de displazie bronhopulmonară la nou-născuții prematuri.
- Strategia de suport ventilator trebuie să țină cont de fiziopatologia bolii pulmonare care a dus la insuficiență respiratorie.

I. PRINCIPII GENERALE. Ventilația mecanică este o procedură invazivă de menținere a suportului vital, cu efecte multiple asupra sistemului cardiovascular. Scopul este de a optimiza atât schimburile de gaze cât și statusul clinic folosind minimul de concentrații de oxigen inspirat (FiO_2, fractional concentration of inspired oxygen) și de presiuni/volume curente. Strategia ventilatorie aplicată pentru a atinge acest scop depinde parțial de fiziopatogenia bolii. În plus, tehnologiile avansate recente au adus mai multe opțiuni terapeutice pentru nou-născuți.

II. TIPURI DE SUPORT VENTILATOR

A. Ventilația cu presiune pozitivă continuă (CPAP, continuous positive airway pressure)

1. **CPAP este de obicei realizată cu ajutorul unui ventilator, a unui sistem de administrare de sine stătător sau sistem CPAP „bubble" („cu bule").** Orice sistem folosit pentru a realiza CPAP trebuie să permită monitorizarea continuă a presiunii administrate și să fie echipat cu alarme de siguranță care să indice când presiunea depășește sau este sub nivelul dorit. Alternativ, CPAP poate fi administrat printr-un sistem simplificat care să asigure un flux de amestec de oxigen prin căile aeriene și cu capătul tubulaturii scufundat într-o soluție de 0,25% acid acetic în apă sterilă la adâncimea dorită, pentru a genera presiune (CPAP „cu bule"). De asemenea, sunt disponibile dispozitivele de CPAP de sine stătătoare cu flux variabil, în care rezistența expiratorie este scăzută, pe calea unei devieri fluidice la piesa nazală.
2. **Caracteristici generale.** În timp ce nou-născutul respiră spontan, un flux continuu de gaz încălzit și umidificat este circulat prin căile aeriene la o presiune setată în mod tipic la 3-8 cm H_2O, menținând un volum pulmonar crescut la sfârșitul expirului. Se pot ajusta concentrația amestecului de oxigen și presiunea în căile aeriene. Sistemele CPAP cu flux variabil

pot determina scăderea efortului respirator și pot îmbunătăți recrutarea pulmonară la nou-născuți, dar nu s-au dovedit a fi superioare modurilor convenționale de CPAP. De obicei CPAP este administrat prin canule nazale, canulă nazo-faringiană sau mască nazală. Nu trebuie folosit CPAP endotraheal, deoarece rezistența crescută a sondei endotraheale crește efortul respirator, în special la nou-născuții mici. Nu sunt recomandate corturile cu presiune pozitivă sau CPAP continuu pe mască.

3. **Avantaje**
   a. CPAP este mai puțin invazivă decât ventilația mecanică și produce mai puține injurii pulmonare.
   b. CPAP folosit precoce la un nou-născut cu sindrom de detresă respiratorie (RDS, respiratory distress syndrome) ajută la prevenirea colapsului alveolar și a căilor respiratorii și astfel reduce necesitatea ventilației mecanice.
   c. Folosirea imediată a CPAP, în sala de nașteri, la prematurii peste 24 săptămâni de gestație care respiră spontan, scade necesitatea ventilației mecanice și a administrării de surfactant. Studii individuale care au comparat folosirea inițială a CPAP (pe de o parte) și ventilația mecanică și terapia cu surfactant (pe de altă parte) au evidențiat rate similare de displazie bronhopulmonară (BPD, bronchopulmonary dysplasia). Totuși, meta-analiza studiilor prospective randomizate de CPAP precoce a arătat că folosirea inițială a acestuia este asociată cu scăderea riscului de deces prin BPD.
   d. CPAP scade frecvența crizelor de apnee obstructivă și mixtă la unii nou-născuți.

4. **Dezavantaje**
   a. CPAP nu este eficient la pacienții cu crize frecvente de apnee sau la cei cărora nu li se declanșează adecvat respirațiile spontane.
   b. În cazul existenței unor modificări severe ale complianței si rezistenței pulmonare, CPAP nu asigură un suport respirator adecvat.
   c. La nou-născuții mari, activi, este dificil din punct de vedere tehnic să se mențină CPAP nazal sau nazo-faringian.
   d. Nou-născuții cu CPAP înghit frecvent aer, ceea ce poate duce la distensie gastrică și la ridicarea diafragmului și necesită decompresie prin sondă gastrică.

5. **Indicații** (vezi secțiunea III.A)

B. Canule nazale cu flux crescut

1. Multe clinici au trecut la folosirea de canule nazale cu flux crescut (HFNC, high flow nasal canula) ca alternativă la dispozitivele de CPAP convenționale. HFNC permite administrarea unei presiuni de distensie prin căile aeriene ale nou-născutului cu o interfață mai simplă la pacient.
2. **Caracteristici generale.** HFNC se referă de obicei la administrarea unui amestec de oxigen încălzit și umidificat cu un flux >1L/min, pe calea unor canule mici binazale. Pe piață există două tipuri de dispozitive disponibile pentru a fi folosite la nou-născuți.
3. **Avantaje**
   a. Avantajele raportate ale HFNC includ folosirea cu ușurință, o interfață mai simplă în contact cu pacientul, o incidență mai mică a leziunilor nazale comparativ cu CPAP convențional.

   b. Studiile randomizate care compară HFNC versus CPAP ca suport postdetubare la prematuri până în prezent sunt limitate, dar sugerează că HFNC poate fi o alternativă acceptabilă la CPAP pentru mulți nou-născuți. Datele sugerează că eșecul HFNC poate fi mai mare decât al CPAP convențional la nou-născuții <26 de săptămâni de gestație.

4. **Dezavantaje**
   a. Dezavantaje potențiale includ distribuirea de presiuni de distensie cu variații mai mari (atât scăzute cât și crescute) și tendința la o durată mai lungă de suport respirator față de CPAP.

C. Ventilația cu limită de presiune, ciclu de timp și flux continuu a fost folosită de-a lungul timpului la nou-născuții cu insuficiență respiratorie, dar a fost înlocuită în cele mai multe unități de terapie intensivă neonatală cu ventilatoare declanșate de pacienți și ventilatoare cu volum țintă (vezi textul ce urmează).

1. **Caracteristici generale ale ventilației cu limită de presiune.** Un flux continuu de gaz încălzit si umidificat este circulat prin căile aeriene ale nou-născutului; gazul este un amestec de aer și oxigen astfel încât să se mențină nivelul dorit al saturației de oxigen. Sunt setate presiunea inspiratorie maximă (PI sau PIP, peak inspiratory pressure), presiunea la sfârșitul expirului (PEEP, positive end-expiratory pressure) și timpii respiratori (rata și durata inspirului și expirului).
2. **Avantaje**
   a. Fluxul continuu de gaz proaspăt permite nou-născutului să facă eforturi respiratorii spontane între respirațiile ventilatorului (IMV, intermittent mandatory ventilation).
   b. Este menținut un control bun al presiunilor respiratorii.
   c. Pot fi controlați independent timpii inspiratori și expiratori.
   d. Sistemul este relativ simplu și ieftin.
3. **Dezavantaje**
   a. Control scăzut asupra V_T (volum curent sau tidal).
   b. Sistemul nu răspude la modificările complianței sistemului respirator.
   c. Nou-născuții care respiră spontan și care au prea multe respirații asincrone cu respirațiile IMV (se opun, se împotrivesc ventilatorului), pot avea o ventilație pulmonară necorespunzatoare și au risc crescut de sindrom de pierdere de aer.

D. Ventilatoarele sincronizate și cele declanșate de pacient (patient triggered – se referă la cele assist/control = ventilație asistată, sau la cele presure support = cu suport de presiune) sunt adaptări ale ventilatoarelor limitate de presiune convenționale folosite la nou-născuți.

1. **Caracteristici generale.** Aceste ventilatoare au caracteristicile ventilatoarelor cu flux continuu, limită de presiune și ciclu de timp, combinate cu un senzor, fie de presiune în căile aeriene, fie de flux, fie de mișcări respiratorii. Prin măsurarea fluxului inspirator sau a mișcărilor respiratorii, ventilatoarele „IMV sincronizat" (SIMV, syncronized intermittent mandatory ventilation), distribuie ventilații cu presiune pozitivă intermitentă la o rată fixă în mod sincron cu eforturile respiratorii ale născutului. În timpul perioadelor de apnee, ventilatoarele SIMV continuă să distibuie rata IMV setată. În ventilația declanșată de pacient (patient triggerd) este distribuită o presiune pozitivă cu fiecare efort respirator al pacientului. Ca urmare, ventilatoarele distribuie mai

frecvent respirații cu presiune pozitivă permițând o scădere a PIP necesară pentru schimburile gazoase adecvate. În timpul apneei, ventilatorul în modul „patient triggered" asigură o rată IMV („control") selectată de operator. La unele ventilatoare, respirațiile SIMV pot fi suplimentate cu respirații cu suport de presiune (pressure supported) la copiii care respiră spontan. De asemenea, ventilatoarele echipate cu senzor de flux pot monitoriza continuu VT distribuit prin integrarea unui semnal de flux. De obicei sunt disponibile 2 tipuri de ventilații declanșate de pacient:

a. În ventilația assist/control (A/C) ventilatorul distribuie o respirație la fiecare efort respirator. Clinicianul setează timpul inspirator și presiunea maximă de inflație sau volumul țintă (target). De asemenea, clinicianul setează o frecvență minimă asigurată pentru a menține minut-ventilația adecvată în caz că rata respirațiilor spontane scade sub rata minimă selectată.

b. Ventilația cu suport de presiune (PSV, pressure support ventilation) este similară cu modul A/C prin faptul că fiecare respirație spontană a pacientului declanșează o respirație suport a ventilatorului. Însă fiecare respirație este terminată când fluxul respirator scade la un procent predeterminat al fluxului maxim (Peak flow) (de obicei 15% sau 20%). Ca urmare, pacientul determină rata si tipul respirației (timpul inspirator sau raportul timpilor inspirator și expirator). PSV contracarează rezistența opusă de sonda endotraheală și de circuitul de ventilator prin asigurarea unui flux respirator adițional care este limitat de o presiune presetată, selectată de clinician. O rată crescută a fluxului inspirator (un timp inspirator mai scurt sau pantă mai mare a curbei inspirului) scurtează timpul de obținere a presiunii maxime în căile respiratorii, ceea ce scade efortul respirator.

2. **Avantaje**

a. Sincronizarea respirațiilor administrate cu presiune pozitivă cu efortul respirator al copilului scade fenomenul de respirație asincronă cu respirațiile IMV („lupta" cu ventilatorul). Acest fapt poate scădea necesitatea medicației sedative și poate ajuta la „înțărcarea" de pe ventilator a nou-născuților.

b. Asincronia prelungită cu respirațiile ventilatorului în ventilația convențională IMV a fost asociată cu apariția fenomenelor de pierdere de aer și a hemoragiilor intraventriculare. Nu se știe dacă folosirea SIMV sau A/C reduce aceste complicații.

3. **Dezavantaje**

a. În anumite condiții, ventilatoarele pot declanșa inadecvat respirații ca urmare a unor semnale eronate sau pot să nu declanseze respirații (fail to trigger) datorită unor probleme de senzor.

b. Există puține date care să compare ventilația declanșată de pacient față de alte moduri de ventilație la nou-născut. PSV ar putea să nu fie adecvat pentru nou-născuții prematuri mici, cu respirații neregulate și episoade frecvente de apnee deoarece poate produce variații semnificative în ventilație. Cu toate acestea, unele date sugerează că atunci când sunt folosite la prematuri ca suport ventilator, inițial modurile de ventilație declanșate de pacient pot scădea markerii de inflamație pulmonară și pot facilita detubarea precoce.

4. **Indicații.** SIMV poate fi folosit când este indicat un ventilator convențional limitat de presiune. Dacă este disponibil, reprezintă modul preferat de terapie ventilatorie la copiii care respiră spontan în timp ce sunt pe IMV. Nu au fost stabilite indicațiile pentru A/C și PSV deși multe secții de NICU folosesc aceste moduri pentru avantajele observate de a utiliza PIP și VT mai mici.

E. Ventilatoare cu volum țintă. Tehnologia avansată în măsurarea VT distribuit a făcut din aceste ventilatoare prima linie de terapie la nou-născuții cu insuficiență respiratorie. Trebuie folosite doar ventilatoarele cu volum țintă proiectate în mod specific pentru nou-născuți. Ventilatoarele cu volum țintă sunt întotdeauna declanșate de pacient (patient-triggered).

1. **Caracteristici generale.** Ventilatoarele cu volum țintă sunt similare ventilatoarelor cu limită de presiune cu excepția faptului ca operatorul selectează VT distribuit și nu selectează PIP. „Volum-garantat" este un mod de SIMV limitat de presiune la care în timpul respirațiilor susținute mecanic, ventilatorul are drept țintă un VT ales de operator (de obicei 4-6 ml/kg). Volumul garantat permite un răspuns rapid al presiunilor ventilatorului la modificările de complianță pulmonară și poate fi folositor, în mod particular, la nou-născuții cu RDS care primesc terapie cu surfactant. „Presiunea reglată prin control de volum" (PRVC - pressure – regulated volume control) este un mod de ventilație modificat cu țintă de presiune (pressure-targeted) în care presiunea inspiratorie este ajustată secvețial pentru a distribui un volum inspirator setat cu cele mai mici presiuni posibile.

2. **Avantaje.** Presiunea variază automat în funcție de complianța sistemului pentru a distribui un VT selectat, scăzând astfel la minim variația minut-ventilației și evitând oscilații mari ale VT observate frecvent la ventilatoarele limitate de presiune. Date recente sugerează că ventilația cu volum țintă scade riscul de deces sau de BPD (displazie bronhopulmonară) la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (ELBW) probabil prin scăderea riscului de volum traumă.

3. **Dezavantaje**

a. Sistemul poate fi complicat și necesită abilități crescute pentru a opera cu el.

b. Deoarece VT la nou-născuți sunt mici, unele VT sunt pierdute în circuitul ventilatorului sau prin pierderi de aer în jurul sondei endotraheale. Unele ventilatoare compensează aceste pierderi având țintă volumul expirator în locul celui curent sau prin luarea în calcul a spațiului mort din circuit.

4. **Indicații.** Ventilatoarele cu volum țintă sunt utile în special în cazurile în care complianța pulmonară se modifică rapid, de exemplu la copiii care primesc terapie cu surfactant.

F. Ventilatia cu frecvență înaltă (HFV, high-frequency ventilation) este un adjuvant important al ventilației mecanice convenționale a nou-născuților. În SUA sunt aprobate pentru nou-născuți diferite tipuri de ventilatoare cu frecvență înaltă: ventilatoare cu frecvență înaltă oscilatorie (HFO, high frequency oscillator), ventilatoare cu frecvență înaltă cu întrerupător de flux (HFFI, high-frequency flow interrupter), ventilatoare cu frecvență înaltă cu jet (HFJ, high-frequency jet).

1. **Caracteristici generale.** Ventilatoarele disponibile cu frecvență înaltă sunt similare ca principiu chiar dacă au diferențe considerabile de proiectare. Toate sunt capabile să distribuie rate extrem de rapide (300-1.500 respirații/minut, 5-25 Hz; 1 Hz = 60 respirații/minut) cu un VT egal sau mai mic decât spațiul mort anatomic. Aceste ventilatoare aplică o presiune de distensie continuă pentru a menține volumul pulmonar crescut: VT mici sunt suprapuse la o rată rapidă. Ventilatoarele HFJ sunt legate de un dispozitiv de ventilație convențional cu limită de presiune, care este folosit să distribuie respirații intermitente „oftate/suspinate" necesare pentru a preveni atelectazia. Respirațiile „oftate" nu sunt folosite în ventilația HFO. La ventilatoarele HFFI și HFJ expirul este pasiv

(dependent de reculul peretelui toracic și de cel pulmonar), pe când în HFO expirul este activ. Mecanismul de schimb gazos nu este complet înțeles.

2. **Avantaje**
   a. HFV poate atinge ventilația adecvată evitând variațiile mari ale volumului pulmonar cerute de ventilatoarele convenționale și asociate cu injurii pulmonare. Ca urmare, HFV poate fi folosită în sindroamele de pierdere de aer (emfizem pulmonar interstițial PIE, pulmonary interstitial emphysema, pneumotorax) sau la nou-născuții la care ventilația mecanică eșuează.
   b. HFV permite folosirea de valori mai mari ale presiunii medii în căile aeriene (MAP, mean airway pressure) pentru recrutare alveolară, rezultând îmbunătățirea raportului ventilație/perfuzie (V/Q). Acest fapt poate fi avantajos la copiii cu insuficiență respiratorie severă, care au nevoie de valori mari ale MAP pe ventilatorul mecanic convențional pentru a menține oxigenarea.

3. **Dezavantaje.** În ciuda avantajelor teoretice ale HFV, în îngrijirile clinice de rutină nu au fost demonstrate beneficii semnificative ale acestei metode față de ventilația mecanică convențională. Doar un singur studiu controlat a observat o scădere ușoară a BPD la nou-născuții cu risc crescut, tratați cu HFO ca mod inițial de ventilație. Totuși, probabil că această experiență nu este general aplicabilă deoarece alte studii nu au arătat diferențe în acest sens. Aceste ventilatoare sunt mult mai complexe, mai scumpe și există o experiență clinică scăzută pe termen lung. Studiile inițiale cu HFO au sugerat un risc crescut de hemoragie intraventriculară semnificativă dar această complicație nu a fost observată în datele clinice recente. Nu sunt disponibile studii care să compare diferitele tipuri de ventilatoare cu frecvență înaltă, și de aceea nu sunt descrise, avantaje sau dezavantaje relative ale HFO, HFFI sau ale HFJ.

4. **Indicații.** HFV este folosită în principal ca terapie de salvare pentru nou-născuții la care terapia convențională a eșuat. Atât HFJ și HFO s-au observant a fi superioare ventilației convenționale la nou-născuții cu sindroame de pierdere de aer în special PIE (emfizem pulmonar interstițial). Noi nu folosim HFV ca mod inițial de suport ventilator mecanic din cauza riscului potențial de complicații și datorită faptului că HFV este echivalentă cu ventilația convențională în ceea ce privește incidența BPD.

G. Ventilația mecanică neinvazivă. Ventilația nazală cu presiune pozitivă intermitentă neonatală (NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation) asigură un suport respirator neinvaziv la prematurii care altfel ar necesita intubație endotraheală și ventilație mecanică. Este un supliment la CPAP. NIPPV suprapune inflații setate la o presiune de vârf. Aceste inflații sunt distribuite pe canule nazale sau pe mască. Unele dispozitive încearcă să sincronizeze inflațiile cu inspirațiile spontane ale nou-născutului. Nu este clar dacă NIPPV este superior CPAP convențional sau dacă previne necesitatea ventilației convenționale.

1. NIPPV a fost folosit în următoarele situații clinice:
   a. Apneea de prematuritate
   b. După detubare. S-a raportat că NIPPV, comparativ cu CPAP nazal, pare să reducă eșecul detubării la nou-născuții care au necesitat intubație și ventilație mecanică.
   c. Mod de ventilație primară la nou-născuții prematuri cu RDS.

III. INDICAȚII PENTRU SUPORT VENTILATOR

A. Indicațiile pentru CPAP la prematurii cu RDS includ:

1. Prematuri născuți recent cu RDS minim și necesități mici de O_2 suplimentar (pentru a preveni atelectazia).
2. Detresa respiratorie și necesitatea unui FiO_2 peste 0,30 cu cort.
3. FiO_2 peste 0,40 cu cort
4. Stabilizare inițială în sala de nașteri pentru prematurii extremi (25-28 de săptămâni de gestație).
5. Tratament inițial la nou-născuții prematuri cu detresă respiratorie moderată.
6. Retracții semnificative clinic și/sau detresă după detubare recentă.
7. În general, nou-născuții cu RDS care necesită FiO_2 peste 0,35-0,40 trebuie intubați, ventilați și administrată terapie de substituție cu surfactant. În unele NICU intubația pentru terapia cu surfactant la nou-născuții cu RDS este urmată imediat de detubare și CPAP. În general folosim ventilația mecanică pentru toți nou-născuții care primesc surfactant.
8. După detubare, pentru a facilita menținerea volumului pulmonar.
9. HFNC este probabil echivalent cu CPAP în stabilizarea postdetubare; în prezent nu este clar dacă este la fel de eficient în stabilizarea nou-născuților cu detresă respiratorie severă sau la nou-născuții <26 de săptămâni de gestație.

B. Indicațiile relative pentru ventilațiea mecanică a oricărui nou-născut cuprind urmatoarele:

1. Apneea frecventă, intermitentă care nu răspunde la terapia cu metilxantine.
2. Tratament precoce, când este anticipată folosirea ventilației mecanice datorită deteriorării schimburilor gazoase.
3. „Efort respirator" evident crescut la un nou-născut cu semne de detresă respiratorie moderată spre severă.
4. Administrarea de surfactant la nou-născuții cu RDS.

C. Indicații absolute pentru ventilația mecanică

1. Apneea prelungită
2. PaO_2 sub 50 mmHg, sau FiO_2 peste 0,80. Această indicație ar putea să nu se aplice la nou-născuții cu boală cardiacă congenitală cianogenă.
3. $PaCO_2$ peste 60-65 mmHg cu acidemie persistentă.
4. Anestezie generală.

IV CUM SUNT AFECTATE GAZELE SANGUINE ÎN FUNCȚIE DE MODIFICĂRILE PARAMETRILOR VENTILATORII

A. Oxigenarea (vezi Tabelul 29.1)

1. **FiO_2.** Scopul este de a menține oxigenarea tisulară adecvată. În general, aceasta poate fi realizată atingând o PaO_2 de 50-70 mmHg ceea ce duce la o saturație a hemoglobinei de 88-95% (vezi Fig. 29.1). Creșterea oxigenului inspirat este calea cea mai simplă și mai directă de a îmbunătăți oxigenarea. La

Tabelul 29.1. Modificări ventilatorii pentru a crește oxigenarea

Parametru	Avantaj	Dezavantaj
↑ FiO_2	Scade la minim barotrauma	Nu modifică raportul $\dot{V}/\dot{Q}$
	Ușor de administrat	Toxicitate directă în special la FiO_2 >0,6
↑ PIP sau VT	Îmbunătățește $\dot{V}/\dot{Q}$	Lezare pulmonară: pierderi de aer, BPD
↑ PEEP	Menține FRC (capacitatea reziduală functională)/previne colaps	Mută spre zona rigidă a curbei de complianță pulmonară
	Deschide căile aeriene obstruate	
		Crește efortul expirator și CO_2
		Crește spațiul mort
↑ TI	Crește MAP	Duce la frecvențe mai mici; poate necesita creștere PIP
	"timpul de deschidere critic"	Minut-ventilație mai mică pentru o combinație PEEP-PIP dată
↑ fluxului	Undă pătrată – crește MAP spre valori maxime	Creste forța de pătrundere. Lezare pulmonară mai mare
		Rezistență mai mare ce apare la flux mai mare
↑ frecvenței	Crește MAP în timp ce se utilizează PIP mai mică	PEEP inadecvat la frecvențe mari sau constante de timp lungi

Creșterea oricărui parametru (exceptand FiO_2) duce la presiuni medii mai mari în căile aeriene. ↑, creștere; FiO_2, concentrația în procente de oxigen inspirat; $\dot{V}/\dot{Q}$, raportul ventilație/perfuzie; PIP, presiunea inspiratorie de vârf (maximă); VT, Volumul Tidal (Volumul Curent); BPD, displazia bronhopulmonară; PEEP, presiunea pozitivă end-expiratorie (la sfârșitul expirului); FRC, functional residual capacity – capacitatea reziduală funcțională; TI, Timpul inspirator; MAP, mean airway pressure – presiunea medie în căile respiratorii.

nou-născuții prematuri riscul de retinopatie și toxicitatea pulmonară a oxigenului sunt argumente pentru a scădea la minim PaO_2 și pentru a monitoriza atent saturațiile de oxigen. Pentru unii nou-născuți cu alte afecțiuni, PaO_2 optim poate fi mai mare. Toxicitatea pulmonară directă începe să apară la valori ale FiO_2 >0,60-0,70.

2. **MAP** (presiunea medie în căile aeriene)
   a. MAP este media suprafeței situate sub curba undei de presiune. Cele mai multe ventilatoare afișează MAP sau pot fi echipate cu un dispozitiv care să o poată face. Poate fi calculată conform formulei: MAP = [(PIP –

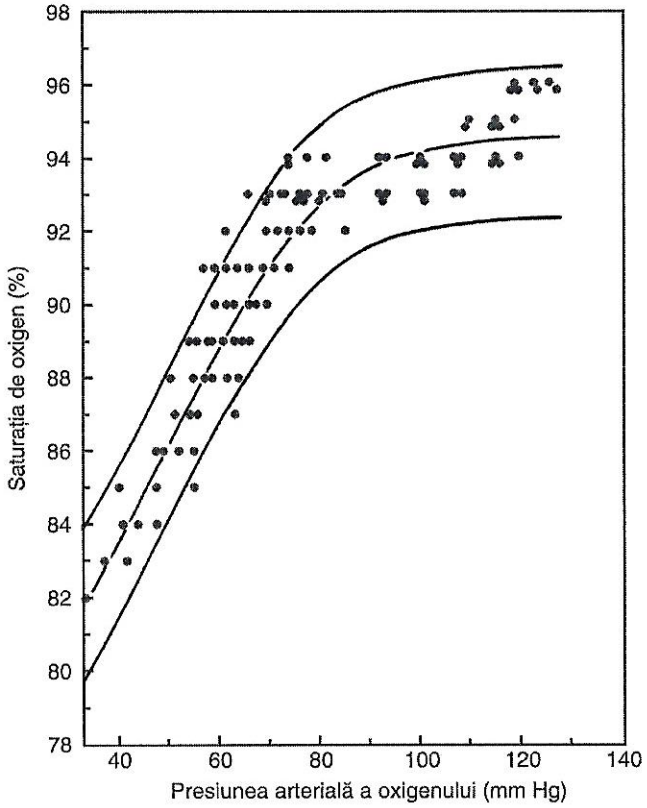


Figura 29.1. Comparație între perechile saturație de oxigen prin pulsoximetrie și presiunea oxigenului detectată cu electrod de oxigen în cateter ombilical arterial. Liniile reprezintă ±2 deviații standard (Modificat după Wasunna A. Whitelaw AG. Pulse oximetry in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987;62[9]:957.)

PEEP)(T_I) / T_I + T_E] + PEEP. MAP este crescută prin creșteri ale PEEP, PIP, T_I și ale frecvenței; toate aceste modificări duc la o PaO_2 mai mare, dar fiecare are efecte diferite pe $PaCO_2$. Pentru o creștere dată a MAP, creșterea PEEP duce la cea mai mare îmbunătățire a PaO_2.
b. MAP optim rezultă dintr-un echilibru între obținerea de PaO_2 optim, scăderea la minim a toxicității directe a oxigenului, a barotraumei și a volum-traumei, obținerea ventilației adecvate și scăderea la minim a efectelor adverse cardiovasculare. Probabil, lezarea pulmonară produsă de ventilator este legată cel mai mult de variația „vârf cu vârf" a volumului pulmonar, deși sunt implicate și modificările de presiune în căile respiratorii.
c. O MAP scăzută până la 5 cm H_2O poate fi suficientă la nou-născuții cu plămâni normali pe când la un nou-născut cu RDS sever pot fi necesari

Tabelul 29.2. Modificări ale parametrilor ventilatori pentru a crește ventilația și a scădea $PaCO_2$

Parametru	Avantaje	Dezavantaje
↑ ratei (frecvenței)	Ușor de titrat (permite ușor modificări fine)	Mentine același spațiu mort/VT
	Leziunea pulmonară este minimă	
		Poate duce la PEEP neadecvat (Inadvertent)
↑ PIP sau VT	Un volum circulat mai bun (raport spațiu mort/VT îmbunătățit)	Barotraumă mai mare
		Transferă spre o curbă de ventilație mai rigidă
↓ PEEP	Crește VT	Scade MAP
	Scade spațiul mort	Scade oxigenarea; poate duce la colaps alveolar
	Transferă spre o curbă mai abruptă de complianță	Deschide mai puțin căile aeriene obstruate/închise
↑ Flow	Permite TI mai mic, TE mai mare	Barotraumă mai mare
↑ TE	Permite timp mai mult pentru expir pasiv în condițiile unei constante de timp prelungite	Scurtează T_I
		Scade MAP
		Scade oxigenarea

$PaCO_2$, presiunea parțială a CO_2 arterial; ↑, creștere; VT, volum tidal; PEEP, presiune pozitivă end-expiratorie; PIP, presiunea maximă inspiratorie; ↑, scădere, MAP, presiune medie în căile aeriene; TI, timp inspirator; TE, timp expirator.

15 cm H_2O sau mai mult. MAP excesiv poate împiedica întoarcerea venoasă și poate afecta debitul cardiac.

3. **Ventilația** (vezi Tabelul 29.2)
   a. Eliminarea CO_2 depinde de minut ventilație. Deoarece minut ventilația este produsul dintre frecvența (rata) respiratorie și VT, creșteri ale ratei ventilatorului vor scădea $PaCO_2$. Creșteri ale VT pot fi obținute prin creșteri ale PIP la ventilatoarele cu ciclu de presiune sau prin creșterea volumului țintă la ventilatoarele volum-limitate sau cu volum garantat. Deoarece VT depinde de diferența dintre PIP și PEEP, scăderea PEEP îmbunătățește, de asemenea, ventilația. La VT foarte mici, volumul spațiului mort devine important și poate duce la retenție de CO_2.

   b. Valoarea optimă a $PaCO_2$ variază în funcție de boala de bază. Pentru prematurii foarte mici sau la nou-născuții cu sindrom de pierdere de aer poate fi tolerat un $PaCO_2$ de 50-60 mmHg pentru a scădea la minim leziunea indusă de ventilator; pH-ul obținut poate fi menținut >7,20-7,25.

V. STĂRI DE BOALĂ/PATOLOGICE

A. Efecte ale bolilor. Insuficiența respiratorie poate fi rezultatul a numeroase boli printr-o varietate de mecanisme fiziopatologice. Strategia ventilatorie optimă trebuie să țină seama de fiziopatologie, evoluția anticipată în timp și de vulnerabilitățile particulare ale pacienților.

B. Mecanica pulmonară influențează strategia ventilatorie selectată.

1. **Complianța este rigiditatea** sau distensibilitatea plămânului și a toracelui. Se referă la modificările de volum (ΔV) produse de schimbările de presiune (ΔP) sau ΔV/ΔP. Complianța este scăzută în deficitul de surfactant, exces de lichid pulmonar și fibroza pulmonară. De asemenea, este scăzută când plămânii sunt hiperinflați.
2. **Rezistența** este mecanismul prin care fluxul de aer este împiedicat să circule datorită forțelor de frecare dintre gaz și căile aeriene (rezistența în căile aeriene) sau dintre țesutul pulmonar și peretele toracic (rezistența vâscoasă tisulară); aceasta reprezintă raportul dintre variația de presiune și modificările de debit (flux) (l/secundă). Aproape jumătate din rezistența căilor aeriene este cea din căile aeriene superioare, inclusiv când este folosită sonda de intubație endo-traheală. Rezistența este crescută în boli caracterizate prin obstrucție în căile aeriene precum aspirația de meconiu și BPD. Rezistența se poate modifica rapid dacă, de exemplu, sonda endotraheală este parțial obstruată de secreții.
3. **Constanta de timp** este produsul dintre complianță (ml/cm H_2O) și rezistență (cm H_2O/ml/secundă). Aceasta este o măsură a timpului necesar pentru echilibrarea presiunilor dintre căile aeriene proximale și alveole. Constantele de timp expiratorii sunt oarecum mai lungi decât cele inspiratorii. Când constantele de timp sunt lungi, ca în aspirația de meconiu, trebuie avut grijă la setarea timpului inspirator și a ratei ventilatorului astfel încât să permită un inspir corespunzător pentru a furniza un VT necesar și un expir corespunzător pentru a evita PEEP inadecvat (inadvertent).
4. **Capacitatea reziduală funcțională (FRC, functional residual capacity)** este o masură a volumului pulmonar la sfârșitul expirului. FRC este scăzută în boli care permit colapsul alveolar, în particular în deficitul de surfactant.
5. **Raportul ventilație/perfuzie** (V/Q). Boli care reduc aria suprafeței alveolare (prin atelectazie, exudate inflamatorii sau obstrucție) permit șuntarea intrapulmonară a sângelui desaturat. Opusul apare în hipertensiunea pulmonară persistentă când șuntul extrapulmonar deviază fluxul sanguin de la plămanul ventilat. Ambele mecanisme duc la recircularea sistemică a sângelui desaturat.
6. **Efortul respirator** este important mai ales pentru nou-născuții mici și pentru cei cu boală pulmonară cronică la care rezistența crescută din căile aeriene, complianța pulmonară scăzută, peretele toracic compliant și musculatura slabă pot depăși necesitățile metabolice energetice și pot împiedica creșterea.

Tabelul 29.3. Fiziologia pulmonară neonatală în diferite stări de boală

Boală	Complianță (ml/cm H_2O)	Rezistență (cm H_2O/ml/s)	Constantă de timp (s)	FRC (ml/kg)	Raport V/Q	Efort
Normal la termen	4–6	20–40	0.25	30	—	—
RDS	↓↓	—	↓↓	↓	↓/↓↓	↑
Aspirație de meconiu	—/↓	↑↑	↑	↑/↑↑	↓↓	↑
BPD	↑/↓	↑↑	↑	↑↑	↓↓/↓	↑↑
Sindrom de pierdere de aer	↓↓	—/↑	—/↑	↑↑	↓/↓↓-	↑↑
VLBW apnee	↓	—	↓↓	—/↓	↓/—	—/↑

FRC, capacitate reziduală funcțională; $\dot{V}/\dot{Q}$, raport ventilație/perfuzie; –, modificări mici sau absente; RDS, sindrom de detresă respiratorie; ↓, scade; /, sau; ↑, crește; BPD, displazie bronhopulmonară; VLBW, greutate foarte mică la naștere (very low birth weight).

C. Stări specifice de boală. Sunt descrise în textul următor o parte din cele mai frecvente procese patologice împreună cu strategiile ventilatorii optime și sunt prezentate în Tabelul 29.3. Înainte de inițierea suportului ventilator, clinicienii trebuie să evalueze cauzele mecanice de detresă respiratorie, incluzând pneumotoraxul și obstrucția căilor aeriene.

1. RDS (vezi Capitolul 33)

a. Fiziopatologie. RDS este produs de deficitul de surfactant, ceea ce duce la scăderea severă a complianței (plămân rigid). Aceasta duce la colaps alveolar difuz și la alterarea raportului ventilație/perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$) și creșterea efortului respirator.

b. Înlocuirea surfactantului. Inițierea precoce a CPAP, de obicei în sala de naștere, poate evita necesitatea ventilației mecanice și terapia cu surfactant la mulți nou-născuți chiar și la vârste gestaționale foarte mici. Alternativ, unii autori recomandă intubația și inițierea ventilatiei mecanice precoce în cursul RDS pentru a administra prompt surfactant. Terapia cu surfactant modifică evoluția distinctivă în timp a RDS clasic cu fazele de escaladare, platou, și vindecare. Strategia ventilatorie trebuie să anticipeze creșterea riscului de pneumotorax deoarece cresc complianța și constantele de timp după îmbunătățirea rapidă datorată administrării de surfactant. Indiferent de abordare este acceptabilă o valoare a $PaCO_2$ mai mare față de cea fiziologică pentru a scădea la minim injuria plămânului indusă de ventilator.

c. Strategia ventilatorie

i. **CPAP.** La nou-născuții afectați ușor sau moderat, care ar putea să nu necesite intubație endotraheală și administrare de surfactant, CPAP este folosit foarte precoce în cursul bolii pentru a preveni posibilele atelectazii. CPAP este inițiat la 5-6 cm H_2O și crescut până la un maxim de 7-8 cm H_2O. Riscul de pneumotorax poate fi crescut la valori mai mari ale presiunii CPAP. CPAP este titrat prin evaluarea clinică a retracțiilor și a ratei respiratorii și prin saturația de O_2. În aceste condiții NIPPV poate fi o abordare alternativă la CPAP. În plus, la nou-născuții cu RDS mai sever trebuie luate în considerare intubația, administarea de surfactant, detubarea promptă urmată de CPAP (tehnica INSURE).

ii. **Ventilația mecanică** este folosită când raportul ventilație perfuzie este atât de sever afectat încât valoarea FiO_2 crescută și CPAP nu sunt adecvate pentru a menține schimburile gazoase, sau la nou-născuții care se epuizează (obosesc) în urma efortului respirator crescut. Datele sugerează că injuria pulmonară indusă de ventilator poate fi redusă de strategiile ventilatorii care evită variațiile largi ale VT; astfel, ventilația cu volum țintă, descrisă anterior este modul preferabil de ventilație la nou-născuții cu RDS. Obiectivul tuturor strategiilor de ventilație asistată la nou-născuții cu RDS ar trebui să fie acela de a asigura cel mai mic nivel posibil de suport respirator pentru a susține oxigenarea adecvată și ventilația, încercând în acelasi timp să reducă injuria acută sau cronică a plămânului, secundară barotraumei, volum-traumei și toxicității oxigenului. Abordarea preferată este de a menține MAP corespunzător cu un Ti setat inițial la 0,3 s și rata respirațiilor la aproximativ 20-40 respirații/min. Rar este necesar un Ti mai lung pentru a asigura ventilația adecvată.

iii. **VT** este setat inițial la 4-6 mL/kg și ajustat pentru a obține minut/ventilația adecvată. Dacă este folosită ventilația limitată de presiune PIP este estimată inițial prin excursii vizibile ale toracelui și de obicei ajunge la 20-25 cm H_2O.

iv. **PEEP.** PEEP de obicei este setată la 4-6 cm H_2O. Un PEEP mai mare poate interfera cu debitul cardiac.

v. **Flux.** Sunt necesare valori ale fluxului între 7 și 12 L/minut pentru a asigura un aspect relativ pătrat al undei de presiune. Pot fi necesare fluxuri mai mari la PIP foarte mari (>35 cm H_2O).

vi. **Frecvențele** sunt setate în general la 20-40 respirații/minut și ajustate în funcție de rezultatul gazelor sanguine.

vii. **„Înțărcarea".** Când starea pacientului se îmbunătățește sunt scăzute inițial FiO2 și PIP sau VT, alternând cu frecvența, evaluând excursiile toracelui, saturația de O_2 și rezultatele gazelor sanguine. În ventilația cu volum țintă, PIP va scădea automat ca răspuns la îmbunătățirea complianței; „înțărcarea" s-ar putea realiza prin scăderea nivelului țintă a VT. În modurile declanșate de pacient, de obicei nu este modificată frecvența de back-up (frecvența asigurată) a ventilatorului și pentru „înțărcare" de pe ventilator, sunt folosite valori progresiv scăzute ale PIP. De obicei, detubarea este făcută cu succes când frecvența ventilatorului este <20-25 respirații/minut sau când este necesar PIP sub

16-18 cm H_2O pentru a asigura V_T dorit. Înainte de detubare trebuie începută terapia cu citrat de cafeină pentru a facilita respirațiile spontane. Citratul de cafeină profilactic crește rata de succes a detubării la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere.

viii. **Avantaje și dezavantaje.** Această strategie ventilatorie crește la maxim recrutarea (deschiderea) alveolelor pulmonare dar există potențial de injurie pulmonară mai mare, ca urmare a PIP crescut și de volum-traumă secundară unui V_T mai mare.

ix. HFV poate fi inițiat dacă ventilația convențională nu poate menține schimburile gazoase la setări acceptabile. HFV trebuie folosit doar de clinicieni familiarizați cu acest mod de ventilație. Avem în vedere HFV când MAP necesar pentru schimburi adecvate depășește 10-11 cm H_2O la nou-născuții mici și 12 cm H_2O la nou-născuții mai mari, sau dacă apare sindrom de pierdere de aer. Strategiile diferă în funcție de modul de ventilație folosit HFJ, HFO sau HFFI. Preferăm ventilația HFO față de alte HFV disponibile deoarece este mai ușor de folosit și este aplicabilă la un număr mare de boli pulmonare și la diverse greutăți la naștere ale nou-născuților.

a) **Ventilația HFJ.** HFJ necesită un adaptor special la sonda de intubație endotraheală pentru a permite conexiunea cu porțiunea jet a ventilatorului.

1) **PIP și PEEP.** Presiunile de vârf în jet ventilație sunt setate cu aproximativ 20% mai mici față de cele folosite în ventilația convențională și ajustate pentru a asigura vibrații toracice corespunzatoare evidențiate clinic și prin determinarea de gaze sanguine. PIP, PEEP și FiO_2 sunt ajustate astfel încât să mențină oxigenarea. Eliminarea CO_2 depinde de diferența de presiune (PIP-PEEP). Deoarece presiunile de vârf necesare pentru a ventila sunt mai mici, PEEP poate fi crescută la 8-10 cm H_2O dacă este necesară îmbunătățirea oxigenării.

2) De obicei **frecvența** este setată la 420 respirații/minut cu un timp de deschidere a valvei inspiratorii jet de 0,02 secunde.

3) **Setarea ventilației convenționale.** După ce HFJ este ajustată corespunzător, rata ventilației convenționale este scăzută la 2-10 respirații/minut pentru a menține recrutarea alveolară. PIP este setat cu 2-3 cm H_2O mai mic decât jet PIP. În sindroamele de pierdere de aer ar fi mai avantajos să nu se distribuie respirații oftate/suspinate de către ventilatorul convențional atât timp cât PIP este suficient de mare pentru a menține volumul pulmonar.

4) **Înțărcarea** de ventilatorul HFJ este realizată scăzând jet PIP în funcție de determinările gazelor sanguine și prin scăderea FiO2. PEEP este scăzut în funcție de toleranță dacă sunt folosite presiuni mai mari de 4-5 cm H_2O. În general nu sunt modificate frecvența și timpul de deschidere al valvei jet.

5) **În ventilația HFFI** se folosesc aceleași strategii ca în HFJ.

b) **Ventilația HFO.** Parametrii selectați de operator în HFO includ MAP, frecvența și amplitudinea pistonului.

1) **MAP.** În RDS, MAP selectat inițial este de obicei mai mare cu 2-5 cm H_2O decât MAP folosit în ventilația convențională pentru a favoriza recrutarea alveolară. În HFO MAP este titrat în funcție de necesarul de oxigen astfel încât să asigure și expansiunea pulmonară adecvată pe radiografia toracică. Trebuie avut grijă să se evite hiperinflația pulmonară, care poate afecta în mod negativ distribuția de oxigen prin reducerea debitului cardiac.

2) **Frecvența este setată la 10-15 Hz.** Timpul inspirator este setat la 33%.

3) **Amplitudinea.** Modificările amplitudinii pistonului afectează în mod primar ventilația. Amplitudinea este setată să asigure o vibrație toracică adecvată în funcție de aspectul clinic și în funcție de gazele sangvine.

4) **Fluxul.** În general este adecvat un flux de 8-10 L/minut.

5) **„Înțărcarea".** În general primul parametru scăzut este FiO_2 urmat de MAP, după ce FiO_2 a ajuns <0,6, cu scăderi de 1-2 cm H_2O. Amplitudinea pistonului este ajustată prin urmărirea frecventă a vibrațiilor toracice și prin determinările gazelor sanguine. De obicei nu este ajustată frecvența decât dacă altfel nu pot fi realizate oxigenarea sau ventilația adecvată. Spre deosebire de ventilația mecanică convențională, scăderea frecvenței respirațiilor în ventilația HFO va îmbunătăți ventilația datorită efectelor asupra V_T distribuit. Deși nou-născuții pot fi detubați direct din HFV, în general detubăm nou-născutul după trecerea în ventilația convențională, atât în cazul HFJV cât și în cazul HFOV.

2. **Sindromul de aspirație de meconiu (MAS, meconium aspiration syndrome)** (vezi Capitolul 35)

a. Fiziopatologie. MAS rezultă din aspirația lichidului amniotic impregnat meconial. Severitatea sindromului este legată de injuria hipoxică asociată cât și de nivelul de lichid aspirat. Meconiul aspirat duce la obstrucția acută a căilor respiratorii, rezistență mult crescută în căile aeriene, atelectazie difuză, cu alterarea schimbului $\dot{V}/\dot{Q}$ și hiperinflație datorită efectului de valvă. Faza obstructivă este urmată de o fază inflamatorie, 12-24 ore mai târziu, ceea ce duce în continuare la recrutare alveolară. Aspirarea altor fluide (precum sânge sau lichid amniotic) are efecte similare dar mai ușoare.

b. Strategia de ventilație. Datorită efectului de valvă, administrarea de presiune pozitivă poate duce la pneumotorax sau la alt sindrom de pierdere de aer. Ca urmare, inițierea ventilației mecanice necesită o cântărire atentă a beneficiilor și riscurilor. Sunt de ajutor valori mici ale PEEP (4-5 cm H_2O) pentru a deschide căile aeriene parțial obstruate și pentru a îmbunătăți raportul $\dot{V}/\dot{Q}$. Valorile mai mari pot duce la hiperinflație. Dacă rezistența în căile aeriene este crescută și complianța normală, este necesară o strategie care să cuprindă frecvențe mici și presiuni/volume moderate. Dacă inflamația pulmonară (pneumonia) este mai mare pot fi folosite frecvențe mai mari. Deoarece nou-născuții mari cu sindrom de aspirație de meconiu (MAS) sever pot genera presiuni transpulmonare mari când se luptă cu ventilatorul și totodată, există o hiperexpansiune prin mecanism de valvă în cadrul bolii, aceștia ar trebui sedați, folosindu-se relaxarea musculară pentru a scădea la minim riscul de pierdere de aer. La unii nou-născuți poate fi utilă ventilația declanșată de pacient pentru a se evita necesitatea relaxării musculare. Vindecarea poate fi rapidă dacă boala este datorată în primul rând obstrucției căilor respiratorii sau prelungită dacă

este complicată cu leziuni pulmonare și inflamație severă. Deoarece se produce inactivarea secundară de surfactant, folosirea terapiei cu surfactant poate îmbunătăți complianța pulmonară cât și oxigenarea și trebuie luată în considerare în unele cazuri severe de aspirație de meconiu.

De asemenea, a fost folosită cu succes HFV la nou-născuții la care ventilația convențională nu a fost eficientă sau la cei cu sindrom de pierdere de aer. Strategiile sunt similare cu cele descrise anterior în text. În cazuri severe ar putea fi folositoare frecvențele mai mici (8-10 Hz) pentru a îmbunătăți oxigenarea și ventilația.

3. **BPD** (vezi Capitolul 34)
   a. Fiziopatologie. BPD (displazia bronhopulmonară) este produsă prin leziuni alveolare și ale căilor aeriene. Formarea de bule emfizematoase poate duce la un recul pulmonar scăzut. Fibroza și excesul de apă din plămâni conduc la complianță scăzută, rigiditate. Căile aeriene pot fi îngustate și fibrozate sau hiperreactive. Căile aeriene superioare pot fi hiperdestinse și pot conduce slab fluxul de aer. BPD este caracterizată prin atelectazie focală alternând cu zone de hiperinflație, cu scăderea raportului $\dot{V}/\dot{Q}$ creștere acută și cronică a rezistenței în căile aeriene și creștere semnificativă a efortului respirator.
   b. Strategia de ventilație. Strategia optimă este de a „înțărca" cât mai repede posibil nou-născuții de pe ventilator pentru a preveni viitoarele injurii pulmonare de cauze mecanice sau prin toxicitatea oxigenului. Dacă nu este posibil, setările ventilatorului trebuie să fie la cele mai mici valori care să permită reparația tisulară și creșterea pe termen lung. În general trebuie evitate ratele mai mici de 20 respirații/min pentru a preveni efortul respirator crescut dar, poate fi folosit un Ti mai lung (0,4-0,5) pentru a menține FRC. Unele centre folosesc în cazuri severe SIMV în combinație cu PSV pentru a îmbunătăți efortul respirator și ventilația. Uneori sunt necesare PIP mai mari (20-30 cm H_2O) din cauza plămânilor rigizi, deși rezistența mare împiedică transferul celei mai mari părți din presiune către alveole. Trebuie menținută oxigenarea (saturații de 90-92%), dar sunt permise valori mai mari ale CO_2 (55-65 mm Hg) dacă pH-ul asigurat este acceptabil. Decompensarea acută se poate produce din cauza bronhospasmului și acumulării de lichid interstițial. Acestea trebuie tratate cu ajustarea PIP, bronhodilatatoare și diuretice. „Crizele" de BPD în care oxigenarea și rezistența se înrăutățesc rapid din cauza colapsului mare al căilor aeriene pot fi tratate cu succes cu PEEP mai mare (7-8 cm H_2O). Desaturările frecvente, rapide, secundare scăderii acute a FRC în timpul plânsului, sau mișcărilor nou-născutului, răspund la modificarea FiO_2 dar, de asemenea, pot fi ameliorate parțial prin folosirea unui PEEP mai mare. „Înțărcarea" este un proces lent și dificil prin scăderea în funcție de toleranță a frecvenței cu 1-2 respirații/minut sau scăderea PIP cu 1 cm H_2O în fiecare zi. Din fericire, ca urmare a îmbunătățirii îngrijirilor medicale și ventilatorii sunt rare cazurile în care nou-născuții cu BPD ajung la traheotomie pentru ventilație cronică.

4. **Sindromul de pierdere de aer** (vezi Capitolul 38)
   a. Fiziopatologie. Pneumotoraxul și PIE sunt cele mai frecvente sindroame de pierdere de aer. Pneumotoraxul apare ca urmare a pătrunderii aerului prin ruptură în spațiul pleural. În PIE aerul interstițial reduce substanțial complianța și reculul pulmonar. În plus, aerul peribronșic și cel perivascular comprimă căile aeriene și patul vascular ducând la „bloc aerian".

b. Strategie de ventilație. Deoarece aerul pătrunde în interstiții pe toată perioada ciclului respirator, principalul scop este de a reduce MAP prin oricare dintre componentele sale (PIP sau VT, Ti sau PEEP) și de a asigura oxigenarea prin creșterea FiO_2. Această strategie este valabilă pentru toate sindroamele de pierdere de aer. Dacă nu este tolerată scăderea MAP pot fi încercate alte tehnici. Deoarece constanta de timp a aerului interstițial este mult mai lungă față de cea a aerului alveolar, uneori folosim frecvențe foarte rapide în ventilația convențională (până la 60 respirații pe minut) care permit ventilarea preferențială a alveolelor.

HFV este o terapie alternativă importantă pentru sindroamele de pierdere de aer severe și, dacă este disponibilă, poate fi terapia ventilatorie de elecție. Strategiile HFV pentru sindroamele de pierdere de aer diferă de cele folosite în boli alveolare difuze. Așa cum a fost prezentat la ventilația convențională scopul ventilației în sindroamele de pierdere de aer este de a scădea MAP și de a asigura oxigenarea pe baza FiO_2. În ventilația HFJ și în cea HFFI, este menținut PEEP la valori mai mici (4-6 cm H_2O) și sunt asigurate mai puține sau nicio respirație oftată/suspinată. În ventilația HFO, este folosită inițial aceeași MAP ca cea din ventilația convențională și frecvența este setată la 15 Hz. În încercarea de a limita expunerea la MAP la „înțărcare" aceasta este scăzută progresiv, tolerând FiO_2 mai mari.

5. **Apneea** (vezi Capitolul 31)
   a. Fiziopatologie. Uneori apneea este atât de severă încât necesită suport ventilator, chiar și în absența unei boli pulmonare. Această situație poate fi întâlnită în cadrul apneei de prematuritate sau postanestezie generală.
   b. Strategia de ventilație. Pentru nou-născuții complet dependenți de ventilator scopul este de a asigura o ventilație „fiziologică" folosind PEEP moderat (3-4 cm H_2O), flux de gaz scăzut, frecvențe normale (30-40 respirații pe minut) cu PIP sau VT ajustat astfel încât să prevină hiperventilația (10-18 cm H_2O). Nu este necesar un Ti prelungit. Pentru nou-născuții care necesită ventilație din cauza crizelor de apnee intermitente dar prelungite pot fi suficiente rate scăzute (12-15 respirații/minut).

VI. TERAPII COMPLEMENTARE VENTILAȚIEI MECANICE

A. Sedarea (vezi schema în ghidurile de ventilație și de sedare și în Capitolele 69 și 70). Sedarea poate fi folosită când agitația și detresa sunt asociate cu o labilitate excesivă a oxigenului și hipoxemie. Deși această problemă este mai frecventă la nou-născuții care sunt ventilați pe termen lung, nou-născuții cu boală acută pot beneficia ocazional de sedare. Morfina (0,05-0,1 mg/kg) sau Fentanylul (1-3 μg/kg) pot fi folosite, dar pot duce la deprimare neurologică. Folosirea îndelungată poate duce la dependență. Lorazepam (0,05-0,1 mg/kg/doză la interval de 4-6 ore) sau Midazolam (0,05- 0,1 mg/kg/doză la fiecare 2-4 ore) au fost utizate la nou-născuții mai maturi și în situații cronice. La prematuri pot fi de ajutor pentru scăderea agitației și a medicatiei sedative metode non-farmacologice precum limitarea luminii și a zgomotului din mediul înconjurător și asigurarea de suport comportamental. Așa cum am prezentat, SIMV sau ventilația declanșată de pacient pot contribui, de asemenea, la diminuarea agitației și labilității ventilației.

B. Relaxarea musculară cu bromura de pancuronium (0,1 mg/kg doză, repetată la nevoie) sau vercuronium (0,1 mg/kg/doză) este rar folosită, dar poate fi indi-

cată la unii nou-născuți care nu au reușit să fie sedați și care continuă să respire defazat față de ventilator după multiple încercări de găsire a setărilor potrivite. Necesitatea de relaxare musculară este scăzută la ventilația declanșată de pacient deoarece nou-născuții vor respira „în sincron" cu respirațiile date de ventilator. Deși nu sunt disponibile date clare, schimburile gazoase ar putea fi îmbunătățite la unii nou-născuți după relaxare musculară. Relaxarea musculară prelungită duce la retenție de lichid și la scăderea complianței pulmonare. Nou-născuții care primesc relaxante musculare sunt sedați de rutină.

C. **Monitorizarea gazelor sanguine** (vezi Capitolul 30). Toți nou-născuții ventilați mecanic necesită monitorizarea continuă a saturației de oxigen și măsurători intermitente ale gazelor sanguine.

VII. COMPLICAȚII ȘI SECHELE. Ventilația mecanică este o tehnologie complicată și invazivă care poate duce la numeroase efecte adverse atât iatrogene cât și la unele care nu pot fi evitate.

A. **Leziunile pulmonare și toxicitatea oxigenului.**

1. **BPD** este legată de presiunea crescută în căile aeriene și de variațiile volumului pulmonar, la care contribuie, de asemenea, toxicitatea oxigenului, imaturitatea anatomică și fiziologică și susceptibilitatea individuală.
2. **Sindromul de pierdere de aer** este legat direct de presiunea crescută din căile aeriene. Riscul este crescut la MAP în exces de 14 cm H_2O.

B. **Mecanice**

1. Obstrucția sondei endotraheale poate duce la hipoxemie și acidoză respiratorie.
2. Funcționarea defectuoasă a echipamentului, în particular deconectarea, nu este rară și necesită sisteme de alarmă active și corespunzătoare cât și vigilență.

C. **Complicații ale monitorizării invazive**

1. Obstrucție arterială periferică cu infarct (vezi Capitolul 44)
2. Tromboza aortică din cauza cateterului ombilical arterial, ducând ocazional la afectare renală și hipertensiune.
3. Emboli migrați din catetere în mod particular la nivelul extremităților, patului splahnic sau chiar creier.

D. **Anatomice**

1. Stenoze subglotice cauzate de intubația prelungită; risc crescut cu reintubații multiple.
2. Traheomalacie dobândită prin intubație prelungită
3. Excrescențe palatine date de intubația orotraheală.
4. Lezarea corzilor vocale.

Bibliografie

Goldsmith J, Karotkin E. *Assisted Ventilation of the Neonate.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2010.

30 Monitorizarea gazelor sangvine și a funcției pulmonare

Lawrence M. Rhein

PUNCTE CHEIE

- Monitorizarea oxigenării și a ventilației este esențială pentru evaluarea funcției respiratorii.
- Pulsoximetria este principala metodă de monitorizare noninvazivă a oxigenului la nou-născuți.
- Politica unității de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) este esențială pentru a ghida valorile țintă ale saturației și limitele alarmelor la nou-născuții tratați cu oxigen suplimentar.

I. PRINCIPII GENERALE. Sunt folosite atât tehnicile invazive cât și cele neinvazive pentru a monitoriza clinic aparatul respirator. Deși ambele metode sunt limitate, monitorizarea oxigenării și a ventilației este esențială pentru a evalua funcția respiratorie. Tehnicile invazive, inclusiv monitorizarea gazelor sanguine permit (i) evaluarea schimburilor gazoase pulmonare; (ii) determinarea saturației în oxigen, a hemoglobinei și a conținutului de oxigen arterial (iii) evaluarea distribuției tisulare adecvate a oxigenului. Tehnicile non-invazive pot fi mai puțin specifice, dar permit efectuarea mai facilă a măsurătorilor seriate și identificarea tendințelor de variație.

II. FOLOSIREA OXIGENULUI ȘI MONITORIZAREA. Cauzele de hipoxemie includ hipoventilația, alterarea raportului ventilație/perfuzie, tulburările de difuziune și șunturile. Suplimentarea aerului cu oxigen este eficientă în special pentru tulburările de difuziune dar ineficientă în tratarea hipoventilației. În situații de urgență, trebuie administrat suficient oxigen pentru a combate cianoza. Trebuie inițiată cât mai repede posibil monitorizarea oxigenului cu ajutorul pulsoximetriei și trebuie ajustată concentrația de oxigen pentru a menține valorile saturației în intervalul țintă. Ori de câte ori este administrat oxigen suplimentar trebuie folosit un barbotor de oxigen și un pulsoximetru. Monitorizarea oxigenului este necesară atât pentru a reduce injuria hipoxică a țesuturilor, cât și pentru a scădea la minim injuria oxidativă a plămânilor sau a retinei imature a nou-născuților prematuri.

A. Analiza gazelor sanguine (ABG, arterial blood gas). Valorile arteriale ale PO_2 (PaO_2) şi PCO_2 ($PaCO_2$) reprezintă indicatori direcţi ai eficienţei schimburilor gazoase la nou-născuţii cu boală acută pulmonară. „Standardul de aur" al monitorizarii oxigenului este PaO_2 masurată în condiţii de echilibru cu ajutorul unui cateter intraarterial.

1. **Valori uzuale.** Cele mai multe surse din literatura de specialitate consideră că intervalul de valori ţintă acceptabil pentru PaO_2 este 50-80 mmHg. Prematurii care necesită suport respirator pot prezenta variaţii mari ale valorilor PaO_2. În aceste circumstanţe, o singură determinare a gazelor sanguine nu poate reflecta cu acurateţe tendinţa de oxigenare.
2. **Recoltarea.** Pentru a scădea la minim erorile de recoltare sau de diluţie, probele de ABG trebuie colectate în seringi heparinizate folosite special în acest scop. Cele mai multe analizoare de gaze permit atât determinarea valorilor gazelor sanguine precum şi a altor parametri din sânge, în probe de 0,2-0,3 ml. Probele trebuie prelucrate în 15 minute sau păstrate în gheaţă dacă sunt trimise la un laborator situat la distanţă. Prelevarea de gaze sanguine prin puncţie percutană este folosită când nu sunt necesare masurători frecvente sau când nu este disponibil un cateter intravascular. Oricum, disconfortul puncţionării poate duce la agitaţie şi la scăderea PaO_2; ca urmare, valoarea obţinută subestimează valoarea reală.

B. Monitorizarea neinvazivă. Furnizează date în timp real asupra tendinţelor, ceea ce este folositor în mod particular la nou-născuţii care prezintă oscilaţii frecvente ale PaO_2 şi ale saturaţiei de oxigen. De asemenea, dispozitivele neinvazive pot să reducă frecvenţa recoltărilor de gaze sanguine la pacienţii stabili.

1. **Pulsoximetria** este principala metodă de monitorizare neinvazivă a oxigenului la nou-născuţi. Pulsoximetria furnizează o măsurătoare continuă a saturaţiei de oxigen a hemoglobinei (SaO_2 sau SpO_2) cu acurateţe crescută (±3%) când este comparată cu valorile de control măsurate prin co-oximetrie cel puţin până la saturaţia de 70%.
   a. Caracteristici generale. Oximetrele depind de caracteristicile de absorbţie diferite ale hemoglobinei oxigenate comparativ cu cea redusă, pentru diferite lungimi de undă. Sunt măsurate diferenţele de transmitere a 2 sau mai multe lungimi de undă (de obicei în infraroşu [IR]) prin ţesuturi cu flux de sânge pulsatil. Pe baza valorilor măsurate este calculată proporţia de hemoglobină oxigenată şi redusă şi afişată ca procent de saturaţie. Pulsoximetrele moderne pot diferenţia eficient masurătorile eronate de cele valide. Sensibilitatea detectării hipoxemiei la pulsoximetre depinde de timpul mediu al pulsoximetrului respectiv. Timpii medii mai scurţi detectează mai sensibil hipoxemia comparativ cu timpii medii mai lungi.
   b. Dezavantaje. Pulsoximetria nu măsoară PaO_2 şi astfel nu este sensibilă pentru a detecta hiperoxia. Datorită formei curbei de disociere a hemoglobinei, dacă SaO_2 este >95% atunci PaO_2 este impredictibilă. În aceste condiţii PaO_2 poate fi >100 mmHg. Mişcările pacienţilor şi amplitudinile mici ale undelor la prematurii mici pot duce la erori care să indice false episoade de desaturare deşi noile modificări de soft au redus această problemă. Alte surse potenţiale de erori includ plasarea necorespunzatoare a senzorului, prezenţa luminii intense (unele dispozitive de fototerapie), valoarea hemoglobinei fetale >50% şi prezenţa carboxihemoglobinei sau a methemoglobinei.

   c. Valori ţintă ale saturaţiei. Nu se cunoaşte încă intervalul optim al saturaţiei de oxigen, în special la prematuri. O analiză sistematică şi meta-analiza a mai multor studii controlate, randomizate, multicentrice au concluzionat că saturaţia de oxigen ţintă de 85-89% este asociată cu un risc crescut de mortalitate şi de enterocolită necrozantă, dar cu un risc scăzut de retinopatie de prematuritate. Oricum, meta-analizele recente sugerează că există o incertitudine prea mare pentru a face recomandări clare. În studiile mai vechi care vizau valori ale saturaţiei de oxigen la prematuri după perioada postnatală imediată (STOP-ROP [supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopaty of prematurity] şi BOOST [benefits of oxigen saturation targeting]), s-a observant că SaO_2 >95% la prematurii care au primit oxigen suplimentar a fost asociată cu nevoia de administrare prelungită a oxigenului. Determinarea saturaţiei ţintă optime poate fi incertă deoarece unii nou-născuţi pot fi mai vulnerabili la injuria oxidativă iar alţii la hipoxie. Aceste vulnerabilităţi pot afecta în mod diferit organele periferice (ex. ochii, creierul şi intestinul) şi pot varia în timp odată cu maturarea organelor.

   Deoarece valoarea optimă de oxigen nu este clară, este esenţială existenţa unei politici a unităţii de terapie intensivă neonatală. O abordare ar fi următoarea: pentru nou-născuţii care necesită oxigen suplimentar, menţinem oxigenul în intervalul 88-92%, dacă au sub vârsta gestaţională de 29 săptămâni sau sub 1.250 g (limitele alarmelor monitorului 85-93%) până la 36 de săptămâni vârstă postmenstruală, când limita superioară se modifică la >93%. Pentru prematurii cu vârsta gestaţională >29 săptămâni sau când ating 29 săptămâni vârstă postmenstruală menţinem SaO_2 între 88% şi 95% (limitele de alarmă la monitor 85-97%). Dacă sunt menţinute aceste valori PaO_2 va depăşi rar 90 mmHg. Alte unităţi NICU pot avea ca ţintă un interval uşor mai mare pentru SaO_2 şi un set mai larg de limite de alarmă.

2. **Monitorizarea transcutanată a oxigenului** ($PtcO_2$) poate fi folositoare în tratamentul bolilor cardiopulmonare acute în primele 2 săptămâni postnatal dacă nu este posibilă cateterizarea arterială. Oricum această tehnică a fost înlocuită în NICU cu pulsoximetria.

III. EVALUAREA VENTILAŢIEI PULMONARE.

Ventilaţia alveolară este evaluată prin măsurarea directă sau noninvazivă a PCO_2. Trebuie evitate valorile mici ale PCO_2 deoarece distensia excesivă a plămânului imatur a fost asociată cu injuria acestuia. Strategia cu „hipercapnie permisivă" la nou-născuţii ventilaţi mecanic, în general, tolerează valori ale PCO_2 de 50-65 mmHg.

A. Determinarea gazelor sanguine. În cazul monitorizării oxigenului, cel mai precis indicator al ventilaţiei alveolare este valoarea $PaCO_2$ obţinută în stare de echilibru cu ajutorul unui cateter intraarterial. Însă, lipsa cateterului limitează disponibilitatea acestor probe pentru mulţi pacienţi, în special pentru cei cu insuficienţă pulmonară cronică. Sângele obţinut prin puncţie arterială percutană este o alternativă dar este posibil să nu reflecte valori în stare de echilibru datorită erorilor date de durere şi agitaţie.

1. **Sângele venos** recoltat prin cateter central poate fi folosit în anumite circumstanţe. Dacă ventilaţia alveolară şi funcţia circulatorie sunt normale,

PCO_2 venos depăşeşte valoarea arterială cu 5-6 mmHg. Însă, în cazuri de hipoventilaţie semnificativă sau disfuncţie circulatorie, această relaţie nu este predictibilă.

2. **Gaze sangvine capilare.** Valorile PCO_2 şi ale pH-ului obţinute din probe capilare colectate corespunzător pot reflecta destul de aproapiat valorile arteriale. Extremitatea trebuie încălzită şi apoi colectată proba de sânge care curge liber, în condiţii strict anaerobe, fără comprimarea extremităţii. Aceste condiţii sunt greu de îndeplinit la nou-născuţii prematuri mici.

B. Monitorizarea neinvazivă a CO_2. Măsurarea $PaCO_2$ prin recoltarea şi analiza gazelor sanguine reprezintă standardul de aur în evaluarea ventilaţiei. Din nefericire, $PaCO_2$ poate avea valori dinamice, care se modifică rapid şi nu sunt reflectate cu precizie de o singură măsurătoare invazivă. Pentru a se depăşi aceste limite, pot fi folosite monitoarele neinvazive care să asigure o estimare continuă a $PaCO_2$. Cele 2 metode, disponibile cel mai frecvent, pentru măsurarea neinvazivă sunt monitorizarea transcutanată şi capnografia.

1. **Monitorizarea transcutanată ($PtcCO_2$)** estimează $PaCO_2$ prin măsurători electrochimice ale difuziunii gazului CO_2 prin ţesuturile corpului şi piele. Un senzor situat pe suprafaţa pielii măsoară Ph-ul unei soluţii electrolitice ce este separată printr-o membrană permeabilă de piele. Senzorul este încălzit la 42-43°C pentru a induce hiperemie locală, vasodilataţie în patul capilar dermic de sub senzor, creşterea fluxului sanguin arterial. Această vasodilataţie facilitează difuziunea CO_2. Frecvent, $PtcCO_2$ este uşor mai mare decât valoarea corespunzătoare a $PaCO_2$. Cel mai probabil aceasta se datorează celor doi factori principali: în primul rând temperatura crescută alterează solubilitatea CO_2, iar în al doilea rând, hiperemia creşte metabolismul celulelor cutanate, ceea ce contribuie la valorile crescute ale CO_2. Ca urmare $PtcCO_2$ poate necesita algoritmi de corecţie pentru a alinia mai mult valorile monitorului cu $PaCO_2$.
   a. În general, monitorizarea transcutanată este considerată o metodă sigură. Însă, la locul de măsurare pot să apară injurii tisulare, ce includ flictene, arsuri şi escare ale pielii. În general este evitată monitorizarea continuă din cauza faptului că tehnologia implică hiperemie la locul de aplicare al senzorului şi complicaţii legate de piele, atunci când $PtcCO_2$ rămâne stabil pentru o perioadă lungă de timp. Pacienţii cu tegumente care nu sunt integre sau cu alergie de contact nu sunt candidaţi buni pentru $PtcCO_2$.
   b. În anumite situaţii clinice există o discrepanţă mare între $PtcCO_2$ şi $PaCO_2$. Aceste situaţii includ plasarea sau aplicarea necorespunzătoare a senzorului, factori asociaţi cu mărirea distanţei de la sensor la capilare (de exemplu edem de perete şi piele sau ţesut subcutanat îngroşat), perfuzia tisulară scăzută la locul de plasare al probei, sau hiperoxemia ($PaO_2 > 100$ torr).
   c. Presiunea tisulară a dioxidului de carbon o depăşeşte pe cea arterială în mod normal cu o medie de 4 mmHg, dar acest gradient poate fi mai mult decât dublu în prezenţa hipercapniei. Necesitatea unui nivel crescut de atenţie şi experienţa au dus la utilizarea limitată a acestei tehnici.

2. **Capnografia** se referă la măsurarea noninvazivă, de-a lungul timpului, a presiunii parţiale a dioxidului de carbon în aerul expirat, exprimat sub formă de concentraţie de CO_2. Relaţia dintre concentraţia de CO_2 şi

timp poate fi reprezentată grafic sub formă de unde, capnogramă sau poate fi folosită pentru a determina concentraţia maximă de CO_2 la sfârşitul fiecarei respiraţii curente (tidal) sau end-tidal CO_2 ($EtCO_2$). Capnografia a fost mult folosită în Statele Unite ale Americii în 1980; utilităţile clinice ale metodei cuprind evaluarea severităţii bolii, răspunsul la terapie şi confirmarea poziţionării corecte a tubului endotraheal.
a. Capnografia foloseşte radiaţie şi absorbţie IR pentru a detecta CO_2. Moleculele de CO_2 absorb radiaţiile IR la o lungime de undă specifică (4,26 μm). Monitoarele CO_2 folosesc senzori uşori IR care emit lumina IR printr-o fereastră adaptativă către un fotodetector sensibil la banda IR a CO_2. Absorbţia radiaţiei IR este intens corelată cu concentraţia CO_2 prezent.
b. Dispozitivele de capnografie sunt împărţite pe categorii în funcţie de locul de unde se culeg probele şi astfel, în funcţie de tipul de pacient la care sunt eficiente.

i. Dispozitivele convenţionale, din mijlocul fluxului măsoară CO_2 direct din căile aeriene cu senzorul localizat la adaptorul pentru căi aeriene la capătul sondei endotraheale, între circuitul de respiraţie şi sonda endotraheală. Semnalele detectate sunt amplificate şi transmise prin cablu spre un monitor unde este calculată şi afişată presiunea parţială a CO_2. Senzorii de flux de bază sunt încălziţi uşor peste temperatura corpului, pentru a preveni condensarea vaporilor de apă, deoarece aceasta poate duce la înregistrarea unui CO_2 fals crescut. Dezavantajele potenţiale ale capnografiei convenţionale includ fragilitatea relativă a adaptoarelor, spaţiul mort crescut, greutatea suplimentară pe căile aeriene şi folosirea limitată doar la pacienţii intubaţi.

ii. Dispozitivele de flux laterale măsoară CO_2 pe calea unor canule nazale sau nazo-orale prin aspirarea unei probe mici de aer expirat din tubulatura canulei către un senzor situat în monitorul de CO_2. Acestea permit monitorizarea pacienţilor neintubati deoarece probele de gaze expiratorii pot fi obţinute din cavitatea nazală. Gazele pot fi recoltate chiar din cavitatea nazală în timpul administrării de oxigen folosind canula nazală. Sistemele de flux laterale folosite la nou-născuţi folosesc de obicei fluxuri scăzute, de aproximativ 50 ml/minut. Aceste dispozitive pot necesita siguranţe suplimentare, incluzând un sistem purificator de gaze care să colecteze gazele de anestezie, dacă sunt prezente, şi o capcană pentru a colecta condensul de la probele de gaz umidificate sau de la secreţii. Dezavantajele capnografiei de flux laterale includ variaţii de umiditate şi temperatură între recoltări şi variaţii ale locurilor de măsurare, diferenţele de presiune ale picăturilor prin tubulatură ce pot afecta măsurarea CO_2 şi întârzieri până la câteva secunde în afişarea măsurătorii.

iii. Câţiva factori limitează utilitatea măsurării $EtCO_2$ la nou-născuţi.
   a) Ventilaţia mecanică foloseşte în mod tipic frecvenţe relativ crescute comparativ cu strategiile pentru adulţi şi cele mai multe circuite de ventilator distribuie în mod continuu un flux de gaz proaspăt pe toată perioada ciclului respirator. Acest fapt

limitează posibilitatea de a obţine un platou adevărat end-expirator (la sfârşitul expirului).

b) Gradientele arteriolo-alveolare de CO_2 sunt crescute la nou-născuţii cu boală pulmonară parenchimatoasă severă, datorită distribuţiei deficitare a ventilaţiei (în medie 6-10 mm Hg). Ca urmare, măsurarea la sfârşitul expirului curent poate subestima semnificativ valorile arteriale ale CO_2. Totuşi, la nou-născuţii cu distribuţie mai uniformă a ventilaţiei, măsurarea la sfârşitul expirului poate fi folositoare pentru monitorizarea grafică a tendinţelor de variaţie.

c. Confirmarea poziţiei sondei endo-traheale. Programul Neonatal de Resuscitare recomandă folosirea unui detector de CO_2 expirat (un dispozitiv colorimetric sau a unui capnograf) pentru a confirma plasarea corectă a sondei în timpul intubaţiei endo-traheale.

d. Monitorizare în timpul anesteziei. Standardele pentru Monitorizarea de Bază în Anestezie ale Societăţii Americane de Anesteziologie specifică folosirea monitorizării continue a $EtCO_2$ la toţi pacienţii, inclusiv la nou-născuţi în timpul anesteziei generale cu sonda endotraheală sau mască laringiană.

IV. MONITORIZAREA GRAFICELOR PULMONARE. Sunt comercializate anumite dispozitive pentru testarea la pat a funcţiei pulmonare la nou-născuţi şi copiii mici. În plus, cele mai multe ventilatoare de nouă generaţie afişează grafic diferiţi parametri calculaţi sau măsuraţi. În ciuda costurilor adiţionale şi a disponibilităţii crescute a acestor tehnologii, nu există o evidenţă a beneficiilor în evoluţia nou-născuţilor. O parte din tehnici au fost susţinute de studii limitate.

A. Măsurarea volumului curent (volum tidal) poate fi folosită pentru a ajuta în modificările manuale ale parametrilor ventilatori. Alternativ, aceste măsurători pot fi folosite pentru modificările automate date de softul ventilatorului programat să menţină un interval definit al volumului curent (volum garantat) sau în distribuirea volumului curent potrivit, folosind cea mai mică presiune de vârf (presiune limitată prin volum control). Totuşi problemele tehnice pot limita eficacitatea acestor metode. Volumul tidal măsurat de dispozitive de la diferiţi producători variază foarte mult. Aceste discrepanţe se datorează locurilor diferite de măsurare, variaţiilor complianţei tubulaturii şi folosirii de strategii diferite pentru a compensa pierderile la nivelul sondei endo-traheale. În plus, unele algoritme de soft fac o medie a modificărilor volumului curent pe parcursul mai multor respiraţii. Deşi noile moduri de ventilaţie pot îmbunătăţi concordanţa cu volumul curent distribuit, o proporţie substanţială de valori rămân în afara intervalului de referinţă. Cu toate aceste deficienţe, folosirea în timp a aceluiaşi dispozitiv de măsurare a volumului curent (tidal) poate da informaţii utile din punct de vedere clinic în timpul ventilaţiei mecanice cronice, şi poate fi de ajutor şi după tratamentul cu surfactant când complianţa pulmonară se modifică rapid.

B. Curbe flux-volum. Presiunea pozitivă la sfârşitul expirului (PEEP, positive end-expiratory pressure) este o unealtă importantă în tratamentul nou-născuţilor cu bronhomalacie congenitală sau dobândită, o complicaţie frecventă a displaziei bronhopulmonare (BPD, bronchopulmonary dysplasia). În studii de caz limitate, urmărirea curbelor flux-volum în timp real a fost folosită pentru a ghida determinarea PEEP optime care să se opună colapsului alveolar. Cu toate acestea, nu au fost validaţi indicii care să cuantifice relaţia flux-volum la nou-născuţi. Din cauza respiraţiilor rapide, instalarea inspirului apare înainte de a fi atinsă închiderea curbei la sfârşitul expirului. Ca urmare sunt dificil de obţinut trasee „normale", iar aplicabilitatea clinică a acestei tehnici la nou-născuţii mici este limitată.

Bibliografie

Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015;169(4):332–340.

Pretto JJ, Roebuck T, Beckert L, et al. Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology* 2014;19:38–46.

Reiterer F, Sivieri E, Abbasi S. Evaluation of bedside pulmonary function in the neonate: from the past to the future. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(10):1039–1050.

31 Apneea

Ann R. Stark

PUNCTE CHEIE

- Crizele de apnee se rezolvă în mod tipic la 36-37 de săptămâni vârstă postmenstruală (PMA, postmenstrual age) la nou-născuţii cu vârsta de gestaţie de 28 sau mai multe săptămâni la naştere, dar pot persista până la 40 de săptămâni PMA şi peste, la prematurii mai mici.
- Cafeina este un tratament sigur şi eficient pentru apnee.
- Evidenţele nu susţin tratamentul refluxului gastro-esofagian pentru reducerea frecvenţei crizelor de apnee.
- Înainte de externare, o perioadă fără crize de 5-7 zile după întreruperea terapiei cu cafeină, corespunde unei posibilităţi scăzute de apnee recurentă simptomatică.

I. INTRODUCERE

A. Definiţie. Apneea este definită ca fiind oprirea fluxului de aer. Apneea este patologică (criză de apnee) când absenţa fluxului de aer este prelungită (de obicei 20 de secunde sau mai mult), este însoţită de bradicardie (frecvenţa cardiacă <100 bătăi pe minut) sau hipoxemie detectată clinic (cianoză) ori prin măsurarea saturaţiei de oxigen. Bradicardia şi desaturarea apar de obicei după 20 de secunde de apnee, deşi în mod caracteristic la prematurii mici apar mai rapid. Pe măsură ce criza avansează, apare paloarea şi hipotonia şi este posibil ca nou-născutul să nu răspundă la stimulare tactilă. Nu sunt cunoscute nici nivelul şi nici durata bradicardiei sau a desaturării care poate creşte riscul de afectare a dezvoltării neurologice.

B. Clasificarea apneei se bazează pe prezenţa eforturilor inspiratorii şi a obstrucţiei căilor respiratorii superioare în timpul crizei. Cele mai multe crize de apnee la prematuri sunt mixte.

1. Apneea centrală apare când sunt absente eforturile inspiratorii.
2. Apneea obstructivă apare când eforturile inspiratorii persistă în prezenţa obstrucţiei căilor respiratorii, de obicei la nivel faringian.
3. Apneea mixtă apare când obstrucţia căilor respiratorii cu eforturi inspiratorii precede sau urmează apneea centrală.

C. Incidenţă. Crizele de apnee apar frecvent la nou-născuţii prematuri. Incidenţa apneei creşte cu cât vârsta de gestaţie este mai scăzută. De obicei, toţi prematurii <28 săptămâni prezintă episoade de apnee. 25% din prematurii <1.800 g (~34 săptămâni de gestaţie) au cel puţin un episod de apnee.

1. **Debut.** În general crizele de apnee încep la 1 sau 2 zile după naştere; dacă nu apar în primele 7 zile este puţin probabil să apară mai târziu.
2. **Durata.** Crizele de apnee persistă perioade variabile postnatal şi de obicei se opresc la 36-37 de săptămâni vârstă postmenstruală (PMA) la prematurii născuţi la 28 sau mai multe săptămâni de gestaţie. Însă la prematurii născuţi la mai puţin de 28 de săptămâni, crizele persistă frecvent după termen PMA. După rezoluţia apneei, nou-născuţii prematuri pot avea evenimente hipoxice intermitente care nu sunt vizibile clinic şi nici detectate prin monitorizarea de rutină. Mai mult, într-un studiu în care copiii erau monitorizaţi acasă, au fost înregistrate episoade de apnee semnificative şi/ sau bradicardii, până la 43 de săptămâni PMA la 20% din prematurii care nu au avut crize pentru cel puţin 5 zile înainte de externare şi la 33% din cei la care au fost observate crize în această perioadă (studiul Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation – [CHIME]). Nu este clară semnificaţia clinică a acestor evenimente.
3. **Nou-născuţii la termen.** Crizele de apnee care apar la nou-născuţii la termen sau aproape de termen sunt întotdeauna anormale şi frecvent asociate cu cauze serioase precum asfixia la naştere, hemoragie intracraniană, convulsii sau depresie medicamentoasă. Lipsa instalării respiraţiei la naştere în absenţa depresiei produse de medicaţie sau asfixie este cauzată de anomalii structurale ireversibile ale sistemului nervos central.

II. PATOGENEZĂ.

Au fost propuse diverse mecanisme pentru a explica apneea la prematuri deşi nu se cunosc mecanismele care sunt responsabile de această afecţiune. De asemenea, multe patologii au fost asociate cu crizele de apnee, unele dintre ele fiind chiar cauze ale crizelor de apnee.

A. Imaturitatea declanşării centrale a respiraţiei este foarte probabil un factor care contribuie la crizele de apnee deoarece apare mai frecvent la nou-născuţii imaturi.

1. Apariţia apneei poate fi corelată cu funcţia trunchiului cerebral. Frecvenţa crizelor de apnee scade de-a lungul unei perioade în care timpul de conducere al răspunsului auditiv evocat din trunchiul cerebral se scurtează în paralel cu creşterea vârstei de gestaţie.
2. Respiraţia la nou-născut este influenţată mult de starea de somn. Somnul REM cu mişcări active sau rapide ale ochilor este caracterizat de variaţii ale volumului curent şi ale frecvenţei respiraţiilor. Somnul REM predomină la prematuri, iar crizele de apnee apar mai frecvent în această fază decât în somnul liniştit.

B. Răspunsul chemoreceptorilor

1. Spre deosebire de adulţi, la nou-născuţii prematuri hipoxia duce la hiperventilaţie tranzitorie urmată apoi de hipoventilaţie şi uneori de apnee. În plus, hipoxia face ca nou-născutul prematur să raspundă mai puţin la nivele crescute de CO_2. Acest fapt sugerează că în patogeneza apneei poate fi implicată şi imaturitatea chemoreceptorilor periferici. Deşi cei mai mulţi nou-născuţi nu par a fi hipoxemici înainte de instalarea apneei, hipoxemia ar putea avea un rol în prelungirea crizei.
2. Răspunsul ventilator la creşterea CO_2 este diminuat la prematurii cu apnee comparativ cu un grup asemănător dar fără apnee şi, de aseme-

nea, este diminuat comparativ cu nou-născuții la termen și cu adulții. Aceaste fapte indică o posibilă contribuție a chemoreceptorilor centrali în patogeneza apneei.

C. **Reflexe.** Apneea la nou-născuți poate fi precipitată de reflexe active declanșate de stimularea faringelui posterior, inspir, lichide în faringe sau de deformarea peretelui toracic. Aceste reflexe pot fi implicate, de exemplu, în apneea asociată uneori cu aspirația viguroasă cu sonda în faringe sau cu prezența lichidelor în căile aeriene superioare în timpul alimentației.

D. **Musculatura respiratorie.** Ventilația ineficientă poate fi rezultatul coordonării necorespunzătoare a musculaturii inspiratorii (diafragm și mușchii intercostali) cu musculatura căilor respiratorii superioare (laringe și faringe).

1. Obstrucția căilor aeriene contribuie la crizele de apnee mixtă și obstructivă. Locul acestei obstrucții este de obicei faringele superior care este vulnerabil datorită tonusului muscular scăzut, în special în somnul REM. Flexia pasivă a gâtului, presiunea pe marginea inferioară a măscuței faciale și presiunea submentonieră (toate întâlnite în timpul procedurilor din maternitate) pot obstrua căile aeriene ale nou-născutului și pot duce la apnee, în special la prematurii mici. Obstrucția căilor aeriene apărută spontan și este observată mai frecvent când prematurul are o poziție cu gâtul flectat.
2. Obstrucția nazală poate duce la apnee în special la nou-născuții prematuri care nu trec la respirația orală după ocluzia nazală.

E. Refluxul gastro-esofagian este frecvent la nou-născutul prematur. Nu a fost însă demonstrată o legatură între apneea de prematuritate și refluxul gastro-esofagian.

F. Se consideră că mulți neurotransmitatori inhibitori au rol în patogeneza apneei.

III. MONITORIZARE ȘI EVALUARE

A. Toți nou-născuții <35 săptămâni de gestație trebuie monitorizați pentru crize de apnee cel puțin în prima săptămână de viață datorită riscului crescut de apariție a acestora. Monitorizarea trebuie să continue până nu apar episoade de apnee semnificativă pentru cel puțin 5 zile. Deoarece monitoarele de apnee prin impedanță pot să nu deosebească eforturile respiratorii din apneea obstructivă de respirațiile normale, trebuie monitorizată (în plus sau în locul respirațiilor) frecvența cardiacă. Pulsoximetrele trebuie să detecteze episoadele de desaturare. Chiar cu monitorizare atentă, unele episoade prelungite de apnee și bradicardie nu pot fi recunoscute.

Trebuie amintit că atunci când sună alarma unui monitor trebuie examinat nou-născutul și nu monitorul, verificând dacă există bradicardie, cianoză sau căi aeriene obstruate.

Cele mai multe crize de apnee ale nou-născuților prematuri răspund la stimulare tactilă. Nou-născuții care nu răspund la stimulare trebuie ventilați în timpul crizei cu mască și balon, începând, în general, cu o concentrație de oxigen inspirat (FiO_2) egală cu FiO_2 folosit înainte de criză pentru a evita creșterile marcante ale presiunii oxigenului arterial.

După prima criză de apnee nou-născutul trebuie evaluat pentru cauzele posibile (Tabelul 31.1); dacă este identificată cauza apneei, poate fi inițiat un tratament specific. La nou-născuții >36 de săptămâni trebuie acordată

Tabelul 31.1. Evaluarea nou-născutului cu apnee

Cauze posibile	Istoric și semne asociate	Evaluare
Infecție	Intoleranță alimentară, letargie, instabilitate termică	Hemoleucograma completă, culturi dacă sunt necesare
Oxigenare necorespunzătoare	Desaturare, tahipnee, detresă respiratorie	Monitorizarea continuă a saturației de oxigen, gaze sanguine arteriale, radiografie
Disfuncții metabolice	Tremurături, alimentație necorespunzătoare, iritabilitate	Glicemie, calcemie, electroliți
Medicație	Depresie SNC, hipotonie, istoric matern	Magneziemie, screening urinar penru substanțe toxice
Instabilitate termică	Letargie	Monitorizarea temperaturii pacientului și a mediului înconjurător
Patologie intracraniană	Examen neurologic anormal, convulsii	Ecografie transfontanelară

SNC, sistemul nervos central.

atenție posibilității unei cauze care să precipite crizele. Evaluarea trebuie să cuprindă istoricul, examenul fizic și poate include și măsurarea gazelor sanguine; hemoleucograma; glicemie, calcemie, ionograma sanguină.

B. Deși sindromul morții subite (SIDS, sudden infant death syndrome) apare mult mai frecvent la nou-născuții prematuri, nu există un risc crescut legat de istoricul de apnee de prematuritate.

VI. TRATAMENT

A. **Măsuri generale**

1. **Terapia specifică** trebuie să vizeze cauza de bază dacă aceasta a fost identificată.
2. Nu este cunoscut clar nivelul optim al saturației de oxigen la prematuri. Totuși, trebuie asigurat oxigen suplimentar, dacă este necesar, pentru a menține valorile saturației în intervalul dorit (vezi Capitolul 30).
3. **Trebuie acordată atenție** evitării declanșării reflexelor ce pot cauza apnee. Faringele trebuie aspirat cu grijă și trebuie monitorizată cu atenție toleranța alimentară, când alimentația este indicată.

4. **Trebuie evitate pozițiile** de flexie sau extensie extreme ale gâtului pentru a reduce posibilitatea obstrucției de căi aeriene. Poziția în decubit ventral a corpului cu extremitatea cefalică poziționată în lateral stabilizează peretele toracic și poate reduce apneea.

B. **Cafeina.** Tratamentul cu cafeină, o metilxantină, reduce în mod semnificativ numărul crizelor de apnee și necesitatea ventilației mecanice. Mecanismul principal prin care metilxantinele ar reduce apneea este blocarea receptorilor adenozinici, un neurotransmitator ce poate da depresie respiratorie, (blocarea atât a receptorilor adenozinici inhibitori A_1 cât și a celor excitatori A_2A). Efectele respiratorii includ creșterea sensibilității la CO_2, scăderea depresiei hipoxice a respirației și scăderea respirației periodice.

În studiul Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) a fost constatată îmbunătățirea supraviețuirii fără sechele de dezvoltare neurologică (principala complicație) la nou-născuții cu greutate la naștere de 500 g până la 1.250 g tratați precoce cu metilxantine comparativ cu placebo și evaluați la vârsta de 18-21 de luni. De asemenea, citratul de cafeină scade rata displaziei bronhopulmonare. De aceea, începem terapia cu citrat de cafeină la toți nou-născuții <1.250 g imediat după naștere și continuăm până când se consideră că nu mai este necesar să tratăm apneea. La nou-născuții prematuri >1.250 g la naștere care necesită ventilație mecanică începem cafeina înainte de detubare. La alți nou-născuți cu apnee de prematuritate folosim cafeina pentru a trata apneea frecventă și/sau severă.

1. Folosim o doză de încărcare de 20 mg/kg de citrat de cafeină (10 mg/kg cafeină bază) oral sau intravenos >30 minute, urmată de o doză de întreținere de 5-10 mg/kg, odată pe zi, la 24 ore după doza de întreținere.
   a. Dacă apneea continuă la cea mai mică doză de întreținere, mai dăm o doză suplimentară de 10 mg/kg de citrat de cafeină și creștem doza de întreținere cu 20%.
   b. Nivelele serice de cafeină de 5-20 μg/mL sunt considerate terapeutice. Nu măsurăm de rutină concentrația în ser a medicamentului din cauza indexului terapeutic larg și a lipsei unei relații doză - răspuns.
   c. În general cafeina este întreruptă la 33-34 de săptămâni PMA dacă nu au apărut crize de apnee în ultimile 5-7 zile. Așa cum am menționat anterior, apneea la prematurii născuți la <28 săptămâni persistă frecvent peste această PMA și cafeina este continuată până se rezolvă crizele de apnee. Efectul cafeinei persistă cel mai frecvent 1 săptămână după ce a fost întreruptă. Continuăm să monitorizăm până când trece o perioadă de cel puțin 5 zile fără apnee după o săptămână fără cafeină.
2. Nu sunt clare beneficiile suplimentare pe termen lung sau riscurile terapiei cu cafeină. În studiul randomizat CAP, câștigul în greutate a fost mai mic în timpul primelor trei săptămâni la copiii tratați cu cafeină dar nu și la 4 și 6 săptămâni, iar perimetrul cranian a fost similar la cele 2 grupuri de-a lungul celor 6 săptămâni de observație. Percentilele medii ale parametrilor de creștere au fost similare la 18-21 de luni vârstă corectată.
3. Cele mai multe raportări ale efectelor secundare date de metilxantine se bazează pe experiența la teofilină. Cafeina pare să fie mai puțin toxică și mai bine tolerată.

C. **Ventilația cu presiune pozitivă continuă nazală** (CPAP, continuous positive airway pressure) la nivele moderate (4-6 cm H2O) poate reduce numărul crizelor de apnee mixte și obstructive. Prin contribuție la menținerea volumului la sfârșitul expirului, CPAP poate limita profunzimea și durata desaturărilor care apar în timpul crizelor de apnee centrală. Canulele nazale cu flux crescut umidificat pot fi folosite pentru a asigura un volum end-expirator, deși nu a fost evaluat în mod specific efectul lor în reducerea frecvenței apneilor. Ventilația nazală cu presiune pozitivă intermitentă (NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation) are o rată de eșec scăzută a imposibilității detubării ca urmare a episoadelor de apnee după ventilația mecanică (vezi Capitolul 29).

D. **Rămâne controversată ideea că transfuziile de sânge reduc frecvența crizelor de apnee** deoarece rezultatele studiilor sunt contradictorii. Avem în vedere transfuzia de masă eritrocitară (PRBCs, packed red blood cells) dacă hematocritul este <25-30% și nou-născutul are episoade de apnee și bradicardie care sunt frecvente în timp ce primește tratament cu cafeină (vezi Capitolul 45).

E. Refluxul gastro-esofagian (GER, gastroesophageal reflux) apare frecvent la prematurii cu apnee, deși aceste evenimente sunt legate între ele rar și temporar. Tratamentul farmacologic al GER cu agenți care cresc motilitatea sau scad aciditatea gastrică nu a arătat o reducere a frecvenței apneilor. Limităm folosirea agenților care scad aciditatea gastrică deoarece aceștia au fost asociați cu risc crescut de sepsis cu debut tardiv și enterocolită necrozantă.

F. **Ventilația mecanică** poate fi necesară când alte intervenții nu au avut succes.

V. CONSIDERAȚII LA EXTERNARE

A. Condiția de externare a nou-născuților prematuri este ca pacientul să nu aibă înregistrate crize de apnee în ultimile 5-7 zile, deși această perioadă poate fi extinsă pentru prematurii cu vârstă de gestație extrem de mică sau la cei cu evenimente severe. Datorită timpului de înjumătățire lung al cafeinei (50-100 ore) și efectelor care pot dura mai mult, de regulă începem această perioadă de „numărătoare inversă" după câteva zile până la 1 săptămână după ce este oprită cafeina. În general nu sunt incluse evenimentele asociate cu alimentația deși manifestările severe din timpul alimentației pot indica faptul că nou-născutul nu este pregătit pentru externare. Totuși, așa cum rezultă din studiul CHIME (vezi secțiunea I.C.2 de mai sus), o perioadă de monitorizare în care nu sunt episoade de apnee nu exclude apariția acestora mai târziu și rezolvarea apneei ar putea dura mai mult la nou-născuții cu vârste de gestație mai mici la naștere.

B. Apneea recurentă la nou-născuții prematuri poate fi precipitată de intercurențe virale, anestezii sau examinări oftalmologice. Acești nou-născuți trebuie monitorizați atent cel puțin până la 44 de săptămâni PMA. Imunizările (în principal cele de la 2 luni și rar cele de la 4 luni) pot exacerba apneea la prematurii foarte mici care rămân în unitatea de terapie intensivă neonatală.

Bibliografie

Eichenwald EC; and the Committee on Fetus and Newborn. Apnea of prematurity. *Pediatrics* 2016;137(1):1–7.

32 Tahipneea tranzitorie a nou-născutului

Mary Lucia P. Gregory

PUNCTE CHEIE

- Tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN, transient tachypnea of the newborn) este benignă şi autolimitată.
- Tratamentul este suportiv cu oxigen sau ventilaţie cu presiune pozitivă continuă (CPAP, continuous positive airway pressure) iar simptomele se rezolvă în 12-72 de ore.
- Clinicienii trebuie să excludă alte etiologii: respiratorii, infecţioase, cardiace sau neurologice.

I. DEFINIŢIE. Tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN), descrisă pentru prima dată de Avery şi colaboratorii în 1966, este rezultatul clearance-lui scăzut al lichidului pulmonar fetal. Aşa cum sugerează şi numele este un proces benign, autolimitat. În general sunt afectaţi prematurii tardivi (late preterm) şi nou-născuţii la termen. Boala este caracterizată prin tahipnee cu semne uşoare de detresă respiratorie cuprinzând retracţii şi cianoză; de obicei, saturaţia scăzută de oxigen este corectată cu oxigen suplimentar cu FiO_2 <0,04.

II. FIZIOPATOLOGIE. La naştere, pentru a se acomoda cu respiraţia, plămânii trebuie să treacă de la modul secretor care asigură lichidul pulmonar fetal necesar creşterii şi dezvoltării normale a plămânului *in utero* la modul de absorbţie. Se crede că această tranziţie este facilitată de modificări în mediul hormonal materno-fetal ce cuprinde un val de glucocorticoizi şi catecolamine, asociate cu modificări fiziologice ce apar aproape de sfârşitul sarcinii şi în timpul travaliului spontan. Canalele de sodiu sensibile la amilorid exprimate pe membrana apicală a epiteliului alveolar joacă un rol important în clearance-ul fluidului pulmonar. Stimularea adrenergică şi alte modificări aproape de termen duc la transportul pasiv al sodiului prin canalele de Na urmat de transportul în interstiţiu pe calea Na^+/K^+-ATP-azei bazolaterale şi la mişcarea pasivă a clorului şi a apei pe căi paracelulare şi intracelulare. Lichidul pulmonar interstiţial se acumulează în învelişul tisular perivascular, în fisurile interlobare şi apoi este drenat în capilarele şi limfaticele pulmonare. Perturbarea sau întârzierea clearance-ului lichidian pulmonar duce la edem pulmonar tranzitor ce caracterizează TTN. Compresia căilor aeriene cauzată de lichidul acumulat în interstiţiu poate duce la obstrucţia plămânilor, sechestrarea de aer şi alterarea raportului

ventilaţie-perfuzie. Capacitatea reziduală funcţională poate fi redusă din cauza obstrucţiei, pe când volumul de gaz din torace poate creşte datorită sechestrării de aer. Întrucât nou-născuţii se vindecă de obicei, nu există o definiţie precisă din punct de vedere patologic.

III. EPIDEMIOLOGIE. Incidenţa TTN este de 0,3-0,6% la naşterile la termen şi de 1% la naşterile premature. Factorii de risc pentru TTN includ naşterea prin operaţie cezariană cu sau fără travaliu, naşterea precipitată şi naşterea înainte de termen. Se crede că în aceste situaţii apare o resorbţie întârziată sau anormală a lichidului pulmonar fetal din cauza absenţei modificărilor hormonale care însoţesc travaliul spontan. Prezenţa travaliului şi vârsta de gestaţie la naştere influenţează riscul de complicaţii respiratorii pentru nou-născuţii proveniţi prin operaţie cezariană electivă; instalarea travaliului şi naşterea la termen protejează într-un anumit fel. Naşterea la vârste gestaţionale mai mici, inclusiv naşterea prematură tardivă creşte riscul de TTN. Diagnosticul la vârste gestaţionale mai mici este complicat prin prezenţa de comorbidităţi precum sindromul de detresă respiratorie (RDS, respiratory distress syndrome). Alţi factori de risc includ sexul masculin, istoric familial de astm (în special la mamă). Nu este clar mecanismul care stă la baza riscului asociat cu sexul nou-născutului şi cu astmul familial dar, poate fi legat de alterarea sensibilităţii la catecolamine cu rol în clearance-ul lichidului pulmonar. Polimorfismul genetic al receptorilor β adrenergici din celulele alveolare tip II a fost asociat cu TTN şi poate influenţa clearance-ul pulmonar prin reglarea expresiei canalelor de sodiu epiteliale. Tot astfel se explică şi corelaţia între TTN şi wheezing în primii ani de viaţă. De asemenea, riscul de TTN este crescut de macrosomie, diabetul matern şi sarcinile multiple. Nu sunt descrise relaţii cauzale clare între TTN şi alţi factori obstetricali de exemplu sedarea maternă excesivă, travaliul prelungit şi volumul de lichide intravenoase administrate mamei. Anumite studii efectuate pe loturi mici de pacienţi sugerează că administrarea antenatală de corticosteroizi înainte de operaţia cezariană, la 37-38 de săptămâni poate scădea riscul de TTN.

IV. MANIFESTĂRI CLINICE. Nou-născuţii la termen sau prematurii tardivi afectaţi se prezintă, de obicei, în primele 6 ore de la naştere cu tahipnee; frecvenţa respiraţiilor este cuprinsă în mod tipic între 60 şi 120 pe minut. Tahipneea poate fi însoţită de detresă respiratorie uşoară sau moderată cu retracţii, geamăt expirator, bătăi de aripi nazale şi/sau uşoară cianoză care de obicei răspunde la oxigen suplimentar cu FiO_2 <0,40. Insuficienţa respiratorie şi necesitatea ventilaţiei mecanice sunt rare. Nou-născuţii pot avea diametrul anteroposterior toracic crescut (torace în formă de butoi) datorită hiperinflaţiei. Această hiperinflaţie poate împinge în jos ficatul şi splina făcându-le palpabile. În general, auscultaţia relevă pătrunderea bună a aerului în plămân şi poate aprecia prezenţa sau absenţa de raluri crepitante. De obicei semnele de TTN persistă 12-24 de ore în formele uşoare de boală dar pot dura până la 72 de ore în cazurile mai severe.

V. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Diagnosticul de TTN necesită excluderea altor potenţiale etiologii pentru detresă respiratorie uşoară şi moderată cu debut în primele 6 ore de viaţă. Diagnosticul diferenţial include pneumonia/sepsisul, RDS, hipertensiunea pulmonară, aspiraţia de meconiu, maladiile congenitale

de cord cianogene, alte malformații congenitale (ex. hernia diafragmatică congenitală, malformație congenitală de căi aeriene pulmonare), afecțiuni ale sistemului nervos central ce dau hiperventilație centrală (hemoragie subarahnoidiană, encefalopatie hipoxic-ischemică), pneumotorax, policitemie, acidoză metabolică.

VI. EVALUARE

A. Istoric și examen fizic. Un istoric atent identifică elemente precum prematuritatea, factorii de risc infecțios, meconiul sau depresia perinatală ce pot ajuta în evaluarea nou-născutului. În mod similar, semne fizice ale unor anomalii cardiace sau neurologice pot duce la investigații mai țintite.

B. Examen radiologic. Radiografia la un nou-născut cu TTN corespunde cu reținerea de lichid pulmonar, prezentând infiltrate liniare perihilare și aspect de raze de soare („sunburst") datorate angorjării limfaticelor periarteriale ce participă la clearance-ul lichidului alveolar. Densități difuze neregulate pot reflecta edemul alveolar. De asemenea, mai pot fi observate: hiperinflație cu lărgirea spațiilor intercostale, ușoară cardiomegalie, fisura interlobară plină cu lichid, proeminentă și ușoare efuziuni pulmonare. De obicei, imaginea radiologică din TTN se îmbunătățește în 12-18 ore și se rezolvă în 48-72 de ore. Această rezoluție rapidă ajută la diferențierea tahipneei tranzitorii de pneumonie și de aspirația de meconiu. De asemenea, radiografia toracică poate fi folosită pentru a exclude alte diagnostice precum pneumotorax, RDS și malformații congenitale. Ecografia pulmonară poate diferenția cu mare specificitate TTN de RDS dar nu se efectuează în mod obișnuit în practica medicală. De notat că prezența vascularizației pulmonare crescute, în absența cardiomegaliei, poate reprezenta o anomalie totală de întoarcere venoasă pulmonară.

C. Examenul de laborator. O hemoleucogramă completă (CBC, complete blood count) și culturi corespunzătoare pot furniza informații legate de o posibilă pneumonie sau sepsis. Dacă factorii de risc sau datele de laborator sugerează infecție sau dacă detresa respiratorie nu se ameliorează trebuie inițiată antibioticoterapia cu spectru larg. Trebuie recoltate gaze sanguine arteriale pentru a determina nivelul hipoxemiei și dacă ventilația este adecvată. Nou-născuții cu TTN pot avea o ușoară hipoxemie și ușoară acidoză respiratorie care se rezolvă în mod uzual în 24 de ore. Trebuie luată în considerare o evaluare din punct de vedere cardiac în caz de hipoxemie persistentă sau severă. Alcaloza respiratorie poate reflecta hiperventilație de tip central din cauza patologiei SNC sau tulburărilor de metabolism.

VII. TRATAMENT.

În principal, tratamentul este de susținere, cu administrare de oxigen suplimentar dacă este necesar. Cazurile severe răspund la presiune pozitivă continuă (CPAP) pentru îmbunătățirea recrutării capitalului alveolar. Nou-născuții sunt evaluați frecvent pentru infecții și tratați empiric cu antibiotice 48 de ore până când rezultatul hemoculturilor este negativ. Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi că antibioticoterapia ar putea să nu fie necesară dacă nou-născutul este observat atent și nu există factori de risc pentru infecție. Dacă tahipneea persistă și este asociată cu efort respirator crescut ar putea fi necesară alimentația prin gavaj sau lichide administrate intravenos. S-a constatat că restricția relativă de lichide scade durata suportului respirator în cazurile severe de TTN. Nu s-au dovedit eficiente strategiile care facilitează reabsorbția de lichid pulmonar. Nu s-a dovedit că administrarea de furosemid oral scade durata tahipneei sau durata spitalizării. Într-un studiu bazat pe ipoteza că nou-născuții cu TTN au nivele relativ scăzute de catecolamine care să faciliteze absorbția de lichid pulmonar fetal, tratamentul cu epinefrină racemică nu a schimbat rata de rezoluție a tahipneei comparativ cu placebo.

VIII. COMPLICAȚII.

Deși TTN este un proces autolimitat terapia de susținere se poate asocia cu complicații. CPAP este asociat cu risc crescut de sindrom de pierdere de aer. Întârzierea alimentației poate interfera cu legătura parentală și cu stabilirea alimentației la sân și poate prelungi spitalizarea.

IX. PROGNOSTIC.

Prin definiție, TTN este un proces autolimitat, fără risc de recurență și prognostic excelent. În general, nu există efecte reziduale pe termen lung. Totuși, unele studii sugerează o posibilă legătură între TTN și reactivitatea crescută a căilor aeriene în copilărie.

Bibliografie

Stroustrup A, Trasande L, Holzman IR. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr* 2012; 160(1):38–43.e1.

33 Sindromul de detresă respiratorie al nou-născutului

Susan Guttentag

PUNCTE CHEIE

- Sindromul de detresă respiratorie (RDS, Respiratory distress syndrome) este o boală care afectează nou-născuții prematuri și apare din cauza surfactantului pulmonar insuficient.
- Corticoizii administrați antenatal unei gravide, când se anticipează o naștere prematură, previn RDS.
- Tratamentul implică stabilirea și menținerea capacității reziduale funcționale prin aplicarea unei presiuni pozitive continue și administrarea de surfactant.

I. INTRODUCERE.

Sindromul de detresă respiratorie (RDS), cunoscut anterior ca boala membranelor hialine (HMD, hyaline membrane disease), descrie o boală specifică nou-născutului prematur, care este produsă de cantitatea insuficientă de surfactant prezentă în alveolele pulmonare. Surfactantul este un amestec complex de fosfolipide, lipide neutre și proteine specifice. El este sintetizat, depozitat și eliberat de celulele alveolare de tip II din plămân. În spațiile alveolare și bronșiolele respiratorii care au suport structural sărac, surfactantul stă la interfața aer-lichid, deasupra stratului de lichid rezidual cu rol protector care acoperă epiteliul. Surfactantul scade tensiunea superficială generată de lichidul pulmonar. Această tensiune superficială este suficient de puternică încât să ducă la colaps alveolar când volumele pulmonare sunt mici și să se opună reinflației spațiilor aeriene atelectatice. Surfactantul insuficient sau absența acestuia apare din cauza dezvoltării imature a celulelor alveolare de tip II, datorită mutațiilor spontane sau moștenite ale genelor răspunzătoare de surfactant, sau a inactivării surfactantului în cadrul inflamației, modificărilor chimice sau injuriei pulmonare. Surfactantul insuficient sau absent duce la tensiune mare de suprafață și atelectazie. În mod particular, nou-născuții prematuri sunt predispuși la RDS deoarece celulele alveolare de tip II nu se dezvoltă până la începutul trimestrului trei de sarcină iar numărul și capacitatea lor de a produce surfactant crește de-a lungul întregului trimestru trei. Progresele strategiilor de tratament, preventive și de salvare, ce includ glucocorticoizii antenatali, surfactantul exogen și presiunea pozitivă continuă (CPAP), au redus semnificativ impactul RDS în morbiditatea și mortalitatea neonatală. RDS rămâne însă o problemă pentru prematurii cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW).

II. DIAGNOSTIC

A. Factori de risc

1. **Maturarea pulmonară**, care este diferită de dezvoltarea structurală pulmonară, este cel mai important factor de risc pentru RDS. La 24 de săptămâni de gestație, dezvoltarea structurală pulmonară este suficient de avansată pentru a asigura schimburile de gaze de-a lungul celulelor epiteliale și endoteliale și, de asemenea, pentru a asigura o suprafață suficientă ce va susține necesarul de consum de oxigen al nou-născutului ELBW. Totuși, plamânul fetal la această vârstă de gestație are un număr prea mic de celule alveolare de tip II care să genereze suficient surfactant pentru a evita RDS. În contrast, plămânul fetal la 36 de săptămâni de gestație are, în general, depozite suficiente de surfactant și un număr mare de celule alveolare de tip II pentru a nu prezenta RDS. Între aceste vârste de gestație, pregătirea plămânului fetal pentru respirație depinde de gradul lui de maturare. Această maturare este influențată de factori multipli genetici și de mediu.

2. **Factori care influențează maturarea pulmonară**

   a. Sexul fătului. Nou-născuții de sex masculin au risc mai mare de RDS datorită prezenței în circulație a unor cantități mici de androgeni fetali care inhibă producția de fosfolipide din surfactant.

   b. Rasa. Nou-născuții cu origini africane au cel mai mic risc de RDS, datorită prezenței crescute a polimorfismului genetic protectiv.

   c. Diabetul matern. Diabetul matern insuficient controlat, în absența microangiopatiei, este asociat cu RDS din cauza stimulării producției de insulină fetală, care inhibă producerea de proteine importante pentru funcția surfactantului.

   d. Mutații ale proteinelor importante pentru surfactant, în special proteinele B și ABCA3, duc la un RDS sever care apare în mod caracteristic la nou-născuții la termen atât din cauza surfactantului disfuncțional cât și din cauza producției sever limitate. Nou-născuții cu aceste mutații nu trăiesc fără transplant de plămân. Unele mutații ale ABCA3 și mutații ale proteinei C a surfactantului sunt asociate cu boală pulmonară interstițială progresivă, frecvent diagnosticată după perioada neonatală.

   e. Travaliul poate favoriza maturarea pulmonară datorită producției endogene de glucocorticoizi materni, dar inflamația asociată frecvent cu nașterea prematură poate scădea producția multor componente ale surfactantului.

B. Testarea antenatală

1. Vârsta de gestație este un bun factor predictiv al riscului pentru RDS. Testele invazive (amniocenteza) care vin să confirme maturitatea pulmonară prin probe din lichidul amniotic sunt rezervate cazurilor în care deficitul de surfactant este suprapus peste alte afecțiuni fetale și va avea un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității nou-născutului. Aceste afecțiuni includ anomalii fetale precum hernia diafragmatică, boli congenitale cardiace se dorește de dorit stabilirea precisă, prin astfel de teste, a momentului nașterii la nou-născuții aproape de termen. Deși amniocenteza efectuată în trimestrul trei are risc scăzut de complicații, răspândirea folosirii glucocorticoizilor antenatali face ca acest risc să nu fie necesar pentru majoritatea fetușilor aflați în situația nașterii premature.

2. În cazul în care se indică testarea maturității pulmonare, metodele cu cea mai mare disponibilitate sunt cele care detectează lecitina (fosfatidilcolină desaturată), ca și componentă a surfactantului. Lecitina este fosfolipidul cel mai abundent din surfactant și producția sa este reglată odată cu maturarea. Totuși, lecitina este prezentă, de asemenea, în membranele celulare și necesită corecție pentru contaminări, de exemplu cu sânge.

a. Raportul lecitină/sfingomielină (raportul L/S) corectează prezența în cantitate mică a lipidelor neutre din surfactant pe când **TDx-FLM II** corectează prezența albuminei în proba de lichid amniotic. În ambele cazuri, probele contaminate semnificativ cu sânge sau meconiu pot fi dificil de interpretat. Riscul de RDS este scăzut când raportul L/S este >2, dar excepții notabile, în acest caz, includ diabetul matern, eritroblastoza fetală și asfixia intrapartum. TDx-FLM II prezintă valori limită specifice vârstei gestaționale dar, în general, valoarea >55 mg lecitină/gramul de albumină este predictibilă pentru risc scăzut de RDS.

b. Prezența **corpilor lamelari** în probele de lichid amniotic este un test rapid și ieftin, care poate fi util în situații cu resurse puține. Corpii lamelari sunt organite ale celulelor alveolare tip II care primesc, concentrează și depozitează constituenți ai surfactantului pentru secreția acestuia în mod controlat. În timpul exocitozei la nivelul membranei plasmatice, surfactantul este împins în spațiul alveolar și constituenții trebuie să se elibereze și să se disperseze pentru a forma un monostrat la interfața aer-lichid. Fosfolipidele pot fi identificate prin microscopie optică sau prin sortare de celule activate prin fluorescență (FACS, fluorescence-activated cell sorting). Prezența a peste 50.000 de corpi lamelari/μL de lichid amniotic a fost asociată cu maturarea pulmonară. În mod alternativ, densitatea optică a probei de lichid amniotic poate fi folosită drept substituent pentru prezența corpilor lamelari în lichidul amniotic.

C. Diagnostic. RDS trebuie suspectat la un nou-născut prematur, care, în mod caracteristic, are <34 săptămâni de gestație și prezintă semne de detresă respiratorie ce apar după naștere. Aceste semne includ tahipneea, retracții intercostale, bătăi ale aripilor nazale, geamăt expirator și cianoză. Analiza gazelor sanguine va arăta hipoxemie și hipercapnie.

1. Nou-născuții cu RDS care respiră spontan ar putea depăși deficitul de surfactant prin folosirea unui set de modificări fiziologice pentru a-și stabili o capacitatea reziduală funcțională (FRC, functional residual capacity) în vederea obținerii unor schimburi gazoase optime. Aceste modificări dau semnele/simptomele caracteristice RDS (vezi secțiunea II.C)

a. Tahipneea. FRC inadecvată duce la volume tidal (volume curente) scăzute. Pentu a menține ventilația/minut (produsul dintre volumul tidal × frecvența respirațiilor), nou-născuții cu RDS cresc rata respiratorie.

b. Retracțiile. Pentru a crește spre maxim presiunea negativă și astfel inflația pulmonară, nou-născuții afectați folosesc musculatura respiratorie accesorie pentru suplimentarea contracției diafragmatice. Presiunea inspiratorie negativă crescută trage de peretele toracic (extrem de compliant) și duce la retracții suprasternale, intercostale și subcostale.

c. Bătăi ale aripilor nazale. Nou-născuții respiră obligatoriu pe nas. Pentru a favoriza cât mai mult intrarea aerului în plamâni aceștia prezintă bătăi ale aripilor nazale reducând astfel rezistența la flux în căile aeriene superioare.

d. Geamăt expirator. Geamătul expirator este un expir activ împotriva unei glote parțial închise și duce la un gradient de presiune la nivelul corzilor vocale. Acest gradient asigură o presiune de distensie care să stabilizeze alveolele patente dar deficitare în surfactant.

D. Imagine radiologică. RDS este o boală pulmonară omogenă, produsă de deficiența de surfactant în tot parenchimul pulmonar. Aspectele radiologice caracteristice includ volume pulmonare mici, microatelectazii omogene (care dau aspect de geam mat) și bronhograme aerice evidențiate de microatelectaziile înconjurătoare.

1. **Diagnostic diferențial**

a. Tahipneea tranzitorie a nou-născutului (vezi Capitolul 32). Excesul de lichid fetal poate mima RDS și poate complica RDS, dar TTN se rezolvă rapid în decurs de câteva ore după naștere. Imaginile radiologice corespund retenției de lichid pulmonar cu imagini liniare perihilare asemănătoare razelor de soare („sun burst") datorită îngroșării limfaticelor periarteriale care participă la clearence-ul lichidian pulmonar și, frecvent, se observă lichid reținut în scizura orizontală a plămânului drept.

b. Pneumonia, dată în special de *streptococul* de grup B. Citokinele proinflamatorii eliberate în cursul unei infecții pot inactiva constituenții surfactantului și pot deregla producția de surfactant. Semnele și imaginile radiologice în pneumonia/sepsisul cu streptococ grup B (GBS, group B Streptococcus) nu pot fi deosebite de cele din RDS. De aceea trebuie luată în considerare obținerea de hemoculturi și inițierea tratamentului cu antibiotice.

c. Anomalii genetice ale proteinelor surfactantului. Deși sunt întâlnite mult mai frecvent la nou-născuții la termen sau la cei apropiați de termen, clinica și imaginea radiologică sunt identice cu cele din RDS. Semnele respiratorii pot fi evidente la naștere sau pot să apară în decurs de ore la un nou-născut viguros, capabil să inițieze FRC de recrutare spontan. Totuși, nou-născutul nu răspunde sau răspunde slab la administrarea de surfactant. Mutațiile genetice în proteinele B și ABCA3 ale surfactantului pot duce la un tablou de RDS în perioada neonatală imediată.

d. Anomalii de dezvoltare pulmonară. Asemănător anomaliilor genetice ale proteinelor surfactantului, aceste afecțiuni rare se prezintă în mod caracteristic la nou-născuții la termen sau aproape de termen cu insuficiență respiratorie severă la naștere și nu prezintă o îmbunătățire susținută în urma terapiei cu surfactant. Această categorie include displazia alveolo-capilară și boala creier-inimă-plămân datorată mutației Nkx2.1/ TTF1.

III. PROFILAXIE. La baza profilaxiei RDS stă observația că hormonii materni, în special glucocorticoizii, favorizează maturarea surfactantului. Numeroase studii au arătat că administrarea de corticoizi antenatal (ANC, antenatal corticosteroids) în nașterile premature anticipate este eficientă pentru prevenirea RDS. ANC modifică atât maturarea surfactantului cât și structura pulmonară, inclusiv subțierea peretelui alveolar. Populația țintă este reprezentată de femeia gravidă în 24-34 de săptămâni de gestație cu travaliu prematur, deși dovezile par să arate unele beneficii chiar și la 23 săptămâni de gestație. O cură completă de ANC este considerată fie doza de betametazonă de 12 mg intramuscular (im) la 24 ore × 2 doze sau dexametazonă 6 mg (im) la 12 ore × 4 doze. Meta-analizele nu au demonstrat clar superioritatea unui drog comparativ cu altul. Nu există contraindicații la tratament, inclusiv la travaliul rapid progresiv. Studiile pe animale au demonstrat efecte asupra structurilor pulmonare chiar și după cure incomplete. Totuși, beneficiile tratamentului cu ANC pentru maturarea pulmonară pot scădea în timp dacă travaliul prematur se oprește și sarcina continuă mai mult de o săptămînă de la cură. În anumite circumstanțe poate fi benefică o a doua cură de ANC dar readministrarea repetată a fost asociată cu o dezvoltare neurologică deficitară datorită efectelor inhibitorii ale glucocorticoizilor asupra dezvoltării cerebrale.

IV. TRATAMENT. Principiile cheie ale tratamentului în RDS constau în stabilirea și menținerea FRC. Cel mai important rol al surfactantului asupra alveolelor și bronșiolelor respiratorii distale este de a menține o tensiune superficială scăzută, ceea ce permite acestor căi aeriene delicate să rămână deschise la volume pulmonare mici. Aceste spații aeriene sunt protejate prin secreția unui strat de lichid deasupra suprafeței epiteliului alveolar. Tensiunea superficială exercitată de acest lichid pulmonar este suficientă ca să ducă la atelectazie în plămânul distal și să se opună reexpansionării spațiilor atelectatice. Extremitățile polare ale fosfolipidelor surfactantului interacționează cu moleculele de apă și rup legăturile de hidrogen care mediază tensiunea superficială. De aceea, surfactantul insuficient sau disfuncțional la nou-născuții cu RDS duce la tensiuni superficiale anormal de mari și, prin urmare, la dificultăți de recrutare a alveolelor atelectatice și atelectazie progresivă a spațiilor aeriene recrutate.

A. CPAP se bazează pe procesul fiziologic al geamătului expirator prin care nou-născuții cu RDS își mențin FRC. Aplicarea CPAP prin canule nazale, mască nazală sau mască facială permite nou-născuților care respiră spontan să recruteze gradat spațiile atelectatice, menținând în același timp alveolele deschise la sfârșitul expirului, chiar dacă surfactantul este absent. Meta-analiza studiilor asupra CPAP efectuată între anii 1970-1980 a demonstrat eficiența CPAP la prematurii maturi cu RDS, iar studii recente au arătat că această strategie poate fi aplicată chiar la prematurii mai puțin maturi fără a crește incidența displaziei bronhopulmonare (BPD, bronchopulmonary dysplasia).

1. Ghiduri practice

a. Dispozitive de presiune. Opțiunile de administrare includ CPAP cu bule, diferite dispozitive cu flux variabil și ventilatoare mecanice. Dispozitivele de tip CPAP cu bule produc în plus față de susținerea alveolară și oscilații blânde ale presiunii pozitive, oscilații care pot ajuta la recrutare și la eliminarea CO_2. Indiferent de dispozitivul folosit este necesar un flux de aproximativ 5-10 l/min. pentru a preveni reinspirația aerului expirat și hipercapnia.

b. Dezvoltarea dispozitivelor de umidifiere care permit administrarea de fluxuri mari de oxigen prin canule nazale a dus la folosirea lor pentru asigurarea presiunii la sfârșitul expirului cu o interfață pentru pacient mai puțin traumatică comparativ cu folosirea simplelor canule nazale. Un singur studiu care a măsurat presiunea intratoracică folosind un balon esofagian în timpul nivelului crescut de flux sugerează că presiunea CPAP administrată, măsurată în cm H_2O, aproximează valoarea fluxului în L/min. Un studiu care a comparat CPAP nazal cu canula nazală cu flux crescut încălzit și umidifiat (HHHFNC, heated, humidified, high-flow nasal canula) la nou-născuții cu vârstă gestațională medie de 33 de săptâmâni (1/3 între 28 și 32 de săptămîni) ambele după ventilația mecanică sau CPAP (87%) sau ca terapie inițială (13%) nu a găsit diferențe în ceea ce privește eșecul terapiei și necesitatea intubației, în decurs de 72 de ore de la intrarea în studiu. Totuși există puține dovezi disponibile la ora actuală; de aceea, HHHFNC trebuie folosită cu precauție, în special ca terapie inițială la prematurii cu greutate extrem de mică.

c. Interacțiunea cu pacientul. O varietate de canule nazale și măști nazale pot fi folosite pentru a asigura o interfață ocluzivă pentru distribuirea CPAP. Necesitatea pentru ocluzie poate duce la necroză prin presiune a septului nazal ce poate fi suficient de severă astfel încât să impună intervenția chirurgicală. Această complicație poate fi atenuată

frecvent alternând interfețele în timpul îngrijirilor de rutină. La examinările zilnice trebuie evaluate interfața și statusul septului nazal.

d. Inițierea CPAP. Se inițiază CPAP la o presiune de 5-6 cm H_2O și se ajustează în funcție de radiografia toracică (inflația dorită este expansiunea până la coasta 8-9) și în funcție de necesitatea de oxigen. FRC optimă trebuie asociată cu reducerea gradată la FiO_2 până la 0,21 la plămânul nelezat, cu deficiență pură de surfactant, precum și cu normalizarea ratei respiratorii. În faza acută ar putea fi necesară monitorizarea gazelor sanguine dar de îndată ce s-a obținut ventilația adecvată și s-a stabilit recrutarea alveolară este suficientă monitorizarea neinvazivă pentru a ghida terapia.

e. Strategii pentru oprirea CPAP. Deoarece aplicarea cu succes a CPAP este definită prin atingerea și menținera unei FRC normale, scoaterea de pe acest tip de suport respirator trebuie să se axeze inițial pe reducerea oxigenului suplimentar până când necesarul este <30%, preferabil <25%. Pentru nou-născuții prematuri >32 de săptămâni întreruperea CPAP poate fi făcută în general la PEEP de 4-5 și <25% oxigen. Pentru prematurii născuți la <32 de săptămâni de gestație complianța redusă a peretelui toracic, singură, fără alte probleme asociate, poate duce la atelectazie progresivă și folosirea CPAP cu PEEP pe termen mai lung ar putea fi avantajoasă, chiar și atunci când nu mai este necesar oxigen suplimentar. Atelectazia poate să apară odată cu scăderea gradată și oprirea CPAP din cauza depozitelor insuficiente de surfactant endogen și/sau complianței toracice scăzute. Pot trece câteva ore ca această atelectazie să se instaleze. Semnele de renunțare la acest suport ventilator fără succes includ creșterea necesarului de oxigen, a ratelor respiratorii, precum și accentuarea retracțiilor toracice.

f. Contraindicații. Există puține contraindicații în folosirea CPAP. Cea mai importantă este apneea, deoarece succesul acestei terapii depinde de suplimentarea ventilație/minut a nou-născutului pentru eliminarea normală a CO_2. Un test cu CPAP este contraindicat la nou-născuții cu apnee francă în sala de naștere. Totuși, nou-născuții care respiră spontan, cu detresă respiratorie sau cei cu risc de a dezvolta RDS (<30 de săptămâni de gestație) pot beneficia de un test cu CPAP combinat cu terapia precoce cu cafeină pentru a scădea la minim riscul de apnee. Sindromul de pierdere de aer este o contraindicație relativă a CPAP deoarece ieșirea aerului se poate înrăutăți în cazul presiunii pozitive continue.

g. Complicații

i. Hiperinflația. Odată ce regiunile atelectazice sunt recrutate și susținute, în special după administrarea de surfactant, apar schimbări rapide în complianța pulmonară ce pot duce la hiperinflația spațiilor aeriene. La rândul ei, aceasta poate duce la (i) volum curent insuficient și hipercapnie; (ii) tamponada patului vascular alveolar cu alterarea raportului ventilație perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$), ducând la hipercapnie și hipoxemie; (iii) afectarea întoarcerii venoase și scăderea debitului cardiac.

ii. Sindromul de pierdere de aer. Deși hiperinflația poate duce singură la sindrom de pierdere de aer, acest sindrom se datorează mai frecvent variațiilor mari de presiune de la nivelul bronhiolelor respiratorii unde căile respiratorii își pierd structura de susținere, fapt ce duce la ruptura peretelui bronhiolar. Acest lucru poate să apară în contextul în care un nou-născut plânge sau se străduiește să respire împotriva CPAP.

iii. **Distensia insuficientă.** Eşecul stabilirii FRC duce la o nevoie persistentă de oxigen suplimentar şi la o traumă atelectazică persistentă a spaţiilor aeriene. Distensia insuficientă apare frecvent datorită dificultăţilor la interfaţa pacient-dispozitiv (vezi secţiunea anterioară IV.A.1.c) şi/sau gura deschisă care reprezină o cale de pierdere a presiunii de inflaţie. Pot fi utile repoziţionarea pacientului pe o parte sau în decubit ventral pentru a susţine mandibula închisă sau se poate folosi o cureluşă fină ataşată sub bărbie.

iv. **Traumatismul septului nazal** (vezi secţiunea anterioară IV.A.1.c)

B. **Substituţia surfactantului alveolar.** Majoritatea RDS întâlnite în unităţile de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) apar din cauza deficitului de surfactant, consecutiv naşterii înainte de termen a unui nou-născut cu plămâni imaturi. Folosirea largă a glucocorticoizilor antenatali a redus incidenţa şi severitatea RDS dar riscul rămâne crescut în cazul naşterilor precipitate sau în alte circumstanţe care fac imposibilă administrarea de glucocorticoid. Din fericire, maturarea surfactantului continuă şi postnatal şi este frecvent accelerată de stresul naşterii premature şi al terapiei intensive. Pentru nou-născuţii cu RDS terapia cu surfactant exogen poate suplimenta acut depozitele endogene insuficiente şi poate participa la reciclarea naturală a surfactantului alveolar stimulând producţia celulelor alveolare tip II. Combinaţia între expunerea la glucocorticoizi antenatal şi surfactantul administrat postnatal este mult mai eficientă în reducerea morbidităţii şi mortalităţii prin RDS comparativ cu fiecare din ele, luate separat. Tratamentul RDS la nou-născuţii prematuri este singura indicaţie aprobată de asociaţia U.S. Food and Drug Administration (FDA) pentru folosirea surfactantului exogen.

1. **Consideraţii practice**

a. Profilaxie versus tratament. S-a demonstrat că este mai avantajoasă terapia precoce cu surfactant, înainte de instalarea semnelor clinice, faţă de aşteptarea până la confirmarea diagnosticului de RDS şi administrarea ulterioară de surfactant. Totuşi, profilaxia universală ar duce la intubaţia multor nou-născuţi pentru administrarea de surfactant, care altfel ar putea să nu dezvolte RDS sau care pot fi trataţi cu succes cu CPAP până când producţia proprie de surfactant va fi suficientă. De aceea, surfactantul trebuie avut în vedere la nou-născuţii prematuri cu semne de RDS în perioada perinatală imediată, după ce a fost încercat CPAP fără succes, sau la cei la care CPAP este contraindicat (apnee, sindrom de pierdere de aer) .

b. Prepararea surfactantului. Preparatele de surfactant includ o varietate de produse derivate din animale care sunt îmbogăţite prin adaos de fosfolipide dar care păstrează conţinutul hidrofob al proteinelor B şi C din surfactant ce contribuie la funcţia acestuia (vezi Tabelul 33.1).

c. Doze şi intervalul de administare al dozelor. Surfactantul este administrat astfel încât să existe fosfolipide într-o doză de cel puţin 100 mg/kg (vezi Tabelul 33.1). Intervalul standard de administrare al dozelor este la fiecare 12 ore, pentru un maxim de 3 doze. Totuşi, în absenţa răspunsului terapeutic sau dacă răspunsul iniţial scade, doza următoare poate fi administrată (de preferat) mai devreme, chiar la 6 ore, decât să se aştepte intervalul complet de 12 ore.

d. Administrare. Surfactantul este administrat la nou-născuţii cu RDS pe calea unei sonde de intubaţie endotraheală (ETT, endotracheal tube) care fie rămâne pe loc pentru ventilaţie mecanică, fie este folosită pentru administrarea de surfactant la un nou-născut pe CPAP şi va fi îndepărtată

Tabelul 33.1. Informaţii legate de doze, administrare şi concentraţia de fosfolipide pentru Beractant (Survanta), Calfactant (Infasurf) şi Poractant Alfa (Curosurf)

Nume comercial	Substanţa activă	Sursă	Mod de administrare	Concentraţia de fosfolipid	Concentraţie de proteine
Survanta	Beractant	Extract de plămân bovin	■ 4 ml/kg (100 mg/kg de fosfolipid) divizată în 2-4 doze administrate pe sonda endotraheală. Profilactic: Se administrează în primele 15 min. După naştere la nou-născuţii cu risc de deficit de surfactant. Terapie de salvare: se administrează când este pus diagnosticul de deficit de surfactant ■ Se pot folosi până la 4 doze cu un interval minim între doze de 6 ore	25 mg/ml	<1 mg/ml (SP-B şi SP-C; nu conţine SP-A)
Infasurf	Calfactant	Lichid de lavaj plămân de viţel	■ 3 ml/kg (105 mg/kg de fosfolipid) administrată pe sonda endotraheală atât pentru terapia profilactică cât şi pentru cea de salvare ■ Se pot administra până la trei doze la interval minim de 12 ore.	35 mg/ml	0,7 mg/ml (SP-B şi SP-C; nu conţine SP-A)
Curosurf	Poractant alfa	Extract de plămân porcin	■ Doza iniţială de 2,5 ml/kg administrat pe sonda endotraheală (200 mg/kg de fosfolipid) ■ Pot fi administrate până la 2 doze subsecvente de 1,25 ml/kg la fiecare 12 ore (volumul maxim de 5 ml/kg)	76 mg/ml	1 mg/ml (SP-B şi SP-C; nu conţine SP-A)

Sursa: Survanta package insert. Columbus, OH: Abbott Nutrition; Infasurf package insert. Amherst, NY: ONY Inc; Curosurf package insert. Parma, Italy: Chiesi Farmaceutici S.p.A.

după procedură. Sonda ETT trebuie securizată după intubație pentru a evita mobilizarea necorespunzătoare a acesteia în timpul administrării de surfactant. Nu este necesară o radiografie înainte de administrarea dozei dacă la auscultație fluxul se transmite în mod egal, bilateral. Pentru a scădea la minim refluxul pe sonda endotraheală este preferabilă administarea pe calea unui tub de gavaj fin introdus prin sonda ETT, cu vârful la sau deasupra capătului sondei. Alternativ, doza poate fi administrată pe calea unui sistem de aspirație atașat la circuitul de ventilator care permite ventilația mecanică continuă. Pentru a scădea la minim obstrucția sondei ETT sau a căilor aeriene mari de către preparatul de surfactant vâscos, acesta se administrează divizat în 2-4 părți permițând revenirea prin ventilație mecanică între administrări. Manevrele de poziționare recomandate inițial pentru a ajuta la distribuția surfactantului nu sunt necesare datorită volumului mare în raport cu suprafața dar și datorită distribuției rapide a surfactantului și trebuie evitate deoarece pot duce la deplasarea sondei endotraheale sau la detubare. Experiența de început indică drept fezabilă terapia minim invazivă cu surfactant (MIST, minimally invasive surfactant therapy) administrat prin inserția unui cateter cu calibru mic sau unei sonde gastrice în trahee; sunt necesare studii viitoare care să ateste siguranța și eficacitatea acestei proceduri. În prezent sunt studiate dispozitivele de aerosoli pentru administrarea de surfactant.

e. Complicații

i. Obstrucția căilor aeriene. Hipoxemia, bradicardia și apneea pot apărea brusc, în timpul administrării de surfactant, din cauza obstrucției căilor aeriene până când surfactantul este distribuit complet. Aceste evenimente tranzitorii vor scădea la minim în cazul administrării de doze fracționate și revenirea pe ventilator.

ii. Sindromul de pierdere de aer. Complicații mai serioase pot apărea datorită creșterii rapide a complianței pulmonare care apare pe măsură ce surfactantul scade tensiunea superficială și menține recrutarea alveolară. Nou-născuții care sunt ventilați în modul limitat de presiune pot face pneumotorax odată cu creșterea volumului tidal (vezi Capitolul 38). Sindromul de pierdere de aer poate fi evitat prin conversia în modul de ventilație limitat de volum (vezi secțiunea IV. C.1.b în textul care urmează).

iii. Edemul pulmonar hemoragic. Pe măsură ce se îmbunătățește complianța pulmonară, scade rezistența vasculară pulmonară și poate duce la forțe Starling modificate ce contribuie la apariția edemului pulmonar hemoragic numit frecvent hemoragie pulmonară. Acest proces este exacerbat și apare în special în prezența canalului arterial permeabil prin supraîncărcarea pulmonară.

C. Asigurarea eliminării corespunzătoare a CO_2. Deși oxigenarea deficitară este frecvent caracteristica dominantă în RDS, atelectazia reduce de asemenea suprafața de schimb a CO_2. Ca urmare, sunt necesare strategii suplimentare pentru a manageria hipercapnia.

1. Considerații practice

a. Terapia cu cafeină. Succesul terapiei cu CPAP nazal în RDS depinde de respirațiile spontane adecvate, care sunt înlesnite de folosirea precoce a cafeinei (vezi Capitolul 31).

b. Ventilația mecanică (vezi Capitolul 29). Strategia ventilatorie optimă pentru nou-născuții cu RDS cuprinde aplicarea de presiune suficientă la sfârșitul expirului (PEEP, positive end expiratory pressure), astfel încât să permită menținerea FRC folosind aceleași ghiduri ca și pentru presiunea end-expiratorie la CPAP. Deoarece administrarea de presiune end-expiratorie este mai eficientă pe sonda endotraheală la nou-născuții la care CPAP nu este eficientă, începem, în general, ventilația mecanică folosind același PEEP ca cel de la CPAP nazal. Asa cum am prezentat anterior, optimizarea FRC trebuie să ducă la necesitatea unei concentrații scăzute de oxigen pentru a menține saturația corespunzătoare de oxigen. Asemănător CPAP, complicațiile ventilației mecanice includ hiperinflația, volum-trauma și sindromul de pierdere de aer.

În mod tipic folosim la nou-născuții cu RDS ventilatoare limitate de volum și ciclu de timp, în special pe perioada administrării de surfactant. În acest mod de ventilație setarea volumului tidal (curent) distribuit la 4-6 mL/kg duce la scăderea automată a presiunii de inspir maxime pe măsură ce complianța scade brusc ca răspuns la tratamentul cu surfactant și astfel se evită volum-trauma și sindromul de pierdere de aer.

La nou-născuții cu pierdere mare în jurul sondei endotraheale produsă atât de sindromul sever de RDS cu complianță pulmonară mică cât și de o sondă relativ mică în comparație cu mărimea căii aeriene, ar putea fi necesară ventilația limitată de presiune cu ciclu de timp. În acest caz, se recomandă monitorizare atentă pentru eventualele modificări dramatice în complianța pulmonară și se reduce presiunea inspiratorie maximă pentru a evita distribuția de volume tidal peste cele fiziologice, volum-trauma și sindromul de pierdere de aer.

D. Evoluție. În era presurfactant, RDS la prematurii mari se rezolva tipic la 2-4 zile de viață, frecvent precedat de diureză spontană. Odată cu răspândirea folosirii glucocorticoizilor antenatali, utilizarea precoce a presiunii pozitive continue nazale (NCPAP, nasal continuous positive airway pressure), disponibilitatea surfactantului exogen, evoluția în timp a RDS a devenit dificil de definit. În plus, asocierea frecventă a nașterii premature cu corioamniotita sau inflamația latentă poate influența momentul remisiei bolii. RDS la nou-născuții cu vârsta de gestație la naștere ≥32 de săptămâni și fără alte complicații se vindecă în mod tipic complet și fără sechele. Nou-născuții <32 de săptămâni de gestație au risc de displazie bronho-pulmonară (BPD); riscul crește odată cu scăderea vârstei gestaționale (vezi Capitolul 34).

Lecturi sugerate

Hillman N, Jobe AH. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates. *NeoReviews* 2013;14:e227–e236. doi:10.1542/neo.14-5-e227.

Jobe A. Surfactant for respiratory distress syndrome. *NeoReviews* 2014;15:e236–e245. doi:10.1542/neo.15-6-e236.

34 Displazia bronho-pulmonară/Boala pulmonară cronică

Richard B. Parad şi John Benjamin

PUNCTE CHEIE

- Displazia broho-pulmonară (BPD, bronchopulmonary dysplasia) afectează 30-50% dintre prematurii cu greutate extrem de mică.
- Oprirea în dezvoltarea pulmonară şi scăderea suprafeţei de schimb gazos reprezintă marca „noii" BPD.
- Factorii care contribuie la BPD includ inflamaţia şi leziunile pulmonare date de toxicitatea oxigenului şi de barotrauma indusă de ventilaţia mecanică.
- Frecvent se folosesc glucocorticoizi, diuretice şi bronhodilatatoare pentru tratamentul simptomelor caracteristice BPD, deşi nu există strategii bazate pe dovezi.

I. DEFINIŢIE. Un consens al conferinţei National Institute of Health (NIH) din 2001 propune definiţia displaziei bronho-pulmonare (BPD) (cunoscută de asemenea sub termenul mai general de *boală pulmonară cronică de prematuritate* [CLD, chronic lung disease]).

A. Pentru prematurii cu vârstă <32 săptămâni la naştere care au primit oxigen suplimentar timp de 28 de zile de la naştere, NIH defineşte BPD la 36 săptămâni vârstă postmenstruală (PMA, postmenstrual age):

1. Uşoară: nu este necesar oxigen suplimentar
2. Moderată: necesar de oxigen suplimentar <30%
3. Severă: necesar de oxigen suplimentar ≥30% şi/ sau suport cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP, continuous positive airway pressure) sau pe ventilator.

B. Pentru prematurii născuţi la ≥32 săptămâni, NIH defineşte BPD ca necesitatea de oxigen suplimentar pentru primele 28 de zile iar, nivelul de severitate este bazat pe necesarul de oxigen la 56 de zile.

C. Definiţia fiziologică a BPD. Necesitatea de oxigen suplimentar se bazează pe saturaţia de oxigen (SaO_2) în timpul testării în aer atmosferic efectuată la 36 săptămâni PMA (sau 56 de zile pentru nou-născuţii >32 de săptămâni PMA) sau înainte de externarea din spital. Saturaţia persistentă <90% este pragul sub care trebuie considerată necesară suplimentarea cu oxigen.

D. Practic, mulţi clinicieni definesc simplu BPD ca fiind necesitatea de oxigen suplimentar la 36 de săptămâni PMA. Pe radiografia toracică parenchimul pulmonar de obicei apare anormal. Definiţia fiziologică se poate aplica şi nou-născuţilor la termen care necesită suport ventilator cronic după sindromul de aspiraţie de meconiu, pneumonie şi anumite anomalii cardiace şi gastro-intestinale (GI). BPD este asociată cu dezvoltarea morbidităţii cronice respiratorii (CRM, chronic respiratory morbidity).

II. EPIDEMIOLOGIE. Aproximativ 10.000-15.000 de cazuri noi de BPD apar în Statele Unite ale Americii în fiecare an. Incidenţa BPD creşte odată cu scăderea vârstei gestaţionale la naştere. Prematurii <28 săptămâni de gestaţie sau cei cu <1.000 g greutate la naştere sunt cei mai susceptibili, cu o rată a incidenţei de 35-50%. La variaţiile mari ale ratelor raportate de diferite centre contribuie diferenţele populaţionale (rasă, etnie, status socio-economic), diferenţele dintre practicile clinice şi dintre definiţiile BPD. Riscul relativ este scăzut la afro-americani şi la sexul feminin. Dintre nou-născuţii cu BPD 44% dezvoltă CRM (definită ca un necesar de medicaţie pulmonară la 18 luni de vârstă corectată). În mod similar, dintre prematurii care nu necesită O2 la 36 săptămâni PMA, 29% dezvoltă, de asemenea, CRM.

III. ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

A. Etiologie. Mai mulţi factori au fost asociaţi cu BPD, iar unii din ei ar putea fi cauza bolii pulmonare.

1. Substratul pulmonar imatur. Înainte de a începe septarea alveolară există perioada în care plămânul este cel mai susceptibil la BPD. Injuria în acest stadiu poate duce la oprirea alveolarizării şi la structuri pulmonare simplificate care sunt caracteristice „noii" BPD.
2. Volum-trauma şi lezarea pulmonară prin ventilaţie mecanică sau ventilaţie pe mască şi balon.
3. Toxicitatea oxigenului. Producţia insuficientă de enzime antioxidante: superoxid dismutază, catalază, glutation peroxidază şi/sau deficienţa de neutralizanţi ai radicalilor liberi precum vitamina E, glutationul şi ceruloplasmina pot predispune plămânul la leziuni prin toxicitatea oxigenului. În mod similar, disfuncţia antiproteazelor predispune la leziuni pulmonare prin activarea necontrolată a proteazelor eliberate de către celulele inflamatorii.
4. Factorii genetici pot contribui la riscul pentru BPD, dar mecanismul nu este clar cunoscut.
5. Administrarea precoce de lichide în exces, intravenos, contribuie probabil la apariţia edemului pulmonar.
6. Şuntul persistent stânga-dreapta prin canalul arterial permeabil (PDA, patent ductus arteriosus). Şuntul persistent stânga-dreapta şi închiderea târzie a canalului arterial par să fie asociate cu riscul crescut de BPD, deşi ligatura profilactică sau administrarea de indometacin sau ibuprofen nu previne boala. Cu toate acestea, chiar închiderea chirurgicală a canalului arterial este asociată cu risc crescut de BPD.
7. Infecţiile intrauterine sau perinatale, cu eliberare de citokine pot contribui la etiologia BPD sau pot modifica evoluţia ei. *Ureaplasma*

urealiticum a fost asociată cu BPD la prematuri, deşi nu este clar dacă aceasta reprezintă o cauză de BPD. Au fost implicate şi *Chlamydia trachomatis* şi alte infecţii virale.

8. Restricţia de creştere intrauterină a fost legată de dezvoltarea ulterioară a BPD, deşi nu este clar dacă este o cauză de boală sau doar o asociere.
9. Clearence-ul crescut de inozitol poate diminua nivelul plasmatic al acestuia şi poate scădea sinteza de surfactant sau poate afecta metabolismul surfactantului.
10. Creşterea vasopresinei şi scăderea eliberării peptidului natriuretic atrial poate afecta echilibrul lichidian pulmonar şi sistemic în condiţiile unei boli pulmonare obstructive.

B. Patogeneză

1. **Injuria acută pulmonară** este produsă de combinaţia dintre toxicitatea O2, barotrauma şi volum-trauma din ventilaţia mecanică. Lezarea celulară şi interstiţială duce la eliberarea de citokine proinflamatorii (interleukina 1β [IL-1β], IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală alfa [TNFα]) care duc la modificări secundare ale permeabilităţii alveolare şi la recrutarea de celule inflamatorii în spaţiile interstiţiale şi alveolare; lezarea ulterioară de către proteaze, factori oxidanţi şi suplimentar de chemochine şi chemoatractori duce la continuarea recrutării de celule inflamatorii şi la pierdere de apă şi proteine. Astfel, se pot altera căile aeriene şi tonusul vascular. Celulele descuamate şi secreţiile acumulate nu sunt eliminate adecvat de către sistemul de drenaj mucociliar afectat şi duc la obstrucţia neomogenă a căilor aeriene distale. Ca urmare apar zone de colaps alveolar ce alternează cu zone de hiperinflaţie şi dilatarea căilor aeriene proximale. Inflamaţia poate afecta şi căile moleculare critice, necesare pentru dezvoltarea pulmonară, ducând la alveolarizare anormală şi la modificări emfizematoase ale plămânului. În raportul original din Norvegia în 1967 despre „vechea" BPD (care afecta nou-născuţii cu vârsta gestaţională medie de 33 de săptămâni şi greutate la naştere de 2.000 g) examenul histopatologic la cei care nu au supravieţuit a evidenţiat în special leziuni ale căilor aeriene mici, fibroză şi emfizem. În contrast, în era terapiei postsurfactant, „noua" BPD afectează în special prematurii extremi iar modificarea patologică semnificativă la cei care nu au supravieţuit este alveolizarea scăzută.
2. În faza **cronică** a injuriei pulmonare, interstiţiul poate fi alterat prin fibroză şi hiperplazie celulară ca urmare a eliberării excesive de factori de creştere şi de citochine ce duc la reparaţii defectuoase. Este perturbat clearence-ul lichidian interstiţial, ducând la retenţie de lichid pulmonar. Căile aeriene dezvoltă o creştere a stratului muscular şi hiperreactivitate. Efectele fiziologice sunt: complianţă pulmonară scăzută, rezistenţă crescută în căile aeriene, afectarea schimburilor gazoase şi, ca urmare, alterarea raportului ventilaţie perfuzie şi sechestrare de aer (air trapping).
3. **Histopatologie.** Aspectele histopatologice caracteristice ale „noii" BPD observate la vârstă gestaţională mică sunt oprirea alveolizării şi dilatarea şi simplificarea spaţiilor aeriene terminale. Modificările emfizematoase rezultate şi afectarea dezvoltării alveolare duc la reducerea suprafeţei de schimburi gazoase. În cazuri severe, modificările histopatologice pot să apară din primele zile de viaţă şi pot fi similare cu cele din vechea BPD. În aceste cazuri sunt prezente bronşiolita necrotizantă, obstrucţia lumenelor căilor aeriene mici prin detritusuri şi edem, arii de fibroză peribronşică şi interstiţială. Modificările atât la nivelul căilor aeriene mari (hiperplazie glandulară) cât şi la nivelul căilor aeriene mici (hiperplazia musculaturii netede) formează baza histologică pentru boala reactivă a căilor aeriene. Se pot observa modificări vasculare pulmonare asociate cu hipertensiune pulmonară (PH, pulmonary hypertension).

IV. MANIFESTARI CLINICE

A. Examenul fizic evidenţiază în mod caracteristic tahipnee, retracţii şi raluri la auscultaţie.

B. Analiza gazelor arteriale (ABG, arterial blood gas) evidenţiază hipoxemie şi hipercapnie cu eventuală compensare metabolică a acidozei respiratorii.

C. Pe radiografia pulmonară se observă diferite modificări, pe măsură ce boala evoluează. În „noua" BPD frecvent aspectul iniţial este de opacitate difuză, densitate crescută şi volume pulmonare normale sau mici. În cazuri severe, modificările cronice pot include regiuni neomogene de opacităţi şi hipertransparenţe şi suprapunere de hiperinflaţie pulmonară.

D. Examenul cardiac. Trebuie excluse cauze nonpulmonare de insuficienţă respiratorie. Electrocardiograma (EKG) poate arăta hipertrofie ventriculară dreaptă persistentă sau progresivă dacă se dezvoltă cord pulmonar. Poate apărea hipertrofie ventriculară stângă consecutiv hipertensiunii sistemice. Ar putea fi utilă o ecografie bidimensională pentru a exclude şunturile stânga-dreapta (vezi Capitolul 41) şi hipertensiunea pulmonară. Dacă oxigenarea este menţinută şi este evitată dezvoltarea hipertensiunii pulmonare, insuficienţa biventriculară este rar întâlnită.

E. Teste funcţionale pulmonare neonatale (iPFT, infant pulmonary function testing). Marca BPD este reprezentată de rezistenţa crescută a sistemului respirator (Rsr, respiratory system resistance) şi complianţă dinamică (Csr, dynamic compliance) scăzută. În primul an de viaţă iPFT indică scăderea debitului expirator forţat, capacitate reziduală funcţională (CRF) crescută, volum rezidual (VR) crescut, un raport VR/capacitate pulmonară totală crescută şi răspunsul la bronhodilatatoare. Aspectul global este de obstrucţie uşoară până la moderată a căilor aeriene, sechestrare de aer şi reactivitate crescută în căile aeriene. Deşi aceste teste sunt fezabile, ele nu sunt utilizate în mod obişnuit în practica clinică.

V. TERAPIA PACIENTULUI ÎN SPITAL.

Scopul tratamentului în secţia de terapie intensivă neonatală (NICU, neonatal intensive care unit) este să prevină şi să scadă la minim viitoarele injurii pulmonare (barotraumă şi volum-traumă, toxicitatea oxigenului, inflamaţie), să asigure maximul posibil de nutriţie şi să scadă consumul de O_2.

A. Profilaxie farmacologică

1. **Vitamina A** (5.000 UI intramuscular [IM], de trei ori pe săptămână în primele 28 de zile de viaţă) scade cu 10% incidenţa bolii pulmonare cronice (BPC) la prematurii cu greutate extrem de mică (ELBW, extremely low birth weight). Deşi unele centre tratează de rutină pre-

maturii ELBW cu vitamina A folosind acest protocol, nu se cunoaște impactul asupra evoluției pe termen lung.

2. **Citratul de cafeină** (doza de încărcare 20 mg/kg, iar cea de întreținere 5 mg/kg zilnic) administrată începând cu primele 10 zile de viață la prematurii cu greutate la naștere cuprinsă între 500 g și 1.250 g a redus rata BPD de la 47% la 36% și a îmbunătățit rata de supraviețuire fără dizabilități neurologice la 18-21 de luni vârstă corectată.
3. **Terapii aflate în studiu fără eficacitate dovedită**
   a. Oxid nitric inhalat (iNO, inhaled nitric oxide). Pe modele animale de BPD, iNO pare să relaxeze căile aeriene și tonusul vascular pulmonar și să scadă inflamația pulmonară. Mai multe studii clinice multicentrice au stabilit eficacitatea potențială a iNO în atenuarea sau prevenirea BPD folosind diferite scheme de tratament. Un studiu a arătat că incidența BPD a scăzut la nou-născuții >1.000 g deși această observație nu a fost valabilă pentru tot grupul; alt studiu a reliefat un beneficiu global la cei tratați între 7 și 14 zile. Deoarece nu este clar beneficiul și nici impactul pe termen lung, recomandările unui consens NIH sugerează că folosirea iNO pentru profilaxia sau tratamentul BPD este nesusținută de dovezile disponibile.
   b. La prematurii <27 săptămâni de gestație, **superoxid dismutaza umană Cu/Zn recombinantă** administrată endotraheal la fiecare 48 de ore pe perioada intubării a dus la reducerea cu aproximativ 50% a folosirii medicației antiastmatice, a prezentărilor la camera de gardă în urgență și a spitalizărilor în primul an de viață. Este evaluată administrarea endotraheală pentru profilaxia CRM de Proteină recombinată umană 10 din celulele Clara (recombinant human club cell protein 10), o proteină antiinflamatorie naturală înnăscută.
   c. Se studiază dacă administrarea de **azitromicină** poate scădea riscul de dezvoltare al BPD la nou-născuții cu colonizare documentată sau cu infecție cu *Ureaplasma.*

B. Ventilația mecanică

1. **Faza acută.** Comparativ cu ventilația limitată de presiune, ventilația cu volum țintă pare să scadă incidența evoluției spre BPD și apoi spre deces precum și incidența sindroamelor de pierdere de aer. Inițial se dorește un volum țintă de 3-5 mL/kg/respirație ce asigură în același timp și schimburi adecvate de gaze (vezi Capitolul 29). Este posibil ca folosirea ventilatoarelor în modurile controlate de pacient, cum sunt cele cu respirații declanșate de pacient (patient-trigger) sau cele cu suport de presiune al respirațiilor spontane (presure support) să scadă riscul de BPD. Folosirea precoce a CPAP nazal poate duce la evitarea intubației și a terapiei cu surfactant, deși această strategie nu a redus clar riscul de BPD, iar unele studii sugerează o rată crescută de pneumotorax. Ventilația cu presiune nazală pozitivă intermitentă (NIPPV, nasal intermitent positive pressure ventilation) nu pare să fie mai eficientă față de CPAP nazal standard în ceea ce privește evitarea necesității intubării și terapiei cu surfactant.

   În cele mai multe circumstanțe evităm hiperventilația și dorim o presiune arterială a dioxidului de carbon ($PaCO_2$) ≥55 mmHg și Ph ≥7,25, SaO_2 de 90-95% și presiunea arterială a oxigenului (PaO_2) 55-80 mmHg.

   Deși folosirea de rutină a ventilației cu frecvență înaltă oscilatorie (HFOV, high-frequency oscillatory ventilation) nu previne BPD, urmărirea unui lot mare de nou-născuți la 11-14 ani a arătat o funcție pulmonară mai bună la cei tratați cu HFOV comparativ cu cei tratați cu ventilație convențională. Uneori, la prematurii >28 de săptămâni folosim canule nazale cu flux crescut încălzit și umidificat (HHHFNC, heated, humidified high-flow nasal canula) pentru îngrijire postdetubare. HHHFNC poate scădea riscul de eșec al detubării cu beneficiul adițional de a fi mai puțin traumatică pentru nas decât CPAP. Nu a fost evaluat impactul folosirii HHHFNC în riscul de BPD.

2. **Faza cronică.** Setările de bază ale ventilatorului sunt utilizate cu scopul de a menține $PaCO_2$ <70 mmHg și o acidoză respiratorie compensată. Este încurajată trecerea cât mai repede posibil la CPAP sau la HHHFNC. Ulterior suportul respirator este îndepărtat în mod neagresiv, până când se stabilește un model de creștere în greutate.

C. Oxigenul suplimentar este furnizat pentru a menține PaO_2 >55 mmHg. Compararea prematurilor <28 de săptămâni de gestație din studiul randomizat cu tratament cu surfactant, presiune pozitivă și oxigen (SUPPORT, Surfactant, Positive Presure and Oxygenation Randomised Trial) a arătat că lotul cu SaO_2 menținută la valori mici (85-89%) a avut o rată a mortalității mai mare față de cel cu SaO2 mai mari (91-95%) și nu a constatat nicio reducere a frecvenței BPD (conform definiției fiziologice) în grupul cu SaO_2 mici. Totuși, la supraviețuitorii grupului cu SaO_2 mici a fost mai puțin frecventă ROP (retinopathy of prematurity) severă. O abordare pentru nou-născuții care primesc oxigen suplimentar este aceea de a menține SaO_2 între 92% și 95% cu limite ale alarmelor cuprinse între 84% și 96%. Altă abordare este aceea de a ajusta saturațiile dorite în funcție de vârsta de gestație sau în funcție de vârsta postmenstruală (PMA) (Tabelul 34.1). Alarmele pulsoximetrelor pot avea limitele cu 0-2% în afara intervalului corespunzător dorit.

Când nu mai este necesară presiunea la sfârșitul expirului și FiO_2 este <0,3 suplimentăm O_2 pe canulă nazală (NC, nasal cannula). Folosim un debitmetru cu precizie mare la valori mici ale fluxului și scădem progresiv fluxul de 100% O_2 menținând în același timp SaO_2 corespunzătoare. În mod alternativ, fluxul poate fi scăzut până la valoarea cea mai mică tolerată și apoi se scade concentrația de O_2. S-a făcut o estimare a concentrației efective de O_2 distribuite în plămâni prin canulă nazală la debite/fluxuri diferite de 100% O_2 prin măsurători la nivelul hipofaringelui (vezi Figura 34.1).

Tabelul 34.1. Saturații de oxigen indicate în funcție de vârsta postmenstruală

Vârsta de gestație	SaO_2 indicate cu O_2	SaO_2 indicate fără O_2
<32 săptămâni	90%–95%	90%–100%
32–36 săptămâni	92%–97%	92%–100%
>36 săptămâni	94%–98%	94%–100%

SaO_2, saturație oxigen; O_2, oxigen suplimentar

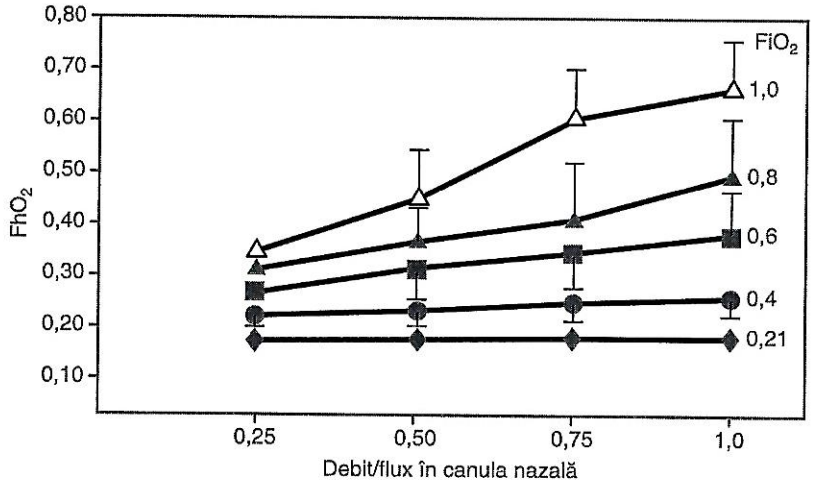


Figura 34.1. Conversia aproximativă de la debitul/fluxul prin canula nazală la diferite FiO_2 la FhO_2 (FiO_2 din hipofaringe). FiO_2, procentul de oxigen inspirat. (După Vain NE, Prudent LM, Stevens DP şi colaboratorii. Regulation of oxygen concentration delivered to infants via nasal canulas. *Am J Dis Child* 1989;143 [12]:1458-1460. Cu permisiune.)

De îndată ce nou-născutul rămâne stabil la debite (fluxuri) mici încercăm un test de „înţărcare" faţă de suportul cu canulă nazală, monitorizând atent SaO_2, pentru a determina astfel dacă mai este necesară suplimentarea cu oxigen. În general SaO_2 trebuie să rămână >90% în timpul somnului, alimentaţiei şi perioadelor active înainte de a întrerupe oxigenul suplimentar. Se poate efectua „un test de provocare la oxigen" la 36 săptămâni PMA pentru a confirma sau nu dacă nou-născutul necesită suplimentare cu oxigen pentru a menţine SaO_2 >90% şi astfel corespunde definiţiei fiziologice.

D. Terapia de înlocuire cu surfactant scade atât evoluţia spre necesitatea de oxigen la 28 de zile cât şi cea spre deces, deşi impactul general asupra incidenţei BPD este scăzut sau nul. Meta-analizele sugerează că incidenţa BPD este scăzută la prematurii mari, dar este mai mare la prematurii mici care, fără terapia cu surfactant ar fi murit (vezi Capitolul 33). Epuizarea tardivă a surfactantului poate contribui la dezvoltarea BPD; cu toate acestea, studiul de administrare tardivă a surfactantului (TOLSURF, trial of late surfactant dosing) la prematurii ventilaţi care au primit iNO nu a îmbunătăţit supravieţuirea fără BPD.

E. PDA (persistenţa de ductus arteriosus/persistenţa de canal arterial). Luăm în considerare tratamentul PDA semnificativ la nou-născuţii decompensaţi respirator sau la cei care nu pot fi scoşi de pe ventilator (vezi Capitolul 41).

F. Stabilirea necesarului de lichide. Aportul iniţial de lichide este limitat la minim. Asigurăm un aport suficient care să menţină diureza la cel puţin 1 mL/kg/oră şi o concentraţie a Na seric de 140-145 mEq/L. În faza cronică putem limita lichidele până la 130 mL/kg/zi, cu monitorizarea diurezei adecvate şi cu atenţie la nutrienţii cu densitate calorică crescută astfel încât

să se asigure suficient substrat caloric pentru creştere. Îndată ce s-a depăşit greutatea de la naştere recalculăm, în mod regulat, aportul de lichide în vederea creşterii în greutate. Ulterior, când statusul respirator este stabil restricţia de lichide este scăzută gradat.

G. Medicaţie. Luăm în considerare adăugarea de strategii farmacologice când un nou-născut rămâne dependent de ventilator, cu restricţie de lichide, în absenţa PDA sau a infecţiilor intercurente.

1. **Diureticele** sunt folosite pentru tratamentul retenţiei de lichide pulmonare. Diureticele atenuează indirect semnele de detresă respiratorie şi duc la scăderea rezistenţei sistemului respirator cât şi la creşterea complianţei dinamice, schimbul de gaze fiind influenţat în mod variabil. Poate fi observat un răspuns clinic acut în decurs de 1 oră, dar efectul maxim ar putea să nu fie atins decât după o săptămână de terapie. Îmbunătăţirea clinică este cel mai probabil legată de cantitatea de lichid pulmonar scăzut, cu scăderea lichidelor interstiţiale şi peribronşice. Aceste scăderi lichidiene duc la rezistenţă mai mică şi la complianţă mai bună. Mecanismele de acţiune se pot datora atât efectelor diuretice cât şi celor nondiuretice. Diureticele nu au modificat evoluţia clinică pe termen lung, cum ar fi durata dependenţei de ventilator, durata spitalizării sau incidenţa BPD.
   a. Furosemidul este folosit iniţial la o doză de 1 mg/kg, intravenos (sau 2 mg/kg po/pg) zilnic. Administăm furosemid în momentul transfuziilor de sânge dacă acestea se asociază cu încărcare lichidiană pulmonară şi detresă respiratorie. Nou-născuţii prematuri au risc crescut de toxicitate la doze mai mari şi mai frecvente de furosemid datorită timpului de înjumătăţire prelungit al acestuia. Efectele adverse includ hipercalciuria, nefrocalcinoza, ototoxicitatea, dezechilibrul electrolitic şi nefrolitiaza.
   b. Clorotiazida. Deşi un studiu arată că în urma administrării de furosemid de probă, trei zile consecutiv, se obţine o îmbunătăţire clinică, preferăm să tratăm cu clorotiazidă (20-40 mg/kg/zi, po, la 2 zile interval) sau hidroclorotiazidă (2-4 mg/ kg/zi, po, la 2 zile interval) pentru a evita toxicitatea furosemidului. Diureticele tiazidice scad excreţia de calciu şi dacă sunt utilizate împreună cu furosemidul scad pierderile de calciu şi riscul de nefrocalcinoză produs de furosemid. Deşi combinaţia furosemid-clorotiazid permite folosirea de doze mai mici de furosemid, preferăm tratamentul exclusiv cu clorotiazid.
2. **Bronhodilatatoare.** Episoadele acute obstructive sau rezistenţa crescută cronic pot fi legate de tonusul crescut al căilor aeriene sau de bronhospasm şi pot răspunde la terapia bronhodilatatoare. În general, bronhodilatatoarele sunt folosite la nou-născuţii mai mari, care rămân dependenţi de ventilator. Totuşi, la unii nou-născuţi s-a raportat o reactivitate precoce a căilor aeriene, chiar şi la 2-3 săptămâni de viaţă.
   a. Administrarea de agonişti β-adrenergici (BAA β-adrenergic agonists), precum albuterolul duce la Rsr scăzută, Csr crescută şi poate fi administrat prin dispozitiv inhalator MDI (metered-dose inhaler) cu spacer cuplat la circuitul ventilatorului lângă sonda endotraheală.
   b. Bromura de ipratropium, un agent muscarinic, administrat cu dispozitiv MDI (1 puf) sau nebulizat (25 mg/kg/doză) creşte Csr şi scade Rsr. Combinarea administrării prin MDI de BAA de agenţi muscarinici ar putea avea efecte sinergice dar nu a fost studiată la prematuri.

3. **Citratul de cafeină.** Cafeina, o metilxantină, administrată la persoanele cu astm, are efect dilatator asupra căilor aeriene asemănător cu aminofilina. Acest răspuns nu a fost studiat în condițiile BPD. Totuși nou-născuții cu reactivitate cunoscută a căilor aeriene la care se întrerupe administrarea de cafeină trebuie să fie urmăriți pentru posibile deteriorări respiratorii ulterioare.
4. **Corticosteroizii postnatali.** În studii inițiale, tratamentul cu glucocorticoizi (de obicei dexametazonă) la nou-născuții care rămâneau dependenți de ventilator pentru 2-3 săptămâni a dus la creșterea Csr, scăderea Rsr și la scăderea necesarului de oxigen, facilitând detubarea. Totuși, tratamentul cu glucocorticoizi nu pare să aibă impact substanțial asupra consecințelor pulmonare pe termen lung cum ar fi durata necesității de oxigen suplimentar, durata spitalizării sau mortalitatea. Studii ulterioare privind tratamentul precoce prin administrări repetate, în doze mici, au adus la rezultate neconcludente atât prin folosirea ca agent profilactic cât și ca medicație de ameliorare. Studii randomizate cu glucocorticoizi inhalatori nu au demonstrat o evoluție pulmonară îmbunătățită. În plus, față de efectele secundare pe termen scurt incluzând hipertensiunea, hiperglicemia și perforația spontană gastrointestinală, urmărirea pe termen lung a nou-născuților tratați cu corticosteroizi postnatal, în special cu dexametazonă, a dus la temeri legate de afectarea dezvoltării neurologice și a creșterii. Din cauza efectului potențial dăunător și a faptului că nu sunt stabilite clar beneficiile pe termen lung este descurajată folosirea de rutină a dexametazonei, tratamentul fiind rezervat doar nou-născuților cu insuficiență respiratorie progresivă refractară la alte terapii. Dacă răspunderea tratamentului cu dexametazonă este asumată, înainte de administrare, trebuie discutat cu părinții potențialul efect negativ asupra dezvoltării neurologice.

   Date recente sugerează că folosirea hidrocortizonului ar putea să nu fie asociat cu aceleași efecte asupra dezvoltării neurologice ca cele descrise la dexametazonă. O abordare posibilă în **prevenirea BPD** este aceea de a estima riscul de a dezvolta BPD folosind Research Network Neonatal BPD Outcome Estimator of National Institute of Child Health and Human Developement (NICHD) (http://neonatal.rti.org/index.cfm?fuseaction=BPD Calculator.start). Dacă riscul de a dezvolta BPD este estimat la 2 săptămâni de viață la ≥60% se poate lua în considerare o cură de prevenire cu hidrocortizon după cum urmează: 1,25 mg/kg/doză iv/po la fiecare 6 ore × 7 zile, apoi la 8 ore × 5 zile, apoi la fiecare 24 ore × 5 zile. În prezent se evaluează o cură mai scurtă de hidrocortizon la centrul de studiu multicentric NICHD.

   a. Complicații acute frecvente ale terapiei cu glucocorticoizi includ intoleranța la glucoză, hipertensiunea sistemică și o stare tranzitorie de catabolism crescut. În timpul tratamentului cu steroizi cresc: numărul total de neutrofile, elementele tinere și numărul de trombocite. A fost citată drept complicație și cardiomiopatia hipertrofică, dar aceasta este tranzitorie și pare să nu afecteze funcția cardiacă. Pot apărea perforații intestinale și ulcerații gastrice după utilizarea precoce postnatală, în special în combinație cu indometacinul și, ca urmare, au fost oprite trialurile clinice care utilizau dexametazonă și hidrocortizon. Supresia suprarenaliană este tranzitorie.

   b. Edemul postdetubare cu obstrucție și stridor (vezi secțiunea VI.A) care duce la insuficiență respiratorie, poate fi atenuat cu trei doze de dexametazonă, 0,25 mg/kg/doză la fiecare 12 ore, începând cu 8-12 ore înainte de detubare. De asemenea, edemul poate fi redus prin nebulizări cu epinefrină racemică.

5. **Medicație antialgică.** Tratamentul durerii și sedarea sunt folosite pentru semnele fizice sau autonome de durere sau disconfort. Aceste răspunsuri la durere pot interfera cu abilitatea de a ventila și oxigena. Pot fi folosite sucroză oral, sulfat de morfină sau fentanil, benzodiazepine cu durată scurtă de acțiune (la nou-născuții la termen).
6. **Suplimente electrolitice.** Hiposodemia, hipopotasemia și hipocloremia cu hipercapnie secundară sunt efecte adverse frecvente ale terapiei cronice cu diuretice și sunt corectate prin reducerea dozei de diuretic sau suplimentare cu NaCl și KCl. Trebuie asigurat aportul adecvat de sodiu. Asigurăm suplimentar NaCl când nivelul sodiului din ser scade sub 130 mEq/L. Deși hipocloremia poate să apară în acidoza respiratorie compensată, concentrația mică de clor prin pierdere indusă de diuretice și aport insuficient poate duce la alcaloză metabolică și creșterea $PaCO_2$. Hipocloremia poate, de asemenea, contribui la creșterea insuficientă în greutate. Deficitul de clor trebuie corectat prin administrarea de KCl. Monitorizarea electroliților trebuie făcută la intervale regulate până în momentul când este atinsă starea de echilibru (vezi Capitolul 23).

H. Monitorizarea (vezi Capitolul 30)

1. **ABG** este folosită pentru monitorizarea schimburilor gazoase și pentru confirmarea valorilor obținute prin monitorizare noninvazivă.
2. **Pulsoximetria continuă** folosită pentru monitorizarea pe termen lung a prematurilor BPD. Scopul pe termen lung este de a menține $PaO_2 \geq 55$ mmHg și de a evita hiperoxemia.
3. **Gaze sanguine capilare.** Valorile lor sunt utile în monitorizarea pH-ului și PCO2. Valorile pH-ului și PCO_2 din gazele capilare uneori variază față de valorile centrale. Ca urmare, dacă există îndoieli din punct de vedere clinic, putem compara valorile gazelor sangvine capilare cu cele de pe ABG. Dacă valorile gazelor capilare și ABG sunt similare, monitorizăm inițial nou-născuții stabili dependenți de ventilator cu pulsoximetrie și una sau două analize ale gazelor capilare pe zi. Ulterior, dacă condițiile clinice rămân neschimbate, recoltăm mai rar gaze capilare. Analiza gazelor sangvine capilare se efectuează mai rar la pacienții care primesc oxigen suplimentar pe CPAP, HHHFNC, sau canulă nazală cu debit scăzut (low-flow NC).
4. **Monitoarele transcutanate de CO_2** au fost recent îmbunătățite din punct de vedere tehnic astfel încât necesită calibrări mai puțin frecvente și operează la temperaturi mai joase (se diminuează riscul de lezare tegumentară). Pot fi folositoare pentru a monitoriza tendința de variație a PCO2. Mai mult, această monitorizare permite ajustări în timp real ale parametrilor ventilatori astfel încât se evită barotrauma și se răspunde rapid la decompensări.
5. **Testele funcționale respiratorii** sunt folosite în unele centre pentru a documenta răspunsul funcțional respirator în studii cu bronhodilatatoare și diuretice.

I. Nutriție (vezi Capitolul 21)

1. **Rata metabolismului** și pierderea de energie sunt crescute în BPD, iar aportul caloric poate fi scăzut. Asigurarea mai multor calorii prin admi-

nistrarea de lipide ce înlocuiesc carbohidrații scade coeficientul respirator diminuând astfel producția de CO_2. Pentru a optimiza creșterea, încercăm să scădem la minim pierderea inutilă de energie și să creștem la maxim aportul de calorii și de proteine. Poate fi necesară nutriție parenterală prelungită. Pe măsură ce începe nutriția enterală, alimentăm copilul prin gavaj oro- sau nazogastric și avansăm cu alimentația gradat, evitând să obosim nou-născutul. Creștem densitatea calorică de la 24 la 30 de calorii/zi lapte de mamă sau formulă de lapte în funcție de necesități, astfel încât să menținem sporul ponderal zilnic la cel puțin 10-15 mg/kg.

2. **Vitamine, oligoelemente și alte suplimente alimentare.** Vitamina E și enzimele antioxidante diminuează toxicitatea oxidativă, dar suplimentarea cu vitamina E nu previne BPD. Vitamina A poate promova vindecarea epitelială și poate minimaliza procesul de fibroză. Seleniul, zincul și cuprul sunt oligoelemente vitale pentru funcția enzimelor antioxidante, iar aportul insuficient poate interfera cu protecția antioxidantă.

J. **Transfuzii de sânge.** În general, se menține hematocritul la 30-35% (hemoglobină 8-10 g/dL) atât timp cât sunt necesare oxigen suplimentar sau suport respirator. La pacienții sensibili la încărcarea cu lichide se poate administra furosemid imediat după transfuzie. Îmbunătățirea transportului de oxigen poate duce la sporirea rezervelor de creștere la un nou-născut cu nevoi metabolice mari.

K. **Factorii comportamentali.** Riscul de BPD și severitatea acestuia pot fi mult diminuate prin planuri de îngrijire individualizate care să acorde atenție factorilor comportamentali și celor de mediu (vezi Capitolul 13).

VI. COMPLICAȚII ASOCIATE

A. **Obstrucția căilor aeriene superioare.** Sunt frecvente: traumatismul septului nazal, laringelui, traheii sau a bronhiilor după intubații repetate și prelungite și după aspirații. Anomaliile includ laringotraheobronhomalacia, granuloame, pareză de corzi vocale, edeme, stenoze, ulcerații cu pseudomembrane, stenoză subglotică și anomalii congenitale structurale. Poate să apară stridor postdetubare, când se suprapune edemul pe o stenoză existentă. Nu sunt excluse aceste anomalii în absența stridorului, ele putând fi asimptomatice dar pot deveni simptomatice în momentul unei infecții acute virale de căi respiratorii. De regulă, solicităm consultații ORL de specialitate pentru a evalua prin bronhoscopie fibrooptică stridorul, răgușeala, wheezing-ul persitent, obstrucția recurentă sau eșecurile repetate ale detubării.

B. **Hipertensiunea pulmonară (PH, Pulmonary Hypertension)** este o complicație majoră a BPD care este asociată cu o rată de deces la 2 ani de 38-43% după diagnostic. Dezvoltarea PH la nou-născuții cu BPD poate implica atât componente fixe cât și reversibile. Hipoxemia cronică duce la vasoconstricție hipoxică, hipertensiune pulmonară și eventual, hipertrofie ventriculară dreaptă și insuficiență cardiacă. A fost observată scăderea suprafeței de secțiune pentru perfuzie și zone musculare anormale în pereții mai multor vase periferice. Poate fi afectată și funcția ventriculară stângă.

1. Oxigenul suplimentar este folosit pentru a menține SaO_2 între 92% și 95% sau mai mult, la nou-născuții cu retină matură. Efectuăm ecocardiograma la nou-născuții de 36-37 de săptămâni PMA cu BPD care necesită încă ventilație asistată sau o concentrație a O_2 inspirat >30% pentru a menține saturația adecvată de oxigen sau care au $PaCO_2$ ≥60mmHg. La nou-născuții sever afectați putem începe monitorizarea chiar de la 32 de săptămâni PMA. Aceste investigații pot exclude maladii de cord structurale, pot evalua funcția ventriculului stâng și pot estima rezistența vasculară pulmonară și funcția ventriculară dreaptă. În viitor sunt necesare studii pentru a determina dacă screeningul precoce ecocardiografic în prima lună de viață poate identifica dezvoltarea PH la nou-născuții cu BPD.

2. iNO este o terapie utilă în condițiile unei PH acute și poate îmbunătăți oxigenarea la nou-născuții cu BPD, deși nu a fost determinată eficacitatea tratamentului cu iNO pe termen lung a PH asociate cu BPD. De asemenea, Sildenafilul, un inhibitor de 5-fosfodiesterază, poate îmbunătăți oxigenarea la pacienții cu PH asociată BPD. Sildenafilul oferă beneficiul administării orale, duratei lungi de înjumătățire, ceea ce face posibilă administrarea la intervale regulate. Deoarece Sildenafilul nu a fost evaluat la copiii sub 1 an, trebuie folosit cu atenție. Încă se studiază utilizarea la nou-născuții cu BPD a altor vasodilatatoare pulmonare incluzând blocantele de calciu precum nifedipin sau antagoniștilor de receptori ai endotelinei precum bosentan. Monitorizăm răspunsul la terapie prin ecocardiograme seriate, urmărind presiunile vasculare pulmonare și funcția ventriculară dreaptă. În ciuda tratamentului, pacienții cu PH persistentă pot necesita evaluare suplimentară prin cateterizare cardiacă pentru a preciza anatomia vasculară pulmonară și severitatea bolii.

C. **Hipertensiunea sistemică** uneori cu hipertrofie ventriculară stângă poate să apară la nou-născuții cu BPD care primesc terapie prelungită cu O_2 și trebuie tratată (vezi Capitolul 28).

D. **Șuntul sistemic-pulmonar.** În BPD poate apărea șuntul stânga-dreapta prin vase colaterale (ex. artere bronșice). Factorii de risc includ plasarea de tuburi toracice, utilizarea chirurgiei toracice și mecanismele ce duc la inflamație pleurală. Când este suspectat șuntul stânga-dreapta și ecocardiograma nu arată șunt intracardiac sau prin PDA se poate efectua o angiografie pentru a demonstra existența colateralelor. În aceste condiții ocluzia vaselor mari a fost asociată cu o îmbunătățire clinică.

E. **Dezechilibru metabolic secundar diureticelor** (vezi secțiunea V.G.1 și 6).

F. **Infecții.** Deoarece acești copii bolnavi cronici au risc crescut de infecții, trebuie să fie evaluați din acest punct de vedere în episoadele de decompensare pulmonară sau sistemică. Monitorizarea aspiratului traheal prin colorație Gram ajută la diferențierea colonizării sondei endotraheale de traheobronșită sau pneumonie (prezența de colonii microbiene și de neutrofile). Trebuie avute în vedere și infecțiile virale cât și cele fungice atunci când apare febră sau pneumonie. La nou-născuții care clinic nu răspund la tratament putem cerceta prezența *Ureaplasma* sp. și *Mycoplasma hominis* în aspiratul traheal și le putem implicit trata dacă sunt identificate.

G. **Disfuncții ale sistemului nervos central.** A fost descris un sindrom neurologic cu semne extrapiramidale la copii cu boală pumonară cronică.

H. **Pierderea auzului.** Drogurile ototoxice (furosemid, gentamicină) și leziunile ischemice sau hipoxice ale sistemului nervos central cresc riscul de pierdere neurosenzorială a auzului.

I. **Retinopatia de prematuritate** (ROP, Retinopathy of Prematurity; vezi Capitolul 67). Nou-născuții ELBW cu BPD au risc mare de a dezvolta ROP. Folosirea picăturilor oculare cu fenilefrină înainte de examenul oftalmologic poate crea rezistență crescută în căile respiratorii la unii copii cu BPD.

J. **Nefrocalcinoza** este frecvent documentată la examinarea ecografică și a fost legată de folosirea de furosemid și posibil de steroizi. Poate să apară hematuria și litiaza urinară. Cei mai mulți nou-născuți sunt asimptomatici și pot avea rezoluție spontană dar trebuie monitorizată în timp funcția renală (vezi Capitolul 28).

K. **Osteopenia** poate fi rezultatul prematurității, a calciului insuficient și retenției de fosfor sau a imobilizării prelungite. La osteopenie contribuie, de asemenea, pierderea de calciu produsă de furosemid și corticosteroizi. Trebuie optimizată suplimentarea cu vitamină D, calciu, și fosfor (vezi Capitole 21 și 59).

L. **Refluxul gastroesofagian** (GER, Gastroesophageal Reflux). Încercăm să documentăm și să tratăm GER la nou-născuții cu vârstă postnatală mai mare, când refluxul sau aspirația contribuie la decompensare pulmonară, apnee sau intoleranță alimentară și creștere deficitară. Deoarece studiile nu au arătat eficiența medicației de neutralizare a acidității sau agenților propulsivi, încercăm să tratăm GER prin optimizarea poziției, evitarea alimentației cu volume excesive și creșterea consistenței alimentelor, dacă este necesar. Dacă decompensarea în timpul meselor este asociată cu necoordonarea deglutiției și microaspirație, următorul pas este obținerea unei evaluări fluoroscopice a deglutiției în timpul alimentației cu lapte matern sau lapte praf în care s-a introdus substanță de contrast. Astfel, putem documenta aspirația alimentară. Dacă aceasta este prezentă, încercăm să modificăm vâscozitatea alimentației. Dacă alimentația îngroșată la consistența necesară, nu elimină aspirația, oprim temporar alimentația orală și ne întoarcem la alimentația pe sondă nazo-gastrică. Menținem alimentația prin gavaj până când se confirmă că nu mai există risc de aspirație în timpul meselor. În cazurile severe, montarea unui tub de gastrostomă sau efectuarea fundoplicaturii pot ajuta la evitarea aspirației alimentare până când deglutiția este maturată adecvat.

M. **Hernia inghinală.** Incidența herniei inghinale este crescută prin prezența procesus vaginalis la nou-născuții cu greutate foarte mică (VLBW), în particular la băieții cu BPD. Dacă hernia este reductibilă, trebuie amânată corecția chirurgicală până la îmbunătățirea statusului respirator. Este preferată anestezia spinală față de cea generală pentru a evita reintubarea și apneea postoperatorie.

N. **Falimentul precoce al creșterii** poate apărea din cauza aportului insuficient și a pierderii excesive de energie și poate persista după rezoluția clinică a bolii pulmonare. Oprirea prematură a suplimentării cu oxigen poate duce la încetinirea creșterii.

VII. PLAN DE EXTERNARE.

Momentul externării depinde de disponibilitatea unui sistem de îngrijire la domiciliu și de pregătirea părinților (vezi Capitolul 18).

A. **Câștigul în greutate și terapia cu oxigen.** Oxigenul suplimentar trebuie îndepărtat când saturația de oxigen este menținută în mod constant >92%, nu apar episoade semnificative de desaturare în timpul alimentației și/sau somnului, a fost stabilită o bună creștere în greutate și statusul respirator este stabil. Preferăm să întârziem externarea până când este întrerupt O_2. Totuși dacă suplimentarea cu O_2 se prelungește pe termen lung este probabil ca la un nou-născutul stabil, care crește și are îngrijitori capabili, să acordăm posibitatea oxigenoterapiei la domiciliu.

B. **Învățare.** Implicarea părinților în îngrijire este vitală pentru tranziția ușoară de la spital acasă. Trebuie să li se vorbească părinților de resuscitarea cardiopulmonară și de semnele precoce de decompensare. Când este inițiat planul de externare, părinții trebuie învățați cum să folosească echipamentele, cum se administrează medicamentele și să primească indicații nutriționale.

C. La externare sunt documentate valorile de bază ale semnelor vitale, creșterea zilnică în greutate, greutatea la externare, perimetrul cranian la externare, gaze sanguine, SaO_2, hematocritul, electroliții, aspectul de bază al radiografiei cardiopulmonare și EKG. La nou-născuții afectați sever li se efectuează ecocardiografie. Această informație este utilă pentru a evalua modificările ulterioare în statusul clinic. Controale oftalmologice și screening-ul auditiv trebuie planificate în funcție de nevoi.

D. **Tratament multidisciplinar.** Înainte de externare obținem o evaluare de bază a specialiștilor în pneumologie, cardiologie și a altor specialiști ce vor urmări pacientul după externare și stabilim legătura părinților cu acești specialiști.

VIII. TERAPIA LA DOMICILIU

A. **Oxigenul suplimentar** poate fi distribuit prin butelii sau concentratoare de oxigen. Buteliile portabile oferă mobilitate. Oprirea utilizării O_2-terapiei se bazează pe evaluarea periodică a SaO_2.

B. **Medicația.** Monitorizăm periodic electroliții la nou-născuții care au primit diuretice. Când nou-născutul este stabil îi permitem să se obișnuiască cu o doză de diuretic de 50% înainte de a opri medicamentul. Dacă au fost folosite bronhodilatatoare, acestea sunt scăzute progresiv, când statusul respirator este stabil în aerul atmosferic. Medicația prin nebulizare este oprită ultima. Medicația oprită trebuie să rămână disponibilă pentru tratamentul rapid când reapar simptome.

C. **Imunizarea.** În plus față de imunizarea standard, nou-născuții cu BPD trebuie să primească vaccin antipneumococic, influenza și palivizumab (Synagis) (vezi Capitolul 16).

D. **Nutriția.** Câștigul în greutate este un indicator sensibil al stării de bine și trebuie monitorizat atent. Nou-născuții necesită frecvent suplimentare calorică pentru a menține o creștere corespunzătoare după externare. La externare suplimentăm caloriile printr-o formulă de tranziție sau suplimentăm laptele de mamă.

E. **Expunerea pasivă la fumul de țigară.** Deoarece fumatul în casă favorizează bolile de tract respirator la copii, părinții copiilor cu BPD trebuie descurajați să fumeze și trebuie să reducă la minim expunerea la mediul cu fum de țigară.

IX. PROGNOSTIC

A. **Mortalitatea în BPD severă** este estimată la 10-20% în primul an de viață. Riscul crește cu durata expunerii la oxigen și cu nivelul de suport ventilator. Decesul este cauzat frecvent de infecții. Riscul de deces subit, neașteptat, poate fi crescut dar nu este clară cauza acestuia.

B. Morbiditatea pe termen lung

1. **Pulmonară.** Tahipneea, retracţiile, dispneea, tusea şi wheezing-ul pot persista luni şi chiar ani la copiii sever afectaţi. Reactivitatea crescută a căilor aeriene apare mai frecvent la nou-născuţii cu BPD şi au un risc mai mare pentru bronşiolită şi pneumonie. Rata de respitalizare pentru boli respiratorii în primii 2 ani este aproape dublă faţă de grupul de control. Deşi poate apărea recuperarea clinică completă, modificările funcţiei pulmonare, ale gazelor sanguine şi modificările radiologice pot persista după adolescenţă. Anomaliile persistente parenchimatoase şi de căi aeriene pot fi depistate cu un computer tomograf (CT) cu rezoluţie mare, la copiii sau la adulţii cu istoric anterior de BPD. În plus, simptome respiratorii precum wheezing şi anomalii funcţionale respiratorii sunt observate cu frecvenţă mai mare la aceşti indivizi. Pentru a stabili, prin studii, intervenţii terapeutice precoce destinate să prevină sau să atenueze BPD, este evaluată evoluţia potenţială spre CRM la 6 luni şi la 12 luni vârstă corectată.
2. **Întârzieri în dezvoltarea neurologică/deficite neurologice.** BPD nu este un factor predictiv independent al prognosticului neurologic nefavorabil. Totuşi, nou-născuţii cu BPD severă pot avea evoluţii neurologice nefavorabile. Afectarea neurologică şi cea respiratorie pot avea un istoric comun cum ar fi stresul oxidativ. Copiii cu BPD au rate crescute de probleme motorii, cognitive, educaţionale şi comportamentale.
3. **Falimentul creşterii.** Gradul de întârziere al creşterii este invers proporţional cu greutatea la naştere şi probabil este influenţat de severitatea şi durata bolii pulmonare cronice. Greutatea este cea mai afectată, iar perimetrul cranian este cel mai puţin afectat. Întârzierea în creştere la 20 de luni vârstă corectată (<2 deviaţii standard faţă de medie) persistă pentru greutate la aproximativ 20% din nou-născuţi şi la aproximativ 10% din ei pentru lungime şi perimetrul cranian.

Bibliografie

Islam JY, Keller RL, Aschner JL, et al. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(2):134–156.

Jain D, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(3):134–144.

Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(3):145–157.

McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, et al. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(suppl 3):S146–153.

35 Sindromul de aspiraţie de meconiu

Erin J. Plosa

PUNCTE CHEIE

- Nu se mai recomandă aspiraţia de rutină a nou-născuţilor cu lichid amniotic meconial care nu sunt viguroşi.
- Sindromul de aspiraţie de meconiu (MAS, meconium aspiration syndrome) se complică frecvent cu sindromul de pierdere de aer.
- Meconiul inhibă activitatea surfactantului endogen; în MAS sever poate fi indicată administarea de surfactant pentru salvarea nou-născutului.

I. INTRODUCERE

A. Cauze. Hipoxia acută sau cronică şi/sau infecţia pot duce la eliminarea de meconiu *in utero*. În aceste condiţii, gaspurile fetale sau ale nou-născutului pot duce la aspiraţia de lichid amniotic contaminat cu meconiu. Aspiraţia de meconiu înainte sau în timpul naşterii poate determina obstrucţia căilor respiratorii, poate interfera cu schimburile de gaze şi poate duce la insuficienţă respiratorie severă (Fig. 35.1).

B. Incidenţa. Lichidul amniotic impregnat meconial (MSAF, meconium-stained amniotic fluid) complică aproximativ 10-15% din naşteri. Incidenţa MSAF la prematuri este foarte mică. Cei mai mulţi nou-născuţi cu MSAF au 37 de săptămâni sau mai mult şi mulţi dintre ei sunt postmaturi şi mici pentru vârsta de gestaţie. Aproximativ 3-4% din nou-născuţii cu MSAF dezvoltă sindrom de aspiraţie de meconiu (MAS) şi aproximativ 30-50% dintre ei necesită presiune pozitivă continuă (CPAP) sau ventilaţie mecanică.

II. FIZIOPATOLOGIE. Meconiul este un material steril, gros, verde-închis, fără miros care rezultă din acumularea de detritusuri în intestinul fetal începând cu trimestrul trei de gestaţie. Compoziţia meconiului cuprinde apă (72-80%), celule descuamate din intestin sau piele, mucină gastro-intestinală, lanugo, grăsimi din vernix, lichid amniotic fluid, secreţii intestinale, glicoproteine specifice de grup sanguin, bilă şi enzime ce includ şi fosfolipaza A_2.

A. Pasajul meconiului *in utero*. MSAF apare mai frecvent în sarcinile la termen sau posttermen/depăşite şi mai rar înainte de 34 de săptămâni de gestaţie. MSAF poate să apară la un fetus postmatur cu nivele crescute de motilină şi funcţie gastro-intestinală normală, prin stimulare vagală prin compresia cordonului sau a capului sau datorită stresului fetal *in utero*. Lichidul amniotic care este slab impregnat este descris ca *fluid*. Lichidul

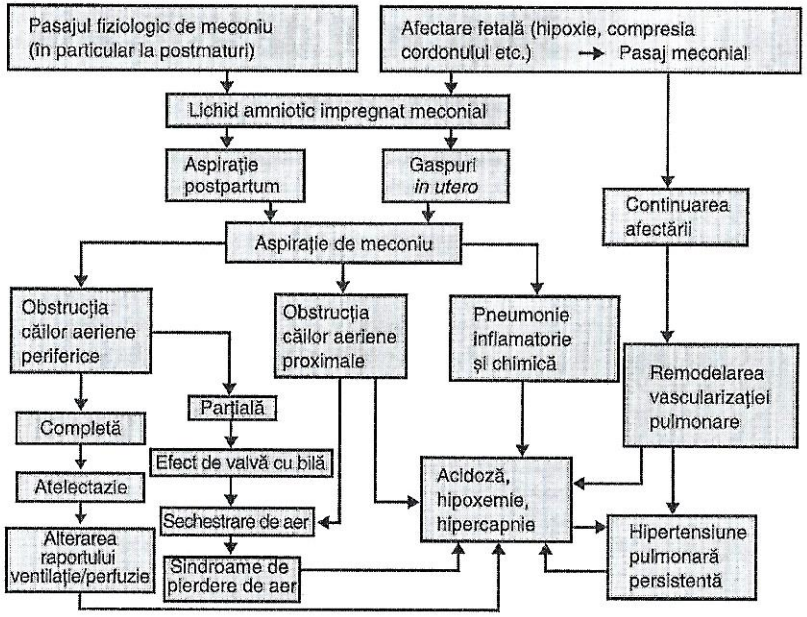


Figura 35.1. Fiziopatologia aspirației de meconiu. V/Q, raportul ventilație-perfuzie. (Din Wiswell T, Bent RC. Meconium staining and meconium aspiration syndrome: unresolved issues. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:955-981. Utilizată cu acord.)

moderat impregnat este opac, fără particule, iar cel impregnat cu meconiu gros, cu particule, uneori este denumit *piure de mazăre*.

B. **Aspirația de meconiu.** În prezența stresului fetal, gasp-urile fătului pot duce la aspirația de meconiu, înaintea, în timpul sau imediat după naștere. MAS sever pare să fie cauzat de procese patologice intrauterine, în principal de hipoxia cronică, acidoză și infecție.

C. **Efecte ale aspirației de meconiu.** Odată aspirat în plămâni, meconiul poate stimula eliberarea de citokine și substanțe vasoactive, ce provoacă reacții inflamatorii și cardiovasculare la făt și nou-născut. Meconiul, în sine, sau rezultatul pneumoniei chimice, obstruează mecanic căile aeriene și duce la atelectazie sau provoacă un efect de „valvă cu bilă" care are ca rezultat sechestrarea de aer și posibil sindrom de pierdere de aer. Meconiul aspirat duce la vasospasm, hipertrofia musculaturii arteriale pulmonare și hipertensiune pulmonară, iar aceasta determină șunt dreapta-stânga extrapulmonar prin canalul arterial sau foramen ovale. Ca urmare, scade raportul ventilatie/perfuzie (V/Q) și apare hipoxemia severă. Aproximativ o treime din nou-născuții cu MAS dezvoltă hipertensiune pulmonară persistentă (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn) ce contribuie la mortalitatea asociată acestui sindrom (vezi Capitolul 36). De asemenea, meconiul aspirat inhibă funcția surfactantului. O serie de studii sugerează că enzimele

și sterolii din compoziția meconiului distrug fosfolipidele surfactantului și limitează abilitatea surfactantului de a scădea tensiunea de suprafață.

D. **Severitatea.** MAS este considerat ușor la nou-născuții care necesită <40% oxigen pentru <48 ore și moderat la nou-născuții care necesită >40% oxigen pentru >48 ore fără sindrom de pierdere de aer. MAS este considerat sever la nou-născuții care necesită ventilație asistată >48 ore și este frecvent asociat cu PPHN.

E. **Sechele.** Pasajul meconiului *in utero* la nou-născuții la termen a fost asociat cu risc crescut de mortalitate perinatală și neonatală, acidemie severă, necesitatea nașterii prin operație cezariană, necesitatea îngrijirilor de terapie intensivă și a administrării de oxigen, cu consecințe neurologice. Prematurii care au pasaj meconial înainte de naștere au efecte adverse similare cu cele ale nou-născuților la termen și, în plus, prezintă o incidență crescută a hemoragiilor severe cerebrale, intraventriculare, leucomalacie chistică periventriculară și paralizie cerebrală.

III. PREVENIREA SINDROMULUI DE ASPIRAȚIE

A. **Prevenirea pasajului de meconiu *in utero*.** Mamele cu risc de insuficiență utero-placentară și implicit de MAS sunt reprezentate de cele cu preeclampsie sau tensiune arterială crescută, boală pulmonară cronică sau cardiovasculară, cu feți cu RCIU, cu sarcină posttermen/depășită și marile fumătoare. Aceste gravide trebuie urmărite cu atenție în timpul sarcinii.

B. **Amnioinfuzia.** Amnioinfuzia la gravida la care nașterea este complicată de MAS nu reduce morbiditatea neonatală legată de aspirația de meconiu. Însă, această metodă tratează eficient decelerațiile tardive ale cordului fetal prin scăderea compresiei cordonului din travaliu. Un studiu de mari dimensiuni, randomizat, de amnioinfuzie la gravide cu lichid amniotic impregnat cu meconiu gros cu/fără decelerații variabile ale cordului fetal nu a arătat o reducere a riscului de MAS moderat sau sever, deces perinatal sau de naștere prin operație cezariană. Totuși studiul nu are puterea de a determina definitiv dacă amnioinfuzia poate aduce un beneficiu grupului cu decelerații variabile.

C. **Momentul și felul nașterii.** În sarcinile care depășesc termenul, inducerea nașterii la 41 de săptămâni poate preveni MAS prin evitarea pasajului meconial. Modalitatea de naștere nu pare să aibă impact semnificativ asupra riscului de aspirație.

IV. TRATAMENTUL NOU-NĂSCUȚILOR CE AU ASPIRAT LICHID AMNIOTIC IMPREGNAT MECONIAL.

Aspirarea oro-faringiană sau nazo-faringiană la perineu și intubația traheală de rutină nu sunt eficiente în prevenirea MAS. Deși intubația și aspirația endotraheală a meconiului la nou-născuții care nu sunt viguroși a fost recomandată în trecut, sunt insuficiente dovezile care să susțină că această intervenție îmbunătățește evoluția respiratorie și dezvoltarea neurologică. Conform Neonatal Resuscitation Guidelines din 2015, accentul trebuie pus pe intervenția corespunzătoare pentru a susține ventilația și oxi-

genarea atât cât este necesar, ceea ce cuprinde și intubația și aspirația căilor aeriene dacă sunt obstruate (vezi Capitolul 4).

Dacă starea unui nou-născut nu se îmbunătățește prin intubație și ventilație cu presiune pozitivă, traheea ar putea fi obstruată de secreții groase, inclusiv de meconiu. Traheea trebuie aspirată folosind un cateter de aspirație introdus direct prin sonda endotraheală sau direct printr-un tub, folosind un aspirator de meconiu atașat la o sursă de aspirație. Nivelul presiunii de aspirație trebuie să fie între 80 și 100 mmHg.

V. MANAGEMENTUL SINDROMULUI DE ASPIRAȚIE DE MECONIU

A. Observație. Nou-născuții cu MAS au risc crescut de pneumonie de aspirație și trebuie urmăriți atent pentru detresă respiratorie.

1. O radiografie cardio-pulmonară poate detecta acei nou-născuți care prezintă probabilitatea cea mai mare de a dezvolta detresă respiratorie, deși un număr semnificativ de nou-născuți asimptomatici vor avea aspect radiologic anormal. Aspectul clasic radiologic în MAS este de infiltrate difuze, asimetrice, sub formă de opacități neregulate, arii de condensare, frecvent mai accentuate pe dreapta și hiperinflație.
2. Monitorizarea saturației de oxigen în timpul acestei perioade ajută la stabilirea severității bolii copilului și evită hipoxemia.

B. Îngrijirea nou-născutului cu MAS

1. Nou-născutul trebuie menținut în mediu termic neutru și trebuie minim stimulat tactil.
2. Trebuie determinate glicemia, calcemia și corectate dacă este necesar. Nou-născuții grav afectați pot avea acidoză metabolică ce trebuie corectată.
3. Nou-născuții pot necesita terapie specifică pentru corectarea hipotensiunii și a debitului cardiac scăzut incluzând medicație cardiotonică precum dopamina.
4. La pacienții cu oxigenarea la limită trebuie asigurat echilibru volemic cu ser fiziologic sau masă eritrocitară. La nou-născuții cu necesități mari de oxigen și de ventilație de obicei se menține o concentrație a hemoglobinei peste 15 g (hematocrit peste 40%).
5. Funcția renală trebuie monitorizată continuu (vezi Capitolul 28).
6. Evităm fizioterapia toracică din cauza efectului potențial advers de a exacerba PPHN.
7. Ar putea fi necesare aspirația orală și a căilor aeriene pentru a facilita permeabilitatea acestora, dar potențialul beneficiu trebuie pus în balanță cu riscul unor episoade hipoxice și înrăutățirea PPHN.

C. Terapia cu oxigen. Tratamentul hipoxemiei trebuie realizat prin creșterea concentrației de oxigen inspirat și prin monitorizarea gazelor sanguine și a pH-lui. De obicei este necesar un cateter intraarterial pentru recoltarea de sânge. Este crucial să se asigure suficient oxigen deoarece episoadele hipoxice repetate pot duce în continuare la vasoconstricție și pot contribui la dezvoltarea PPHN.

D. Ventilația asistată

1. **CPAP.** Dacă necesarul FiO_2 depășește 0,40 se poate încerca CPAP. Acesta poate fi de ajutor iar valorile necesare trebuie individualizate pentru fiecare nou-născut. CPAP uneori poate agrava sechestrarea de aer și trebuie instituit cu prudență dacă plămânul este hiperinflat clinic sau radiologic.
2. **Ventilația mecanică.** Nou-născuții cu boală severă pot avea modificări substanțiale ale schimburilor gazoase. Ventilația mecanică este indicată pentru retenție excesivă de dioxid de carbon ($PaCO_2$ >60 mmHg) sau pentru hipoxemie persistentă (PaO_2 <50 mmHg).
   a. La acești nou-născuți sunt necesare frecvent presiuni inspiratorii mai crescute (aproximativ 30-35 cm H_2O) și volume curente (tidal) mai mari față de cei cu sindromul de detresă respiratorie; presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP) selectată (de obicei între 4 și 6 cm H_2O) depinde de răspunsul individual. Timpul expirator adecvat trebuie să prevină sechestrarea de aer în spatele căilor aeriene parțial obstruate.
   b. Valorile de start utile ar fi un timp inspirator de 0,4-0,5 secunde și o frecvență de 20-25 respirații pe minut. Unii nou-născuți pot răspunde mai bine la ventilația convențională cu frecvențe mai mari, cu timpi inspiratori scăzuți până la 0,2 secunde.
   c. Ventilația cu frecvență înaltă cu jet sau oscilatorie poate fi eficientă la nou-născuții cu MAS sever care nu s-au ameliorat sub terapie convențională și la cei care dezvoltă sindroame de pierdere de aer. Nu există studii prospective controlate randomizat care să compare eficiența diferitelor moduri de ventilație în MAS.
3. **Oxigenarea membranară extracorporeală (ECMO,** extracorporeal membrane oxygenation) poate fi necesară pentru nou-născuții cu insuficiență respiratorie refractară la alte tratamente.

E. Medicație

1. **Antibiotice.** Pe baza evoluției clinice sau a radiografiei, diferențierea între o pneumonie bacteriană și aspirația de meconiu poate fi dificilă. Deși puțini nou-născuți au infecție documentată, de obicei este indicată folosirea de antibiotice cu spectru larg (ex. ampicilină cu gentamicină) când sunt observate infiltrate pe radiografie. Trebuie recoltate hemoculturi pentru identificare bacteriologică și, dacă acestea sunt pozitive, pentru a determina durata tratamentului antibiotic.
2. **Surfactant.** Activitatea surfactantului endogen poate fi inhibată de meconiu și reprezintă o cauză secundară de deficit de surfactant. Înlocuirea surfactantului în MAS îmbunătățește oxigenarea, reduce necesitatea ECMO și este recomandată de Committee on Fetus and Newborn of American Academy of Pediatrics. O revizuire Cochrane din 2013 a patru studii umane de lavaj bronho-alveolar pentru MAS a demonstrat beneficii promițătoare pentru lavajul cu surfactant diluat dar recomandă studii suplimentare pentru a determina doza de administrare și evoluția pe termen lung.
3. **Corticosteroizi.** Nu recomandăm folosirea de rutină a corticosteroizilor în MAS. Această abordare a fost propusă pentru a reduce inflamația indusă de meconiu și pentru a scădea vasoconstricția mediată de prostaglandine. Unele studii mici controlate, randomizat, au demonstrat

îmbunătățiri modeste ale oxigenării și ale duratei de staționare în NICU (neonatal intensive care unit). Totuși aceste studii nu au arătat diferențe în cea ce privește mortalitatea și nici nu au consemnat diferențe în dezvoltarea neurologică ulterioară.

4. **Sedative.** Folosirea sedării și a relaxării musculare poate fi necesară la nou-născuții ventilați mecanic (vezi Capitolul 36).
5. **Antioxidanți.** Recent, au fost realizate studii pe animale legate de folosirea de antioxidanți în MAS. Acești antioxidanți și în special *N*-acetilcisteina, au fost studiați pentru rolul lor în diminuarea leziunilor inflamatorii pulmonare induse de speciile reactive de oxigen (ROS, reactive oxygen species) din sindromul de aspirație de meconiu. Sunt necesare studii umane pentru a stabili eficiența și reacțiile adverse potențiale la nou-născuții cu MAS.

F. Complicații

1. **Sindrom de pierdere de aer.** Pneumotoraxul și pneumomediastinul apar la aproximativ 15-33% din pacienții cu MAS. Sindroamele de pierdere de aer apar mai frecvent în ventilația mecanică, în special în situațiile de sechestrare de aer. Este necesar un grad mare de suspiciune pentru sindroamele de pierdere de aer. Trebuie să fie disponibil un echipament de evacuare promptă a pneumotoraxului (vezi Capitolul 38).
2. **PPHN** este asociată cu MAS în aproximativ o treime din cazuri și contribuie la mortalitatea asociată acestui sindrom (vezi Capitolul 36). În funcție de nivelul hipoxemiei trebuie efectuată o ecocardiografie pentru a stabili în ce măsură șuntul dreapta-stânga contribuie la hipoxemia generală a nou-născutului cât și pentru a exclude ca etiologie o maladie congenitală de cord. La nou-născuții cu MAS sever și PPHN oxidul nitric inhalat reduce nevoia de ECMO.
3. **Sechele pulmonare.** Aproximativ 5% dintre supraviețuitori necesită oxigen suplimentar la 1 lună și un procent substanțial poate avea anomalii funcționale respiratorii incluzând capacitate reziduală funcțională crescută, reactivitate crescută a căilor aeriene și incidență crescută a pneumoniei.

Bibliografie

El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD002054.

Hahn S, Choi HJ, Soll R, et al. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD003486.

Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr* 2012;2012:359571.

36 Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului

Linda J. Van Marter și Christopher C. McPherson

PUNCTE CHEIE

- Rezistența vasculară pulmonară mai mare față de cea sistemică duce la șunt dreapta-stânga și la hipoxemie.
- Ecocardiografia este o componentă esențială în evaluare.
- Oxidul nitric inhalat este o terapie bazată pe dovezi.
- Folosirea vasopresoarelor selective evită agravarea rezistenței vasculare pulmonare.

I. DEFINIȚIE. Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPPN) reflectă o perturbare a trecerii de la circulația fetală normală la cea neonatală. Boala se caracterizează prin persistența unei rezistențe vasculare pulmonare (RVP) crescute, spre deosebire de scăderea acesteia care apare în mod normal la naștere. Supraviețuitorii HTPPN sunt expuși riscului de a dezvolta sechele, inclusiv boală pulmonară cronică și dizabilități legate de dezvoltarea neurologică. Îngrijirea în terapia intensivă contemporană, inclusiv ventilația mecanică, administrarea oxidului nitric (iNO) și oxigenarea membranară extracorporeală (ECMO), a îmbunătățit supraviețiurea nou-născuților cu HTPPN.

A. Tranziția circulației perinatale. Tranziția normală a circulației perinatale este caracterizată prin scăderea rapidă a RVP odată cu primele respirații și creșterea marcată a rezistenței vasculare sistemice (RVS) asociată cu clamparea cordonului ombilical. Mediatorii biochimici circulanți eliberați ca răspuns al creșterii concentrației de oxigen arterial și a pH-ului dar și a scăderii $PaCO_2$ determină constricția ductului arterial și relaxarea vasculară pulmonară. Aceste modificări fiziologice cresc RVS comparativ cu RVP, produc închiderea funcțională a foramen ovale și marchează tranziția normală de la circulația perinatală la cea pulmonară și sistemică postnatală. Fiziologia HTPPN mimează circulația fetală în care RVP depășește RVS și apare un șunt hemodinamic dreapta-stânga prin foramen ovale și/sau prin ductul arterial. Datorită similitudinii cu fiziologia cardiovasculară din viața intra uterină, HTPPN a fost denumită și „persistența circulației fetale". Înainte de naștere această circulație șuntată are rol în transportul sistemic de sânge oxigenat de la placentă către făt; în viața postnatală, provoacă diminuarea perfuziei pulmonare și hipoxemie sistemică.

II. ASOCIERI EPIDEMIOLOGICE. HTPPN apare cu o frecvenţă de 1-2 la 1.000 de naşteri vii şi afectează de obicei nou-născuţii la termen sau postmaturi. Factorii de risc perinatali asociaţi cu HTPPN includ lichidul amniotic impregnat meconial şi afecţiunile materne precum febră, anemie şi boli pulmonare. Studiile caz control cu privire la factorii de risc ai HTPPN sugerează asocieri între această afecţiune şi anumiţi factori antenatali şi perinatali care includ diabetul zaharat matern, infecţia de tract urinar în sarcină, consumul de inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei (SSRI-selective serotonin reuptake inhibitor) în sarcină şi naşterea prin operaţie cezariană. De asemenea nou-născuţii de sex masculin şi cei de rasă neagră sau hispanică au risc crescut de HTPPN. Deşi mecanismul patogenic antenatale rămâne neclar, există un număr de boli perinatale şi neonatale care au legături bine stabilite cu HTPPN.

A. Hipoxemia fetală severă („asfixia") este diagnosticul asociat cel mai frecvent. Unii speculează că stresul fetal prelungit şi hipoxemia duc la remodelarea şi hipertrofia anormală a fibrelor musculare din arterele pulmonare. Asfixia acută la naştere duce de asemenea la eliberarea factorilor umorali vasoconstrictori şi la supresia celor vasodilatatori determinând astfel vasospasm pulmonar.

B. Bolile parenchimatoase pulmonare, ca deficitul de surfactant, pneumonia, şi sindroamele de aspiraţie precum aspiraţia de meconiu, sunt de asemenea asociate riscului de HTPPN. În cele mai multe cazuri hipertensiunea pulmonară este reversibilă, sugerând o contribuţie a vasospasmului; totuşi remodelarea pulmonară vasculară nu poate fi exclusă. Riscul de hipertensiune pulmonară pare a fi mai crescut atunci când vârsta gestaţională a fătului este mai avansată, cea ce sugerează că stadiul dezvoltării vascularizaţiei pulmonare poate avea un rol important în susceptibilitatea HTPPN.

C. Anomaliile de dezvoltare pulmonară contribuie din punct de vedere structural la HTPPN, atât prin reducerea arborelui vascular, aşa cum apare în hernia diafragmatică congenitală, sindromul Potter, sau alte forme de hipoplazie parenchimatoasă pulmonară, cât şi prin alinierea defectuoasă a venelor şi arterelor ca în displazia alveolo–capilară.

D. Disfuncţia miocardică, miocardita, constricţia intrauterină a ductului arterial dar şi diferite forme de cardiopatii congenitale ca leziunile obstructive stângi sau drepte, pot duce la hipertensiune pulmonară .

E. Pneumonia şi/sau sepsisul de origine bacteriană sau virală poate duce la apariţia HTPPN. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestor boli pot contribui la hipertensiunea pulmonară. Aceste mecanisme cuprind supresia producţiei de oxid nitric, depresia miocardică mediată de endotoxine şi vasoconstricţia pulmonară asociată cu eliberarea de tromboxani.

F. Deşi recurenţa familială este mai puţin frecventă predispoziţia genetică poate avea un rol semnificativ vizavi de riscul apariţiei HTPPN. Nou-născuţii cu HTPPN au nivele plasmatice mici de arginină şi de metaboliţi de NO şi prezintă de asemenea o diminuare a expresiei endotelinei care sintetizează oxidul nitric (eNOS). Polimorfismul asociat în cazurile raportate de HTPPN implică mai multe gene care includ ABCA3, TMEM 70 (mitocondrial), CRHR1, ACE şi SPINK1 (sindrom Netherton). Mai mult, HTPPN asociată cu displazia alveolo-capilară a fost legată de mutaţia FOXF1.

III. PATOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

A. Remodelarea vasculară pulmonară este patognomonică pentru HTPPN idiopatică, aceasta fiind raportată la o serie de nou-născuţi cu HTPNN fatală. Apariţia anormală a fibrelor musculare la nivelul arterelor intraacinare care în mod normal sunt nonmusculare şi îngroşarea mediei arterelor musculare mai mari duce la o suprafaţă de secţiune scăzută a patului vascular precum şi la creşterea rezistenţei vasculare pulmonare. Se cercetează mecanismele care duc la remodelare vasculară în HTPPN. Un stimul posibil pentru remodelarea vasculară este hipoxemia fetală. Factorii de creştere umorali eliberaţi de celulele endoteliale afectate de hipoxie produc vazoconstricţie şi creşterea excesivă a mediei musculare la nivelul vaselor pulmonare. Există date clinice şi de laborator care sugerează că modificările vasculare pot să apară şi după expunerea fetală la agenţi antiinflamatori nesteroidieni care produc constricţia ductului arterial fetal şi supraîncărcare pulmonară fetală.

B. Hipoplazia pulmonară afectează atât dezvoltarea alveolară cât si pe cea vasculară. Poate apărea fie ca anomalie izolată, sau asociată cu hernia diafragmatică congenitală, sindromul de oligohidramnios, agenezia renală (sindrom Potter), fie ca o remodelare sau vasoconstricţie cauzată de respiraţiile fetale necorespunzătoare.

C. Vasospasmul pulmonar reversibil este mecanismul fiziopatologic cel mai probabil al HTPPN nonfetale. Boala de bază, afecţiunile asociate şi stadiul de dezvoltare al gazdei, par să moduleze răspunsul fiziopatologic. Hipoxia induce vasoconstricţie pulmonară excesivă, agravată uneori de acidoză. Substanţele vasoactive neuronale şi umorale, pot contribui fiecare la patogeneza HTPPN, la răspunsul la hipoxemie sau la ambele. Acestea includ factori asociaţi cu activatorii plachetari şi cu producerea de substanţe ce metabolizează acidul arahidonic. RVP crescută obsevată în sepsis şi cea din hipoxemie par să fie mediate atât de supresia producerii NO endogen, de prostacilină şi de bradikinină, cât şi de eliberarea de tromboxani (A_2 şi metabolitul său B_2) şi de leucotriene (C_4 şi D_4).

D. Disfuncţia miocardică asociată cu rezistenţa vasculară pulmonară crescută

1. **Disfuncţia ventriculară dreaptă** poate fi produsă de constricţia intrauterină a ductului arterial, ceea ce duce la o hemodinamică fetală alterată, hipertensiune pulmonară postnatală, insuficienţă ventriculară dreaptă şi şunt atrial dreapta-stânga. În plus, datorită complianţei diastolice alterate prezentă în insuficienţa ventriculră dreaptă poate apărea şunt atrial dreapta-stânga chiar şi în absenţa RVP crescute.

2. **Disfuncţia ventriculară stângă** produce hipertensiune venoasă pulmonară şi secundar hipertensiune arterială pulmonară, frecvent cu nivele suprasistemice, contribuind, astfel la şuntul hemodinamic dreapta-stânga prin intermediul ductului arterial. Tratarea acestei forme de hipertensiune pulmonară necesită o abordare care să îmbunătăţească mai degrabă funcţia ventriculului stâng decât să scadă RVP.

E. Factorii mecanici care influenţează rezistenţa vasculară pulmonară includ debitul cardiac şi vâscozitatea sângelui. Debitul cardiac scăzut recrutează mai puţine canale arteriolare pulmonare şi astfel creşte RVP atât prin acest mecanism cât şi prin efectul său primar de a scădea concentraţia de oxigen mixat în vene. Hipervâscozitatea asociată cu policitemia reduce perfuzia microvasculară pulmonară.

IV. DIAGNOSTIC. HTPPN ar trebui luată în considerare în mod obişnuit la momentul evaluării oricărui nou-născut cianotic.

A. Printre cazurile suspectate de HTPPN, cele mai frecvente **diagnostice alternative** sunt bolile congenitale de cord, sepsisul şi boală pulmonară parenchimatoasă severă.

B. Nou-născutul cu HTPPN pare suferind, iar la **examenul clinic** se remarcă în special cianoză. La unii nou-născuţi intensitatea cianozei poate să difere semnificativ între regiunile perfuzate de vascularizaţia pre- şi postductală. Examenul cordului este util pentru a detecta puls precordial crescut, un zgomot II unic sau cu dedublare îngustă şi accentuată şi uneori suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană.

C. O diferenţă de gradient de 10% sau mai mult între saturaţia de oxigen a gazelor sangvine arteriale şi cea a oxigenului transcutanat (SaO_2) măsurate simultan preductal (la extremitatea superioară dreaptă) şi postductal (la extremitatea inferioară) poate decela un şunt hemodinamic dreapta-stânga prin intermediul ductului arterial. Acestă situaţie, în absenţa unei boli structurale de cord, sugerează HTPPN. Deoarece un subgrup de nou-născuţi cu HTPPN avea ductul arterial închis şi şuntul hemodinamic în cazul lor se produce doar la nivelul foramen ovale, absenţa cianozei sau a diferenţei de gradient SaO_2 nu exclude HTPPN.

D. Radiografia toracică de obicei are aspect normal sau arată o boală pulmonară parenchimatoasă asociată. Silueta cardiotimică este normală iar vascularizaţia pulmonară este normală sau diminuată.

E. Electrocardiograma (EKG) are cel mai frecvent aspect de predominanţă ventriculară dreaptă care se încadrează în intervalul considerat normal pentru vârstă. Mai rar, EKG-ul poate detecta semne de ischemie miocardică sau infarct.

F. Ecocardiografia trebuie efectuată la toţi nou-născuţii cu suspiciune de HTPPN pentru a investiga existemţa şuntului hemodinamic, pentru a evalua funcţia ventriculară şi pentru a exclude boala congenitală de cord. Examenul Doppler color este util pentru a evalua prezenţa şuntului hemodinamic intracardiac sau ductal. Markerii ecocardiografici adiţionali cum ar fi regurgitarea tricuspidiană, un sept ventriclar turtit sau care bombează spre stânga sugerează hipertensiune pulmonară. Presiunea în artera pulmonară poate fi estimată folosind o evaluare Doppler cu emisie/undă continuă a velocităţii jetului de regurgitare tricuspidiană, dacă acesta este prezent .

G. Alte diagnostice de luat în considerare. O serie de boli, care sunt asociate cu hipertensiunea pulmonară secundară pot fi diagnosticate eronat ca HTPPN. De aceea un aspect important al evaluării nou-născutului suspectat de HTPPN este acela de a elimina alte boli care pot fi confudate cu HTPPN inclusiv:

1. Anomaliile structurale cardiovasculare asociate cu şunt ductal sau atrial:
   a. Obstrucţie la nivelul întoarcerii venoase pulmonare: Anomalie de întoarcere venoasă pulmonară totală infradiafragmatică, cord stâng hipoplazic, cor triatriatum, stenoză mitrală congenitală.
   b. Miopatie ventriculară stângă: fibroelastoză endocardică, boala Pompe.
   c. Obstrucţie pe calea de ejecţie ventriculară stângă: stenoză aortică critică, stenoză aortică supravalvulară, arc aortic întrerupt, coartaţie de aortă.
   d. Şunt obligatoriu stânga-dreapta: canal atrioventricular comun, malformaţii arteriovenoase, hemitrunchi, fistulă arteriovenoasă coronară.
   e. Diferite afecţiuni: anomalia Ebstein, transpoziţia de vase mari.

2. Disfuncţie primară de ventricul stâng sau drept asociată cu şunt hemodinamic dreapta-stânga. Disfuncţia ventriculară stângă datorată ischemiei sau obstrucţiei provocate de o miopatie ventriculară stângă sau de obstrucţia căii de ejecţie a ventriculului stâng se poate prezenta cu şunt dreapta-stânga prin ductul arterial. Disfuncţia de ventricul drept poate fi asociată cu şunt dreapta-stânga atrial ca urmare a complianţei diastolice scăzute şi a presiunii telediastolice crescute. Aceste diagnostice trebuie diferenţiate de forma idiopatică a HTPPN produsă de remodelarea vasculară sau de vasoconstricţie.

H. Semne care înclină în favoarea bolilor cardiace congenitale cianotice faţă de HTPPN includ cardiomegalia, suflul sistolic grad 3+, pulsul slab, zona precordială hiperdinamică, diferenţa de puls între extremităţile superioare si cele inferioare, edemul pulmonar, presiunea arterială pre şi postductală persistentă (PaO_2) ≤40mm Hg.

V. MANAGEMENT. Nou-născutul cu HTPPN constituie o urgenţa medicală în care se impune intervenţia imediată pentru a combate hipoxemia, a îmbunătăţi perfuzia pulmonară şi sistemică şi pentru a păstra funcţia organelor periferice. Suportul respirator adecvat care să asigure normoxemie şi echilibru acidobazic normal sau uşor alcalin facilitează tranziţia circulatorie perinatală normală. Odată ce starea copilului este stabilă, acest suport cardiorespirator trebuie diminuat foarte lent şi cu mare atenţie la toleranţa nou-născutului faţă de această schimbare.

A. Oxigenul suplimentar. Hipoxia este un puternic vasoconstrictor pulmonar. De aceea la nou-născutul cu HTPPN suspectată sau documentată trebuie monitorizată continuu SaO_2 pre-şi postductală. Administrarea de oxigen suplimentar pentru a atinge normoxia este cea mai importantă terapie utilizată pentru reducerea presiunii anormal de crescută din ventriculul drept. În prezenţa hipoxemiei, trebuie administrat suficient oxigen suplimentar la orice prematur mare (late preterm), aproape de termen (near-term) sau la termen pentru a menţine oxigenarea adecvată şi pentru a scădea la minim hipoperfuzia organelor periferice şi acidoza lactică. Datele de laborator sugerează că expunerea excesivă la oxigen eliberează radicali liberi care agravează hipertensiunea pulmonară; de aceea sunt dezbateri privind punctul de referinţă optim al SaO_2 la nou-născuţii cu HTPPN. În mod curent urmărim să obţinem o SaO_2 >93% postductal (pentru a asigura oxigenarea tisulară adecvată şi pentru a evita vasoconstricţia pulmonară indusă de hipoxie) şi sub <98% (pentru a ajusta expunerea la concentraţii mari de oxigen (FiO_2), care ar putea contribui la complicaţiile date de radicalii liberi de oxigen). Se indică accesul la nivel arterial pentru monitorizarea gazelor şi presiunii sangvine.

B. Intubarea şi ventilaţia mecanică. Suportul respirator mecanic se instituie atunci când hipoxemia persistă în ciuda administrării maxime de oxigen suplimentar şi/sau apare insuficienţa respiratorie demonstrată prin hipercapnie marcată şi acidoză. Abordările specifice privind suportul respirator şi ventilaţia mecanică variază între diferite centre medicale. Abordarea noastră menţine valori fiziologice ale PaO_2 şi $PaCO_2$ dar evită hiperoxia şi hiperventilaţia . Deoarece nou-născuţii cu HTPPN prezintă labilitate marcată este indicată o abordare conservatoare a scăderii suportului ventilator până când sugarul este stabil pentru 12-24 de ore. Nivelele ţintă sugerate sunt SaO_2 94-97%, $PaCO_2$ 40-50 mm Hg şi pH 7,30-7,40.

1. Factorii importanți care trebuie luați în seamă la momentul alegerii strategiei de tratament respirator specific țin atât de prezența și natura anomaliei parenchimatoase pulmonare care stă la baza HTPP cât și de labilitatea sau stabilitatea clinică a nou-născutului.
   a. În absența bolii pulmonare alveolare, presiunea intratoracică ridicată impiedică ejecția cardiacă și crește RVP. Strategia optimă pentru acest grup de nou-născuți presupune ventilație mecanică rapidă, cu presiuni mici și timp inspirator scurt cu scopul de a scădea la minim presiunile intratoracice și de a modula efectele ventilației asupra întoarcerii venoase pulmonare și a debitului cardiac.
   b. Când HTPPN complică o boală pulmonară parenchimatoasă, strategia ventilatorie trebuie să fie optimă pentru boala pulmonară primară a nou-născutului. La nou-născuții la care HTPPN este complicată de o boală parenchimatoasă pulmonară semnificativă s-a dovedit a fi mai eficientă ventilația cu frecvență înaltă oscilatorie (HFOV-high-frecvency oscillatory ventilation) în distribuirea de iNO. Ventilația cu frecvență mare în jet (HFJV-high-frecvency-jet ventilation) este utilă în special pentru pneumonita din aspirația de meconiu și sindroamele de pierdere de aer.
   c. Surfactantul s-a dovedit a fi util ca terapie adjuvantă în deficitul de surfactant primar sau secundar (ex. cel indus de meconiu).

C. iNO. NO este o substanță naturală, produsă de celulele endoteliale. NO produs de celulele endoteliale pulmonare sau distribuit prin circuitul de ventilator difuzează în fibrele musculare netede, crește guanozin-monofosfatul ciclic (cGMP) intracelular, relaxează musculatura netedă și produce vazodilatație pulmonară. În circulație NO este legat de hemoglobină și inactivat biologic, de aceea, când este administrat inhalator efectele vasodilatatorii sau hipotensive sistemice sunt minime sau absente. iNO administrat prin ventilația convențională sau prin cea cu frecvență înaltă în doze de 1-20 părți per milion (ppm) produce vasodilatație pulmonară fără vasodilatație sistemică și, astfel, scade selectiv RVP. Într-o revizuire sistematică efectuată de Cochraine Collaboration, iNO a fost considerat util pentru reducerea necesității ECMO la nou-născuții la termen cu insuficiență respiratorie severă. O complicație potențială a iNO este hipoxemia de rebound care poate să apară când iNO este întrerupt brusc. Din acest motiv iNO trebuie scăzut treptat, foarte lent și nu trebuie oprit până când nu se menține oxigenarea adecvată cu o doză de iNO de 1 ppm și o concentrație a oxigenului <50-60%. Methemoglobinemia este o consecință cu efect potențial toxic, ce apare rar în cursul tratamentului cu iNO administrat în doze de 20 ppm sau mai mici. În centrul nostru monitorizăm nivelul methemoglobinei (metHem) la 24 de ore de terapie cu iNO și apoi după cum este indicat clinic. Deoarece nu toți nou-născuții cu HTPPN răspund la iNO iar alții se deteriorează rapid, recomandăm tratarea copiilor cu HTPPN aflați în stare critică la centre în care atât iNO cât și ECMO sunt accesibile permanent.

1. Doza inițială uzuală pentru iNO este de 20 ppm și se distribuie prin circuitul de ventilator. Pe măsură ce starea nou-născutului se îmbunătățește și FiO2 este <50-60%, iNO este scăzut treptat la intervale nu mai mici de 4 ore: de la 20 la 15, de la 15 la 10, de la 10 la 5, de la 5 la 2, de la 2 la 1 și apoi oprit. Saturația oxigenului este monitorizată după fiecare scădere a dozei înainte de a opri medicația.

2. iNO are eficiența cea mai mare atunci când este administrat după o recrutare alveolară adecvată. Aceasta poate fi realizată la copiii cu HTPPN prin folosirea concomitentă a tratamentului cu HFOV și/sau surfactant.

D. ECMO. În absența hipoplaziei pulmonare ECMO este o terapie salvatoare pentru aproximativ 75-85% din nou-născuții la care a eșuat terapia convențională și/sau cea cu iNO (vezi ECMO; Capitolul 39). Atât iNO cât și HFOV par să reducă necesitatea ECMO la nou-născuții la termen sau aproape de termen (near-term) care îndeplinesc criteriile de admitere ECMO (diferență alveolo-arteriolară [$AaDo_2$] >600 sau index de oxigenare [OI] >30 în două AGS la ≥30 minute separat). De aceea, atunci când statusul clinic al nou-născutului permite, se face o probă scurtă cu HFO și/sau iNO înainte de a începe ECMO.

E. Sedarea și analgezia. Deoarece eliberarea de catecolamine acționează asupra receptorilor α-adrenergici pulmonari crescând astfel RVP, folosirea unui opioid analgezic care scade la minim durerea precum fentanyl (1-4 μg/kg/oră în perfuzie) poate fi o terapie adjuvantă utilă. Sulfatul de morfină (0,05-0,1 mg/kg/oră în perfuzie) este un analgezic alternativ care se folosește atunci când nou-născutul este hipotensiv. Midazolamul (0,06 mg/kg/oră în perfuzie) poate fi utilizat pentru sedare suplimentară în absența hipotensiunii sistemice. Nou-născuții cu HTPPN necesită rar blocare neuromusculară pentru a sincroniza respirațiile lor cu ventilația mecanică.

F. Suportul hemodinamic (vezi Capitolul 40). Este nevoie de un debit cardiac optim pentru a crește la maxim oxigenarea tisulară și conținutul de oxigen din amestecul venos. O limitare în practica curentă neonatală este lipsa unor tehnologii disponibile universal care să stabilească debitul cardiac și perfuzia organelor periferice. Deși sunt în curs de dezvoltare tehnici noninvasive care pot stabili debitul cardiac, acestea nu sunt disponibile pe scară largă în prezent. În absența unor măsurători directe ale debitului cardiac, suportul hemodinamic al nou-născuților cu HTPPN este ghidat în funcție de presiunea sangvină sistemică necesară pentru a depăși RVP și pentru a reduce sau a elimina șuntul hemodinamic dreapta-stânga. Perfuzia organelor periferice este apreciată indirect pe baza echilibrului acido-bazic (prin prezența sau absența acidozei lactice). Deoarece mulți nou-născuți cu HTPPN prezintă RVP cu valori egale sau apropriate de cele ale presiunii sistemice, scopul inițial al tratamentului este de a crește progresiv tensiunea sistemică la valori sistolice de 50-70 mmHg iar TAm la 45-55 mmHg și de a evalua șuntul hemodinamic la fiecare creștere a acestor valori. Când starea copilului se îmbunătățește și RVP scade, acesta va tolera presiuni sangvine mai mici fără a prezenta șunt hemodinamic; astfel, reevaluarea continuă a statusului hemodinamic și revizuirea corespunzătoare a planului de tratament sunt componente esențiale în managementul nou-născutului cu HTPPN.

1. **Expansiunea volemică.** Suportul volemic intravascular poate fi o terapie complementară importantă pentru nou-născuții cu HTPPN asociată cu alte patologii ce duc la depleția volumului intravascular (ex. hemoragie, hidrops, scurgeri capilare) sau scăderea SVR (în șocul septic). În caz de hemoragie sau pierdere capilară excesivă se folosește cel mai frecvent soluția salină (0,9% ser fiziologic 10 ml/kg în 20-30 de minute); masa eritrocitară se utilizează suplimentar pentru tratarea anemiei asociate. În trapia nou-născuților cu

pierdere capilară marcată se evită folosirea albuminei 5% deoarece și aceasta se pierde din capilare și accentuează edemul interstițial.

2. **Tratamentul farmacologic** (Tabelul 36.1). Dovezile care ghidază terapia specifică vasopresoare și/sau inotropă sunt limitate la o serie de cazuri raportate. În condițiile clinice ale unei HTPPN agenții inotropi precum dobutamina și milrinona dar și cei vasopresori ca de exemplu dopamina, epinefrina, și/sau vasopresina pot fi utili.
   a. Dobutamina este o catecolamină sintetică, ce a fost utilizată în mod tradițional pentru disfuncția cardiacă din HTPPN. Cu toate acestea, administrarea unor doze mari de (5-10 μg/kg/min) se asociază cu tahicardie și consum crescut de oxigen la nivel miocardic ceea ce a dus la cercetarea altor agenți inotropi.
   b. Milrinona, un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei-3 are proprietăți atât inotrope cât și vasodilatatoare. Milrinona (0,33-1 μg/kg/minut) poate fi combinată cu iNO pentru a crește vasodilatația pulmonară dar, la fel de bine, poate fi folosită și independent pentru a crește performanța sistolică a ventriculului drept. Cel mai frecvent efect advers, care limitează dozele de Milrinonă, este vasodilatația sistemică.
   c. Terapia vasopresoare la nou-născuții cu HTPPN a fost compusă în mod traditional din dopamină și epinefrină. Deși acești agenți vasopresori neselectivi pot crește rezistența vasculară sistemică (RVS), nu și-au dovedit eficiența în îmbunătățirea circulației pulmonare.
   d. Norepinefrina (0,05-1 μg/kg/min) este un agent adrenergic puternic care stimulează atât receptorii α1- și α2-adrenergici și, drept urmare, este de așteptat să crească RVS disproporționat față de RVP. Există date limitate cu privire la folosirea norepinefrinei la nou-născut. Într-o singură serie de cazuri tratamentul cu norepinefrină a fost asociat cu îmbunătățirea oxigenării la nou-născuții cu HTPPN. Răspunsul la stimularea adrenergică poate fi foarte variabil și pare a fi influențat de o multitudine de factori care includ statusul bolii și stadiul de dezvoltare. Noi am folosit rar norepinefrina la tratarea nou-născuților din unitatea noastră de terapie intensivă (UTIN) și în acest moment nu putem recomanda această terapie pentru tratamentul HTPPN.
   e. Orice agent cu efecte α-adrenergice (epinefrină, norepinefrină, dopamină) ≥5 μg/kg/minut are potențialul de a crește RVP; și, prin urmare, nou-născuții cu HTPPN trebuie evaluați atent pentru această potențială complicație, iar terapia trebuie modificată dacă starea clinică se deteriorează.
   f. Arginin-vasopresina (AVP) este un agonist de receptor V1 care produce vasodilatație selectivă a paturilor vasculare coronar, cerebral, pulmonar și renal dar în același timp produce și vasoconstricție în alte teritorii vasculare sistemice. O serie de cazuri sugerează că administrare unor doze mici de AVP (0,1-1,2 mU/kg/minut) ar putea constitui o terapie adjuvantă pentru nou-născuții cu HTPPN refractară la tratamentul cu iNO, îmbunătățind tensiunea arterială, diureza și indexul de oxigenare.

G. **Corectarea anomaliilor metabolice.** Anomaliile biochimice pot contribui la șuntul dreapta-stânga prin afectarea funcției cardiace. Este importantă corecția hipoglicemiei și a hipocalcemiei la nou-născuții cu HTPPN pentru a asigura un substrat adecvat funcției miocardice și un răspuns optim la agenții inotropi (vezi Capitolele 40 și 41).

Tabelul 36.1. Efectele medicamentelor vasopresoare și inotrope asupra sistemului cardiovascular

	Efect fiziologic dorit			Potențiale efecte adverse cardiovasculare
	Doze	Receptorii stimulați	Indicații principale	
Creșterea debitului cardiac				
Dobutamină	5-20 μg/kg/minut	β1, β2, α1	Disfuncție cardiacă necesitând corectare rapidă	Tahicardie (++) Vasodilatație sistemică
Creșterea debitului cardiac și scăderea rezistenței vasculare pulmonare				
Milrinonă	0,33-1 μg/kg/minut	Efect inhibitor PDE3	Disfuncție cardiacă Hipertensiune pulmonară	Hipotensiune sistemică
Creșterea debitului cardiac și a rezistenței vasculare sistemice				
Dopamină*	0,5–2 μg/kg/minut	Dopaminergic	Diureză scăzută	Tahicardie
	2–6 μg/kg/minut	β1, dopaminergic	Disfuncție cardiacă	
	>6 μg/kg/minut	α1, β1, dopaminergic	Hipotensiune	

(continuare)

Tabelul 36.1. Efectele medicamentelor vasopresoare și inotrope asupra sistemului cardiovascular *(Continuare)*

	Efect fiziologic dorit				Potențiale efecte adverse cardiovasculare
	Doze	Receptorii stimulați	Indicații principale		
Epinefrină*	0,05-0,1 µg/kg/minut	β1, β2	Disfuncție cardiacă		Tahicardie (+++) Acidoză lactică Hiperglicemie
	0,1 µg/kg/minut	α1, α2, β1, β2	Hipotensiune refractară la dopamină		
Rezistență vasculară sistemică crescută					
Vasopresină	0,1-1,2 mU/kg/minut	V1, V2	Hipotensiune		Hiponatremie

*Intervalele dozelor se bazează pe dovezi limitate și variază între diferiți pacienți

H. Corectarea policitemiei. Hipervâscozitatea combinată cu policitemia crește RVP și este asociată cu eliberarea de substanțe vasoactive prin activare plachetară. Trebuie luată în considerare exsangvinotransfuzia parțială pentru a reduce hematocritul până la 50-55% la un nou-născut cu HTPPN la care hematocritul central depășește 65% (vezi Capitolul 46).

I. Agenți farmacologici adiționali. Terapia farmacologică este direcționată spre obiective simultane de optimizare a debitul cardiac, de îmbunătățire a tensiunii arteriale sistemice și de reducere a RVP. Analizarea diagnosticelor asociate, a celor diferențiale și a patogenezei cunoscute sau ipotetice a șuntului hemodinamic dreapta-stânga ar putea fi utilă în cea ce priveste alegerea celui mai bun agent farmacologic sau a combinației particulare de agenți pentru fiecare nou-născut în parte.

1. Un tratament promițător este reprezentat de Sildenafil, un inhibitor de 5-fosfodiesterază ce crește NO endogen prin inhibarea metabolizării sale. Studii restrânse, controlate randomizat, efectuate în circumstanțe în care nu erau disponibile iNO și ventilația cu frecvență înaltă, au demonstrat utilitatea terapiei orale cu Sildenafil (1-2 mg/kg/doză la interval de 6 ore). Într-un studiu deschis de creștere a dozelor, oxigenarea s-a îmbunătățit la nou-născuții tratați cu Sildenafil intravenos (IV) (0,4 mg/kg în trei ore urmat de 1,6 mg/kg/zi) cei mai mulți din ei primind iNO. De asemenea, a fost observată apariția hipotensiunii sistemice la unii nou-născuți tratați cu Sildenafil intravenos. Deoarece nu există studii controlate randomizat care să stabilească potențialele riscuri și beneficii ale Sildenafilului intravenos în tratamentul HTPPN, acest medicament nu poate fi indicat în terapia de rutină a HTPPN.
2. De asemenea, sunt insuficiente date care să susțină folosirea altor medicamente propuse în terapia HTPPN ce includ adenozina, bosentanul, sulfatul de magneziu, blocanții canalelor de calciu, prostaciclină inhalatorie, azotat de etil inhalator, tolazolină inhalatorie sau iv.

VI. EVOLUȚIA POSTNATALĂ A COPIILOR CU HTPPN.

Disponibilitatea combinată a iNO și ECMO a dus la reducerea mortalității asociate HTPPN de la 25-50% la 10-15%. Supraviețuitorii au în continuare risc de apariție a unor sechele medicale și neurologice. Aproximativ 20% dintre nou-născuții care dezvoltă HTPPN au risc de respitalizare în primul an de viață și un risc cuprins între 20% și 40% pentru afecțiuni auditive, neurologice și cognitive. Se recomandă urmărirea atentă a dezvoltării neurologice la acești copii.

Bibliografie

Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol* 2016;40:174–188.

Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(4):262–271. doi:10.1016/j.siny.2015.03.001.

Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016;40:160–173.

Mohamed A, Nasef N, Shah V, et al. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(2):148–154. doi:10.1097/PCC.0b013e31829f5fce.

37 Hemoragia pulmonară

Erin J. Plosa

PUNCTE CHEIE

- Aproximativ 3-5% dintre nou-născuții cu detresă respiratorie severă prezintă hemoragie pulmonară.
- Un factor de risc important este persistența ductului arterial simptomatic.
- Tratamentul este în ansamblu unul de susținere (a funcțiilor vitale)

I. DEFINIȚIE. Prezența eritrocitelor în alveole și/sau în interstițiul pulmonar definește din punct de vedere **anatomopatologic** hemoragia pulmonară. La nou născuții care supraviețuiesc mai mult de 24 de ore predomină hemoragia interstițială. Hemoragia confluentă, care afectează cel puțin doi lobi pulmonari se numește hemoragie pulmonară *masivă*. Definiția **clinică** este foarte bine argumentată, în mod obișnuit hemoragia pulmonară fiind caracterizată de prezența sângelui în trahee care se însoțește de decompensare respiratorie, aceste manifestări necesitând suport respirator sau intubație într-un interval de 60 de minute de la apariția hemoragiei.

II. FIZIOPATOLOGIE. Mecanismele precise care stau la baza hemoragiei pulmonare rămân incerte. Această afecțiune fiind probabil rezultatul unor condiții heterogene care converg pe o cale fiziologică comună.

A. Pe baza unor studii ale scurgerii pulmonare (lung effluent) care arată o concentrație eritrocitară relativ mai mică decât în restul organismului, se consider că hemoragia pulmonară este rezultatul edemului pulmonar hemoragic mai degrabă decât al sîngerării plămânului.

B. Insuficiența acută ventriculară stangă, cauzată de hipoxie și de alte condiții, poate crește presiunea capilară pulmonară și astfel poate afecta endoteliul capilar. Acest lucru poate duce la o transudație crescută, apoi la pătrunderea în interstițiu și, în cele din urmă în spațiul aerian pulmonar.

C. Factorii care modifică integritatea barierei epitelio-endoteliale a alveolelor sau care modifică presiunea de filtrare pe aceste membrane predispun sugarii la hemoragie pulmonară.

D. Tulburările de coagulare pot agrava hemoragia pulmonară dar nu o pot iniția.

III. EPIDEMIOLOGIE. 3-5% dintre prematurii intubați pentru sindrom de detresă respiratorie prezintă complicații de tipul hemoragiei pulmonare. Aproximativ

80% din hemoragiile pulmonare întânlite la acești copii apar în primele 72 de ore de la naștere. Din studiile făcute la autopsie reiese că hemoragia pulmonară predomină în rândul nou-născuților decedați.

IV. FACTORI PREDISPOZANȚI. Hemoragia pulmonară a fost legată de mulți factori și condiții predispozante, inclusiv de sindromul de detresă respiratorie (RDS), restricția de creștere intrauterină, asfixie intrauterină și intrapartum, infecții, boli congenitale de cord, toxicitatea oxigenului, aspirația sângelui matern, hipotermia severă, emboliea pulmonară difuză și anomaliile ciclului ureei însoțite de hiperamoniemie. Factorii de risc includ condiții care predispun copilul la creșterea presiunilor de umplere a ventriculului stâng, creșterea fluxului sanguin pulmonar, compromiterea drenajului venos pulmonar sau contractilitatea cardiacă slabă. Următorii factori au fost legați de hemoragia pulmonară:

A. Persisteța canalului arterial (PDA). PDA este un factor de risc semnificativ pentru hemoragia pulmonară. Creșterea fluxului sanguin pulmonar și compromiterea funcției ventriculare însoțită de scăderea rezistenței vasculare pulmonare, conduc la leziuni pulmonare microvasculare și la edem pulmonar hemoragic. Într-un studiu de cohortă al sugarilor născuți la vârsta <29 săptămâni de gestație, screeningul ecocardiografic precoce pentru PDA a fost asociat cu creșterea tratamentului farmacologic pentru PDA și scăderea ratei de hemoragie pulmonară și a mortalității în spital.

B. Surfactantul exogen. Hemoragia pulmonară poate complica terapia cu surfactant, probabil datorită modificărilor complianței pulmonare care crește de la stânga la dreapta prin PDA și flux sanguin pulmonar crescut. Cu toate acestea, beneficiile generale ale tratamentului cu agent tensioactiv depășesc riscurile.

C. Sepsis. Sepsisul fulminant pare să crească riscul de hemoragie pulmonară, probabil ca rezultat al creșterii permeabilității capilare pulmonare, și este potențial exacerbat de trombocitopenia și coagulopatia asociată.

V. TABLOU CLINIC. Diagnosticul clinic al hemoragiei pulmonare se stabilește atunci când are loc o decompensare bruscă cardiorespiratorie prin răspândirea fluidului hemoragic în tractul respirator superior. Doar un procent mic de hemoragii pulmonare observate la autopsie sunt evidente clinic, acest lucru se datorează cel mai probabil dificultăților de diagnosticare a hemoragiilor limitate la spațiul interstițial fără a se răspândii în căile respiratorii superioare. În absența secrețiilor hemoragice, deteriorarea respiratorie este de obicei atribuită altor cauze.

VI. EVALUARE

A. Istoricul și examenul fizic. Un istoric amănunțit poate ajuta la identificarea factorilor predispozanți cum ar fi riscurile pentru infecție sau prezența unui PDA. La examinarea fizică, sugarii cu hemoragie pulmonară au spută roz sau roșie și semne de decompensare respiratorie. În absența decompensării respiratorii, pot să apară sângerări izolate datorită eroziunilor sau ulcerațiilor

din căile respiratorii superioare, acest lucru nefiind definit ca hemoragie pulmonară.

B. **Evaluarea radiologică.** Diagnosticul clinic de hemoragie pulmonară poate fi susținut de anumite modificări radiologice. Modificările non specifice care se pot observa pe radiografia de torace includ infiltrate aerice difuze, opacifierea unuia sau chiar a ambelor hemitorace cu bronhogramă aerică.

C. **Paraclinic.** Evaluarea paraclinică reflectă colapsul cardio-pulmonar asociat cu acidoza metabolică sau mixtă, hematocrit scăzut și uneori cu dovezi ale coagulopatiei.

VII. TRATAMENT. Deoarece patogeneza care stă la baza hemoragiei pulmonare rămâne neclară, tratamentul este simptomatic. Abordarea generală implică curățarea căilor respiratorii de lichidul hemoragic și restabilirea ventilației adecvate.

A. **Asigurarea unei presiuni pozitive de expir (PEEP).** PEEP-ul de 6-8 cm H_2O ajută la scăderea scurgerii de lichid interstițial în spațiul alveolar.

B. **Refacerea stabilității hemodinamice.** Instabilitatea hemodinamică corectată prin reechilibrare volemică, inclusiv transfuzia de concentrat eritrocitar, ia în considerare adăugarea de medicamente vasoactive, după cum este necesar.

C. **Acidoza corectată.** Restabilirea ventilației adecvate, cât și a tensiunii arteriale pentru ameliorarea acidozei.

D. **Ecografia cardiacă.** O evaluare ecocardiografică poate ajuta la evaluarea funcției ventriculare, la stabilirea necesității unor medicamente vasoactive și la depistarea unei posibile PDA. Luați în considerare închiderea farmacologică sau chirurgicală a PDA-ului dacă modificările hemodinamice sunt semnificative.

E. **Identificarea altor factori predispozanți.** Este importantă descoperirea potențialilor factori adiționali precum sepsisul și coagulopatia.

F. **Strategia de ventilație.** Nu este încă cert dacă utilizarea ventilatorul cu frecvență înaltă pentru furnizarea unei presiuni crescute în căile aeriene medii, în timp ce se limitează excursiile de volum Tidal, este mai eficientă decât ventilația convențională pentru a reduce la minimum acumularea de lichid în spațiul interstițial și alveolar.

G. Limitarea aspirației agresive a căilor aeriene.

H. **Rolul tratamentului cu surfactant.** Terapia cu surfactant post hemoragie pulmonară a fost luată în considerare pentru tratamentul continuu al deficienței primare de surfactant în RDS sau pentru tratarea deficienței secundare de surfactant care rezultă din edemul hemoragic al căilor respiratorii. După hemoragia pulmonară, hemoglobina, proteinele plasmatice și lipidele membranare celulare prezente în spațiul aerian pot inactiva surfactantul. Înlocuirea exogenă a surfactantului poate inversa inhibarea, așa cum s-a demonstrat în cazul aspirației de meconiu. Prezentările de caz și cazurile seriate sugerează că surfactantul poate reduce mortalitatea și morbiditatea datorată hemoragiei pulmonare. Totuși, o analiză Cochrane din 2012 nu a

reușit să identifice toate studiile randomizate care se referă la agentul tensioactiv administrat în tratamentul hemoragiei pulmonare și sugerează că sunt necesare mai multe studii pentru a recomanda o schimbare în practica clinică. Tratamentul trebuie stabilit de la caz la caz.

VIII. PROGNOSTIC. În principiu este dificil de stabilit un prognostic deoarece diagnosticul este greu de pus. Hemoragia pulmonară a fost considerată a fi fatală înainte de apariția ventilației mecanice, deși acest lucru s-a bazat pe diagnosticul patologic și, prin urmare, ar exclude sugarii cu hemoragii medii care au supraviețuit. Într-o analiză secundară a studiului privind profilaxia cu indometacin la sugarii prematuri, s-a constatat că indometacinul profilactic a redus rata de hemoragie pulmonară gravă precoce. Riscurile de deces sau supraviețuire cu insuficiență neurosenzorială la vârsta de 18 luni au fost crescute la sugari cu hemoragie pulmonară severă.

Bibliografie

Alfaleh K, Smyth J, Roberts R, et al. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics* 2008;121:e233–e238.

Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD005254.

Rozé J, Cambonie G, Marchand-Martin L, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA* 2015;313(24):2441–2448.

38 Pierderi pulmonare de aer

Melinda Markham

PUNCTE CHEIE

- Pneumotoraxul neonatal este cel mai frecvent asociat cu o boală pulmonară care necesită ventilație mecanică.
- Semnele pneumotoraxului pot fi variabile, diagonsticul ar trebui luat în considerare la orice nou născut cu afectare respiratorie sau cardiovasculară semnificativă.
- De multe ori este necesară folosirea unui tub de dren și a unui cateter „pigtail" la copiii cu pneumotorax sau cu presiune ventilatorie pozitivă.
- Pneumotoraxul spontan apărut la nou născutul la termen poate fi tratat în mod conservator dacă copilul rămâne stabil din punct de vedere clinic.

I. DESCRIERE

A. Factori de risc. Principalii factori de risc pentru pneumotorax sunt ventilația mecanică și tulburările pulmonare. Cei mai comuni factori de risc la sugarii prematuri includ sindromul de detresă respiratorie (RDS), sepsisul și pneumonia. Terapia cu surfactant pentru RDS a redus semnificativ incidența pneumotoraxului. Factorii de risc pentru pneumotorax la nou născuții la termen sunt reprezentați de aspirația de meconiu, aspirația de sânge sau aspirația de lichid amniotic, pneumonie și malformații congenitale.

B. Patogeneza. Sindroamele de pierdere a aerului apar printr-un mecanism comun. Presiunile transpulmonare, care depășesc rezistența de tracțiune a căilor respiratorii noncartilaginoase și a alveolelor pulmonare, pot deteriora epiteliul respirator. Pierderea integrității epiteliului permite aerului să intre în interstițiu, cauzând **emfizem pulmonar interstitial (PIE)**. Creșterea persistentă a presiunii transpulmonare facilitează deplasarea aerului către pleura viscerală și/sau hil prin spațiile peribronhiolare și perivasculare. În cazuri rare, aerul poate intra în venele pulmonare și poate provoca **embolism gazos**. Ruptura pleurei permite aerului să se decomprime în spațiul pleural, provocând **pneumotorax**. Urmând o cale cu rezistență minimă, aerul poate pătrunde din hil în mediastin, rezultând **pneumomediastin** sau în pericard, ceea ce duce la **pneumopericard**. Aerul din mediastin se poate decomprima în spațiul pleural, în fasciile gâtului și pielii (**emfizem subcutanat**) sau în retroperitoneu. La rândul său, aerul retroperitoneal poate rupe peritoneul (**pneumoperitoneum**) și astfel poate pătrunde în scrot sau în pliurile labiale.

1. **Creșteri ale presiunilor transpulmonare.** Prima respirație a sugarului poate provoca o presiune negativă de inspir de până la 100 cm H_2O. Ventilația asimetrică datorată atelectazei, deficitului de surfactant, hemoragiei pulmonare sau retenției de fluid pulmonar fetal poate crește presiunea transpulmonară. La rândul său, acest fenomen duce la suprasolicitare și ruptură alveolară. În mod similar, aspirația sângelui, a lichidului amniotic sau a meconiului poate facilita suprasolicitarea alveolară prin intermediul unui mecanism de tip bilă-valvă.
2. **În prezența bolii pulmonare, ventilația cu presiune pozitivă crește riscul de pneumotorax.** Presiunea ridicată din căile respiratorii necesară pentru obținerea unei oxigenări adecvate și ventilația sugarilor cu slabă complianță pulmonară (ex. hipoplazia pulmonară, RDS, inflamație, edem pulmonar) cresc și mai mult acest risc. Presiunile transpulmonare exagerate pot apărea atunci când presiunile generate de ventilator nu sunt scăzute, pe măsură ce complianța pulmonară se îmbunătățește. Această situație apare uneori la sugarii cu RDS după tratamentul cu surfactant atunci când complianța crește rapid. Prematurii ventilați mecanic care au efort de expir împotriva respirației ventilatorului prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru pneumotorax.
3. **Trauma directă a căilor respiratorii poate provoca, de asemenea, pierderi de aer.** Laringoscoapele, sondele endotraheale, cateterele de aspirație și tuburile de alimentație poziționate necorespunzător pot deteriora epiteliul căilor respiratorii și pot genera o cale de acces pentru pătrunderea aerului.

II. TIPURI DE PIERDERI DE AER

A. Pneumotoraxul. Pneumotoraxul spontan se întâlnește la 0,07% dintre nou născuții aparent sănătoși, dar numai unul din 10 sugari este simptomatic. Presiunile inspiratorii mari și ventilația neuniformă care apar în perioada inițială a inflației pulmonare pot contribui la acest fenomen. Pneumotoraxul este mai frecvent la nou-născuții ventilați mecanic pentru o patologie pulmonară de fond.

Semnele clinice ale pneumotoraxului variază de la modificări insidioase ale funcțiilor vitale la colapsul cardiovascular complet, care însoțește adesea un pneumotorax în tensiune. Pe măsură ce presiunea intratoracică crește, plămânii își micșorează volumul, se produce deviația mediastinală, comprimarea venelor intratoracice mari și creșterea rezistenței vasculare pulmonare. Efectul net este cel de creștere a presiunii venoase centrale, de scădere a presarcinii și, în cele din urmă, apare diminuarea debitului cardiac. Un pneumotorax trebuie luat în considerare la copiii ventilați mecanic care dezvoltă modificări inexplicabile ale hemodinamicii, ale complianței pulmonare sau ale oxigenării și ventilației.

1. **Diagnostic**
   a. **Examenul fizic**
      i. Semne de detresă respiratorie care includ: tahipneea, geamătul, bătăile de aripi nazale și tirajul intercostal și subcostal.
      ii. Cianoza
      iii. Asimetria toracică cu expansiunea părții afectate
      iv. Deplasarea punctului de impuls cardiac maxim
      v. Murmur vezicular diminuat pe partea afectată

vi. Modificări ale semnelor vitale. În cazul colecțiilor mici de aer extrapulmonar, pot apărea creșteri compensatorii ale ritmului cardiac și tensiunii arteriale. Pe măsură ce cantitatea de aer din spațiul pleural crește, presiunea venoasă central se mărește și astfel pot să apară hipotensiunea arterială severă, bradicardia, apneea, hipoxia și hipercapnia.

b. Gazele arteriale. Modificările gazelor arteriale sunt nespecifice dar uneori reflectă un nivel de PO_2 scăzut și un nivel de PCO_2 crescut. Ph-ul poate fi scăzut când pCO_2 crește, sau în contextul acidozei metabolice datorată debitului cardiac redus secundar, pneumotoraxului în tensiune.

c. Radiografia toracică. Incidența anteroposterioară (AP) poate să arate un hemitorace hipertransparent, și o separare a pleurei parietale de cea viscerală, aplatizarea diafragmului și deplasarea mediastinului. Colecțiile intrapleurale, mici, pot fi detectate sub peretele toracelui anterior printr-o incidență de tip „cross table" vedere laterală; totuși, este necesară incidența AP pentru a identifica partea afectată. Incidența din decubit lateral, cu partea laterală suspectată de pneumotorax orientată în sus, ar putea fi utilă în detectarea unui mic pneumotorax și poate ajuta la diferențierea pliurilor cutanate, emfizemului lobar congenital, malformațiilor congenitale ale căilor aeriene pulmonare (chisturi adenomatoide) și pustulele de suprafață care uneori dau impresia de aer intrapleural.

d. Transiluminarea. O sursă de lumină cu fibră optică de înaltă intensitate poate identifica un pneumotorax. Această tehnică este mai puțin sensibilă la sugarii cu edem de perete toracic sau cu PIE sever, la sugarii extrem de mici cu pereți toracici foarte subțiri, sau la sugarii la termen cu pereți toracici groși sau cu piele hiperpigmentată.

e. Aspirația cu ac. Într-un context clinic în care pacientul se deteriorează rapid, toracocenteza poate confirma diagnosticul și poate fi terapeutică (vezi secțiunea II.A.2.b).

2. Tratament. De reținut că înainte de orice procedură, asistenta medicală ar trebui să facă o „pauză" sau „hold point" pentru a confirma diagnosticul corect și lateralitatea (partea afectată).

a. Terapia conservatoare. Urmărirea atentă poate fi utilă la sugarii asimptomatici. Aerul extrapulmonar se resoarbe de obicei în 24-48 de ore. Oxigenul trebuie administrat doar dacă copilul dezvoltă hipoxemie. Nu există dovezi care să susțină utilizarea oxigenului 100% pentru a grăbi procesul de resorbtie a pneumotoraxului. În plus, expunerea inutilă la oxigen poate duce la leziuni produse de radicalii liberi.

b. Aspirația cu ac. Toracocenteza cu un microperfuzor sau cu cateter intravenos (IV) cu ac interior poate fi utilizată pentru a trata pneumotoraxul simptomatic. Aspirarea cu ac poate fi curativă la sugarii care nu sunt ventilați mecanic dar deseori este o măsură temporizatoare pentru nou-născuții ventilați. La copiii cu degradare hemodinamică severă, toracocenteza poate fi o procedură salvatoare de viață.

i. Atașați un ac microperfuzor de 23G sau 25G sau un cateter IV de 22G sau 24G la o seringă de 10-20 ml prevăzută cu un robinet cu trei căi.

ii. Identificați cel de-al doilea spațiu intercostal (ICS) pe linia medio-claviculară, curățați pielea cu o soluție antibacteriană.

iii. Introduceți acul ferm în ICS în mod perpendicular și treceți-l chiar deasupra vârfului celei de-a treia coaste. Acest lucru va reduce la minimum șansa de a leza o arteră intercostală, deoarece aceste vase sunt situate pe suprafața inferioară a coastelor. Pe măsură ce se introduce acul, trebuie să aveți un ajutor care să aspire continuu cu seringa. Un flux rapid de aer pătrunde în seringă atunci când acul intră în spațiul pleural. Odată ce s-a intrat în spațiul pleural, opriți avansarea acului. Acest lucru va reduce riscul de perforare a plămânului în timpul evacuării aerului. Când fluxul aerului se oprește, acul trebuie înlăturat și presiunea mare trebuie menținută pentru a minimiza pierderea de sânge.

iv. O scurgere continuă a aerului poate fi aspirată în timp ce este inserat un tub de dren (a se vedea secțiunea II.A.2.c). Microperfuzorul poate fi lăsat pe loc și dacă se utilizează un cateter IV, acul poate fi îndepărtat iar cateterul din plastic rămâne pe loc pentru o aspirație ulterioară. O extensie a tubului IV, de exemplu, un conector „T" atașat la capatul cateterului IV, va da flexibilitate în timpul aspirațiilor repetate. Este important să ne amintim că în cazul în care copilul respiră spontan, un ac lăsat pe loc poate servi drept conduct pentru intrarea aerului în spațiul pleural cu presiune negativă generată în timpul inspirului. Pentru a preveni acest lucru, tubul „fluture" trebuie clampat sau robinetul tubului să rămână în poziția „oprit". Acest lucru este mai puțin important la copiii care sunt ventilați cu presiune pozitivă.

c. Tubul de dren toracic. Tubul de dren toracic este în general folosit pentru a drena pneumotoraxul, la copiii ventilați cu presiuni positive. Frecvent, aceste scurgeri de aer sunt continue și dacă sunt lăsate netratate ar putea determina un dezechilibru hemodinamic sever.

i. Inserarea unui tub de dren toracic

a) Selectați un tub de dren cu dimensiunea corespunzătoare; dimensiunile franceze ale cateterelor 10 (cea mai mică) și 12 (cea mai mare) sunt potrivite pentru majoritatea sugarilor.

b) Pregătiți zona toracică cu o soluție antiseptică. Țesutul subcutanat dintre cea de-a patra până la a șasea coastă pe linia medio-axilară poate fi injectat cu o soluție de lidocaină 1% pentru analgezie. Alternativ, oferim narcotice pentru durere deoarece anestezia locală poate masca unele repere necesare pentru ghidarea procedurii.

c) Pe linia medio-axilară din al șaselea ICS, paralel cu coastele, faceți o mică incizie (0,5-1,0 cm) prin piele. Evitați incizia țesutului mamar prin localizarea poziției mamelonului și țesutului înconjurător. O zonă potrivită se află în partea antero-superioară a peretelui toracic; cu toate acestea, există un risc de vătămare a arterei mamare interne și a altor vase regionale prin această abordare.

d) Cu o pensă hemostatică curbată, disecați țesutul subcutanat care acoperă coastele. Faceți o incizie subcutanată la al patrulea ICS. Este necesară o atenți sporită pentru evitarea zonei mamelonului, a mușchiului pectoral și a arterei axilare.

e) Introduceți pensa hemostatică închisă în spațiul pleural în cel de-al patrulea ICS la intersecția dintre linia mamelonului și linia axilară anterioară. Ghidați vârful peste partea superioară a coastei pentru a

evita traumatizarea arterei intercostale. Împingeţi pensa prin muşchii intercostali şi prin pleura parietală. Ascultaţi un sunet de aer care indică penetrarea pleurală, de asemenea, poate fi resimţit un „pop". Deschideţi clipsurile pensei şi lăsaţi-o în această poziţie. Se poate utiliza şi un trocar în centrul tubului de dren, dar acesta creşte riscul de leziuni pulmonare sau vasculare, deci nu este recomandat.

f) Strângeţi capătul drenului toracic cu vârfurile pensei hemostatice. Tubul toracic şi pensa ar trebui să fie paralele. Direcţionaţi tubul de dren prin incizie, în deschiderea pleurală şi între marginile deschise. După ce aţi intrat în spaţiul pleural, îndreptaţi tubul de dren anterior şi cranial prin rotirea porţiunii curbe a pensei. Eliberaţi pensa şi avansaţi tubul toracic încă câţiva centimetri. Asiguraţivă că porturile laterale ale tubului sunt în spaţiul pleural. Direcţionaţi tubul toracic către colecţia pleurală de aer. Spaţiul pleural anterior este in general cel mai eficient pentru sugarii aflaţi în decubit dorsal.

g) Palpaţi peretele toracic în jurul locului de inserţie al tubului pentru a confirma că drenul nu se află în ţesuturile subcutanate.

h) Ataşaţi tubul toracic la o valvă Heimlich (pentru transport) sau la un sistem de drenare, cum ar fi un Pleur-evac®. Aplicaţi presiune negativă (10-20 cm H_2O) la sistemul de drenaj.

i) Folosind material de sutură de 3-0 sau 4-0, închideţi incizia cu o sutură de tip bursă în jurul tubului sau cu o singură sutură întreruptă în lateralul tubului. Asiguraţi tubul toracic prin împachetare şi apoi legaţi firele de sutură a pielii în jurul tubului.

j) Acoperiţi locul de inserţie cu tifon petrolatum şi un pansament chirurgcal mic, transparent, de plastic şi adeziv. Evitaţi pansarea strânsă sau pansamentele mari deoarece interferă cu examinarea toracelui şi poate întârzia descoperirea unui tub toracic deplasat.

k) Radiografiile toracice în incidenţe AP şi laterale sunt utile pentru confirmarea poziţiei tubului şi pentru verificarea drenajului de aer pleural.

l) Radiografiile pot arăta că un tub toracic este ineficient în evacuarea aerului extra pulmonar. Cea mai comună cauză a eşecului este plasarea tubului în spaţiul pleural posterior sau în ţesutul subcutanat. Alte cauze ale drenajului ineficient sunt tuburile care perforează plămânul, diafragmul sau mediastinul. Aerul extrapulmonar, care nu se află în spaţiul pleural, cum ar fi un pneumomediastin sau un pseudochist pulmonar subpleural, nu va putea fi drenat de un tub toracic. Complicaţiile inserţiei tubului toracic includ hemoragiea, perforaţia pulmonară, tamponada cardiacă şi afectarea nervului frenic.

ii. Introducerea unui cateter de tip „pigtail"

a) Cateterele de tip „pigtail" pot fi mai puţin traumatizante şi mai eficiente în tratmentul unui pneumothorax, de asemenea pot fi folosite în locul tubului de dren toracic la sugarii prematuri.

b) Se introduc catetere de calibru 8 sau 10 pe scala franceză folosind tehnica Seldinger modificată. După identificarea şi sterilizarea locului de inserţie, se introduce un ac 18G sau un cateter de 18G IV în spaţiul pleural. Cablul de ghidare este avansat prin cateter. Acul sau cateterul IV este îndepărtat, păstrând pe loc firul de ghidaj, pe care se introduce un dilatator. Cateterul „pigtail" este introdus apoi în spaţiul pleural pe firul de ghidaj. Cateterul este avansat până când vârful acestuia este în interiorul toracelui.

d. Îndepărtarea tubului toracic. Când afecţiunea pulmonară a sugarului s-a ameliorat şi tubul toracic nu a mai drenat aer timp de 24-48 de ore, întrerupeţi aspiraţia şi lăsaţi tubul sub sigiliu de apă. În cazul în care examinarea radiologică nu arată o reacumulare a aerului extrapulmonar în următoarele 24-48 de ore, tubul toracic poate fi eliminat. Pentru controlul durerii înainte de îndepărtarea tubului toracic se administrează un calmant. Pentru a reduce şansa de introducere a aerului în spaţiul pleural, acoperiţi plaga toracică cu un pansament mic în timp ce îndepărtaţi tubul. Scoateţi tubul toracic în timpul expirului la sugarii care respira spontan şi în timpul inspirului la sugarii ventilaţi mecanic. O respiraţie mecanică manuală pentru copiii ventilaţi poate asigura îndepărtarea tubului toracic în timpul inspirului.

e. Pneumotoraxul persistent refractar la tratamentul de rutină. Ventilaţia cu frecvenţă înaltă (HFV) poate fi utilizată pentru a reduce la minimum volumul de aer şi pentru a îmbunătăţi pierderile de aer la sugarii ventilaţi mecanic. La pacienţii cu pierderi severe de aer, suplimentele de oxigen sunt adesea crescute, astfel încât presiunea medie din căile respiratorii poate fi redusă la minimum. Radiografia intervenţională poate fi necesară pentru montarea cateterelor sub ghidaj ecografic sau fluoroscopic şi pentru a elimina colecţiile de aer care nu se pot drena prin tehnici standard.

3. Complicaţii

a. Se poate produce un dezechilibru profund atât cardiac cât şi respirator, care netratat duce la moarte.

b. Este posibil să apară hemoragiea intraventriculară, secundar unor presiuni cerebrovasculare fluctuante, afectarea întoarcerii venoase, hipercapnie, hipoxie şi acidoză.

c. Secreţia hormonală antidiuretică poate fi perturbată.

B. EPI. PIE apare cel mai frecvent la copiii ventilaţi mecanic, la sugarii prematuri cu RDS sau cu sepsis. Aerul interstiţial poate fi localizat sau se poate răspândi asfel încât implică porţiuni semnificative ale unuia sau ale ambilor plămâni. Aerul interstiţial se poate deplasa spre hil şi spre suprafaţa pleurală prin ţesutul conjunctiv adiacent ce înconjoară vasele limfatice şi vasele pulmonare. Acest lucru poate compromite drenajul limfatic şi fluxul sanguin pulmonar. PIE modifică mecanica pulmonară prin scăderea complianţei, creşterea volumului rezidual şi a spaţiului mort şi prin îmbunătăţirea raportului ventilaţie-perfuzie. Pătrunderea aerului interstiţial în spaţiul pleural şi în mediastin poate duce la pneumotorax şi, respectiv la pneumomediastin.

1. Diagnostic

a. PIE se dezvoltă frecvent în primele 48 de ore după naştere.

b. EPI poate fi însoţită de hipotensiune arterială, bradicardie, hipercabnie, hipoxie şi acidoză.

c. PIE are două aspect radiografice: unul de chist şi unul liniar. Razele liniare pornesc din hil. Ocazional, abcesele mari chist-like pot fi confundate cu pneumotoraxul.

2. **Tratament**

a. Dacă este posibil, încercați să micșorați presiunea medie a căilor respiratorii prin scăderea presiunii inspiratorii de vârf, presiunii pozitive de la sfârsitul expirului (PEEP), și a timpului inspirator. HFV poate fi utilizat la sugarii cu PIE pentru a evita volumele tidel mari.

b. PIE unilaterală se poate îmbunătăți dacă sugarul este poziționat pe partea cu plamânul sănătos.

c. Sistemele de aspirație endotraheală și ventilația manuală sub presiune pozitivă ar trebui să fie reduse la minimum.

d. EPI localizat sever, care nu a reușit să se îmbunătățească prin tratament conservator, poate necesita colabarea plămânului afectat prin intubție selectivă bronșică, ocluzie sau, rareori, rezecție chirurgicală.

3. **Complicații.** PIE poate să preceadă complicații mai severe, cum ar fi pneumotoraxul, pneumopericardul sau embolisul aeric.

C. **Pneumomediastinul.** Pneumomediastinul apare atunci când aerul de la nivelul interstițiului pulmonar pătrunde în mediastin sau când intervin traumatisme directe pe căile respiratorii sau pe faringele posterior.

1. **Diagnostic**

a. Examinarea fizică. Sunetele inimii pot fi atenuate.

b. Radiografia toracică. Colecțiile de aer sunt centrale și de obicei ridică sau înconjoară timusul. Acest aspect aduce în prim plan semnul „pânzei de corabie" caracteristic acestei afecțiuni. Pneumomediastinul este cel mai bine văzut dintr-o incidență laterală.

2. **Tratament**

a. Pneumomediastinul are importanță clinică redusă iar procedurile specifice de drenaj sunt, de obicei, inutile.

b. Rare ori pneumomediastinul duce la compromis cardiorespirator dacă aerul este sub tensiune și nu se decompresează în spațiul pleural, în retroperitoneu sau în țesuturile moi ale gâtului. Această situație poate necesita drenaj medastinal. Când sugarul este ventilat mecanic, se recomandă reducerea presiunii principale în căile respiratorii, dacă este posibil.

3. **Complicații.** Pneumomediastinul poate fi asociat cu alte pierderi de aer.

D. **Pneumopericard.** Pneumopericardul este forma cea mai puțin comună a scurgerii aerului la nou-nascuți, dar este o cauză frecventă de tamponadă cardiacă. Pneumopericardul asimptomatic este ocazional detectat pe o radiografie toracică. Majoritatea cazurilor apar la sugarii prematuri cu RDS ventilați mechanic și sunt precedate de PIE și de pneumomediastin. Rata mortalității copiilor bolnavi critic care dezvoltă pneumopericard este ridicată.

1. **Diagnostic.** Pneumopericardul trebuie luat în considerare la nou născuții ventilați mechanic care prezintă un compromis hemodinamic acut sau subacut.

a. Examenul fizic. Deși sugarii pot avea inițial tahicardie și puls diminuat, hipotensiunea, bradicardia și cianoza pot apărea rapid. Auscultația dezvăluie zgomote cardiace estompate sau la distanță unul de altul. O lovitură pericardică (semnul lui Hamman) sau un murmur caracteristic în spiță de roată (bruit de moulin) poate fi prezent.

b. Radiografia pulmonară. Incidențele AP evidențiază prezența aerului în jurul cordului. Prezența aerul pe suprafața inferioară a inimii pune diagnosticul.

c. Trans iluminarea. O sursă de lumină cu fibră ptică de înaltă intensitate poate ilumina regiunea substernală. Când lumina pâlpâie odată cu batăile inimii se poate diferența pneumopericardul de pneumomediastin sau de pneumotoraxul medial.

d. Electrocardiograma (ECG). Voltajele scăzute, exprimate prin complexe QRS mici, corespund pneumopericardului.

2. **Tratament.** Când se pune diagnosticul cardiologia pediatrică, trebuie consultată, dacă este disponibilă.

a. Managementul conservator. Copiii asimptomatici care nu primesc ventilație cu presiune pozitivă pot fi tratați precoce. Semnele vitale sunt monitorizate îndeaproape (în special schimbările pulsului). Radiografiile pulmonare sunt efectuate frecvent până când pneumopericardul se resoarbe.

b. Aspirarea cu ac. Tamponada cardiacă este un eveniment care pune viața în pericol și necesită pericardiocenteză imediată.

i. Pregătiți zona subxifoidiană cu soluție antiseptică.
ii. Atașați un cateter de 20G-22G IV cu un ac interior la un tub scurt cu prelungire IV, care, la rândul său, este conectat la o branulă cu trei căi și la o seringă de 20 mL.
iii. În spațiul subexifoidian, introduceți cateterul în unghi de 30-45 de grade orientat spre umărul stâng al sugarului.
iv. Țineți lângă dumneavoastră un ajutor care să aspire cu seringa pe măsură ce cateterul avansează.
v. Odată ce aerul este aspirat, opriți avansarea cateterului.
vi. Glisați cateterul de plastic peste ac în spațiul pericardic.
vii. Scoateți acul, reatașați tubul IV la butucul cateterului din plastic, evacuați aerul rămas și retrageți cateterul.
viii. Dacă persistă scurgerea de aer, pregătiți-vă pentru plasarea tuburilor pericardice.
ix. Dacă se aspiră sânge, retrageți imediat cateterul pentru a evita lezarea peretelui ventricular.
x. Complicațiile pericardiocentezei includ hemopericardul și lezarea ventriculului drept sau a arterei coronare descendente anterioare.

c. Drenajul pericardic continuu. Pneumopericardul progresează adesea spre tamponadă cardiacă și poate să reapară. Un tub pericardic poate fi necesar pentru drenajul continuu.

3. **Complicații.** Copiii ventilați care au un pneumopericard drenat prin aspirația cu ac prezintă recurențe în proporție de (80%). Pneumopericardul recurent poate apărea după câteva zile de la resorpția aparentă a celui inițial.

E. **Alte tipuri de pierderi de aer**

1. **Pneumoperitoneul.** Apare datorită aerului extrapulmonar care se decompresează în cavitatea abdominală. De obicei, pneumoperitoneul nu are o importanță clinică semnificativă, dar trebuie diferențiat de aerul intraperitoneal rezultat în urma perforației unui viscer cavitar. Rar, pneu-

moperitoneul poate afecta excursia diafragmatică sau poate compromite ventilația. În aceste cazuri, se indică drenajul continuu.

2. **Emfizem subcutanat.** Aerul subcutanat poate fi detectat prin palparea crepitațiilor la nivelul feței, gâtului sau regiunii supraclaviculare. Colecțiile mari de aer de la nivelul gâtului, deși, nu au o semnificație clinică pot obstrucționa traheea compresibilă, cartilaginoasă la copiii prematuri.
3. **Embolismul gazos sistemic.** Embolia cu aer este o complicație rară, dar de obicei fatală, a pierderilor pulmonare de aer. Aerul poate intra în vascularizație fie prin întreruperea sistemului venos pulmonar fie prin injectare accidentală printr-un cateter intravascular. Prezența bulelor de aer în sânge retrase printr- un cateter din artera ombilicală poate pune diagnosticul.

Bibliografie

Cates LA. Pigtail catheters used in the treatment of pneumothoraces in the neonate. *Adv Neonatal Care* 2009;9:7–16.

Clark SD, Saker F, Schneeberger MT, et al. Administration of 100% oxygen does not hasten resolution of symptomatic spontaneous pneumothorax in neonates. *J Perinatol* 2014;34:528–531.

39 Oxigenarea membranară extracorporeală

Gerhard K. Wolf și John H. Arnold

PUNCTE CHEIE

- Indicațiile pentru oxigenarea membranară extracorporală neonatală (ECMO) sunt insuficiența respiratorie severă și insuficiența circulatorie sau cardiacă considerate reversibile.
- ECMO venoasă susține doar oxigenarea și ventilația; ECMO veno-arterială susține schimbul de gaze și circulația.
- Complicațiile commune ale ECMO includ problemele mecanice de circuit, hemoragiea intracraniană, alte hemoragii și insuficiența renală.

I. OBSERVAȚII. Oxigenarea membranară extracorporeală (ECMO) este reprezentată de aplicarea unui bypass cardio-pulmonar modificat pentru nou-născuții cu insuficiență cardiacă sau respiratorie care nu răspund la măsurile sau la tratamentele convenționale. ECMO a fost oferită unui număr de 35.000 de nou-născuți în întreaga lume (Tabelele 39.1 și 39.2). Utilizarea ECMO pentru insuficiența respiratorie neonatală a început să scadă la sfârșitul anilor 1990, datorită îmbunătățirii strategiilor de ventilare protectivă pulmonară ce au fost folosite constant din 2000. Aproximativ 40 de centre din Statele Unite ale Americii oferă ECMO neonatală.

II. INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII

A. Insuficiența respiratorie. Indicațiile pentru ECMO neonatală sunt (i) insuficiența respiratorie reversibilă și (ii) mortalitatea suficient de mare pentru a accepta riscurile ECMO, prezisă de terapia convențională. ECMO este, de asemenea, luată în considerare la pacienții cu pierderi de aer periculoase care nu pot fi tratate cu un suport ventilator optim și drenaj toracic.

1. **Indicele de oxigenare (OI)** este o unitate de măsură a gravității insuficienței respiratorii și se calculează după cum urmează: OI înseamnă presiunea medie a căilor respiratorii (MAP) × FiO_2 / PaO_2 × 100. Este esențial să se determine OI din gazele sângelui arterial în timp, deoarece acesta poate varia. Indicațiile ECMO variază între diferite centre. Criteriile utilizate în mod obișnuit include două determinări ale OI cu valori >40 într-o oră, un OI de 60 pe ventilație de înaltă frecvență sau un OI de 40 asociat cu instabilitatea cardiovasculară. Pentru nou-născuții spitalizați, în cazul în care ECMO nu este disponibil, un OI de 20 ar trebui

Tabelul 39.1. Rezultatele globale ale oxigenării membranare extracorporeale neonatale (ECMO) la nivel mondial prin indicații, Organizația Extracorporeal Life Support (ELSO) 2015.

Neonatal	Nr. total de pacienți	Supraviețuitori ECLS	Supraviețuitori după externare sau transfer
Respirator	28.217	23.791 (84%)	20.978 (74%)
Cardiac	6.046	3.750 (62%)	2.497 (41%)
ECMO-CPR	1.188	766 (64%)	489 (41%)

Nr. total de pacienți cuprinde toate terapiile ECMO neonatale raportate în registrul ELSO. ECMO-CPR se referă la pacienții nou-născuți plasați de urgență la ECMO în timpul resuscitării cardiopulmonare. ECLS, suport vital extracrporal; RCP, resuscitare cardiopulmonară.
Sursa: Publicată the Extracorporeal Life Support Organization. *Extracorporeal Life Support Organization: ECMO and ECLS.* Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization; 2015.

să fie motiv prompt de transfer al copilului către un centru ECMO deoarece ventilația prelungită la parametrii mari poate duce la lezionarea plămânilor indusă de ventilator și la agravarea rezultatele finale. La nivel practic, o dată ce suportul ventilator este folosit la maximum, transportul către un centru ECMO poate deveni imposibil.

Tabelul 39.2. Respirația neonatală se realizează prin diagnosticarea necesității ECMO, Organizația Extracorporeal Life Support (ELSO) 2015

Categorii neonatale	Număr total	Procentajul supraviețuitorilor
MAS	8.815	94
CDH	7.419	51
PPHN/PFC	4.915	77
Sepsis	2.873	73
RDS	1.553	84
Pneumonie	381	58
Sindromul pierderii de aer	133	74
Altele	2.591	61

MAS, sindromul aspirației de meconiu CDH, hernia congenitală diafragmatică, PPHN, Hipertensiunea pulmonară persitentă a nou născutului PFC, circulația fetală persistentă, RDS sindrom de detresă respiratorie

2. Sindromul de detresă respiratorie poate fi mimat de întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală (TAPVR) datorită congestiei pulmonare care apare în momentul unui drenaj inadecvat al venelor pulmonare în atriul stâng. La orice nou-născut cu insuficiență respiratorie, hipoxie și opacități bilaterale pe radiografia toracică, (TAPVR) ar trebui să fie exclusă înainte de a iniția ECMO. Odată ce suportul ECMO veno-arterial este inițiat, fluxul sanguin pulmonar este redus și diagnosticul de TAPVR poate fi dificil de stabilit doar prin ecocardiografie; acești pacienți pot necesita cateterirism cardiac prin ECMO pentru a demonstra prezența sau absența venelor pulmonare care intră în atriul stâng.

B. **Insuficiența cardiacă.** ECMO oferă suport biventricular pentru nou-născuții cu insuficiență cardiacă. Indicațiile generale ale ECMO sunt Sindromul de debit cardiac scăzut (CO) în ciuda suportului hemodinamic maximal sau a stopului cardiac determinat de o boală de fond potențial reversibilă. ECMO pentru defecte cardiace congenitale poate fi administrată ca o măsură adjuvantă a tratamentului definitiv până la stabilizarea stării nou-născutului. Alte indicații cardiace sunt reprezentate de eșecul îndepărtării bypass-ului cardiopulmonar, de cardiomiopatie și dehipertensiunea pulmonară.

C. **ECMO cu răspuns rapid (ECMO-resuscitarea cardiopulmonară [ECPR]).** În contextul unui stop cardiorespirator confirmat, ECMO poate fi realizat în centrele care au echipe ce acționează rapid. Perioada optimă de răspuns de la stopul cardiac până la intubare este în mod ideal cuprinsă între 15 și 30 de minute. Un circuit primar corect pregătit (este un circuit ECMO pregătit cu soluție salină normală și nu cu produse de sânge), iar echipa ECMO trebuie să fie disponibilă 24 de ore pe zi pentru a oferi E-CPR. Resuscitarea cardiopulmonară eficientă (CPR) înainte de intubare este esențială pentru un rezultat favorabil în timpul ECMO cu răspuns rapid.

D. **Tratamentul *ex utero* intrapartum (EXIT) în timpul procedurii ECMO.** În timpul unei operații cezariene vasele sunt canulate, iar nou-născutul rămâne pe suportul asigurat de placentă în toată această perioadă. Indicațiile acestei măsuri includ hernia diafragmatică congenitală severă (CDH), tumorile pulmonare și leziunile care obstrucționează căile respiratorii, cum ar fi masele mari la nivelul gâtului și tumorile mediastinale.

E. **Contraindicații.** ECMO trebuie administrată numai pentru afecțiuni reversibile. Contraindicațiile acestei terapii sunt bolile cromozomiale letale (inclusiv trisomiile 13 și 18 dar nu și 21), leziunile ireversibile ale creierului și hemoragiea intraventriculară de grad 3 sau mai mare (IVH) dar și hemoragia intraparenchimtoasă. Contraindicațiile relative includ o greutate mai mică de 1.500 g datorită limitărilor dimensiunii canulei (cu excepția canulelor toracice), vârsta gestațională mai mică de 34 săptămâni, datorită riscului crescut de IVH, coagulopatiea severă, boală pulmonară progresivă cronică și CPR continuă pentru mai mult de o oră înainte de instalarea suportului ECMO.

III. FIZIOLOGIE

A. **Debit.** Drenajul venos de la pacient la circuitul ECMO este unul pasiv dacă sunt utilizate pompe cilindrice cu role non-ocuzive și activ dacă se folosesc pompe cu centrifugă. Încetarea drenajului venos (datorită malpoziției canulei,

hipovolemiei intravasculare, tamponadei cardiace și pneumotoraxului) determină scăderea vitezei pompei deoarece presiunea negativă ar putea introduce aer în circuit. Debitul este determinat de întoarcerea venoasă și de pompa ECMO.

B. **ECMO venoarterială (VA).** ECMO VA susține funcția cardiac și respiratore fiind indicată pentru insuficiență cardiacă sau respiratore primară asociată cu insuficiența cardiacă secundară. În ECMO VA, sângele este drenat dintr-o singură venă (vena jugulară internă sau vena femurală) și se întoarce prin sistemul arterial (în artera carotidă internă). ECMO veno-venoasă arterială indică drenajul din doua vene diferite și întoarcerea în sistemul arterial. CO total al pacienților este suma dintre CO nativ și debitul pompei generate de circuit: $CO_{total} = CO_{nativ} + CO_{circuit}$.

C. **ECMO veno-venoasă (VV).** ECMO VV sprijină doar sistemul respirator și este indicată în insuficiența respiratorie izolată. ECMO VV se referă la drenarea dintr-o singură venă, iar ECMO VVV la drenarea din două vene diferite. ECMO VV poate fi, de asemenea, luată în considerare în cazul insuficienței respiratorii cu instabilitate hemodinamică, atunci când hipotensiunea arterială și instabilitatea cardiovasculară sunt cauzate numai de hipoxemie, deoarece de obicei ECMO VV duce la o inversare rapidă a hipoxiei și a acidozei. Dispozitivul ECMO VV permite accesul la artera carotidă. Lumenul dublu veno-venos (VVDL) se referă la ECMO-ul care folosește canule cu dublu lumen, special concepute, care oferă și drenaj la întoarcerea prin diferitele lumene ale aceleiași canule. O parte din sânge este imediat preluat în circuitul ECMO. Restul sângelui oxigenat merge în partea dreaptă a inimii, în patul vascular pulmonar, în partea stângă a inimii și în circulația sistemică. Ca o cerință pentru ECMO VV, vena jugulară internă trebuie să fie suficient de mare pentru o canulă franceză cu lumen dublu. Conversia către ECMO VA este luată în considerare în prezența hipotensiunii suplimentare, insuficienței cardiace sau acidozei metabolice. Dificultățile tehnice legate de volumul mare în canula venoasă pot duce, de asemenea, la necesitatea conversiei către ECMO VA. În instituțiile noastre, artera carotidă este identificată în mod obișnuit la momentul canulări VV. Pentru conversia către ECMO VA, canula venoasă este lăsată la locul ei, iar canula arterială suplimentară este inserată în artera carotidă internă.

D. **Distribuirea oxigenului.** Oxigenul distribuit este produsul dintre CO și conținutului arterial de oxigen. În timpul ECMO, mulți factori contribuie la furnizarea oxigenului. Conținutul arterial de oxigen este determinat atât de schimbul de gaze de la nivelul membranei oxigenatorului cât și de schimbul de gaze din plămânii nou-născutului. CO este modificat numai în timpul ECMO VA și este determinat de fluxul ECMO și de CO nativ al sugarului.

E. **Eliminarea dioxidului de carbon (CO_2).** Eliminarea CO_2 se realizează prin membrana circuitului ECMO și prin plămânii pacientului. Cantitatea de CO_2 eliminată este dependentă de PCO_2 din sângele care circulă prin membrană, de suprafața membranei și de fluxul de gaz care circulă prin plămânul membranar („sweep gas flow"). Pe măsură ce funcția pulmonară fiziologică și volumul tidal se îmbunătățesc, PCO_2 scade, iar parametrii ECMO trebuie ajustați. Eliminarea CO_2 este extrem de eficientă în timpul ECMO, până în momentul în care trebuie să se adauge CO_2 suplimentar în circuit pentru a preveni hipocarbia și alcaloza respiratorie.

F. **Perfuzia cerebrală.** Hipoperfuzia cerebrală din timpul șocului este rapid restaurată după inițierea ECMO VA. În contrast, drenajul venos cerebral și perfuzia arterială cerebrală sunt afectate în timpul ECMO. Circulația colaterală a creierului în timpul ECMO VA la nou-născuți este menținută prin cercul vascular Willis. Artera carotidă este frecvent ligaturată după decuplarea de la ECMO, deși reconstrucția arterei carotide a fost efectuată cu succes. Limitările reconstrucției arteriale sunt reprezentate de ruptura/disecția intimei (intimal flap), tromboza arterială, infecții sau tensiunea crescută la momentul reconstrucției. Reconstrucția arterei carotide poate să nu aibă impact asupra rezultatului neurologic iar stenoza vasculară arterială post reconstrucție poate fi o problemă semnificativă.

G. **Perfuzia renală.** În timpul ECMO VA, unda puls-presiune arterială se poate micșora deoarece pompa cilindrică contribuie în mod semnificativ la CO al pacientului. Testele pe animale au sugerat că perfuzia renală nu diferă în timpul ECMO VA comparativ cu cea din ECMO VV. Deblocarea punții în timpul ECMO VA redirecționează fluxul sanghin de la pacient și poate fi asociată cu o scădere a tensiunii arteriale și a perfuziei renale.

IV. MANAGEMENT

A. **Pre-ECMO.** În procesul de pregătire pentru intubație, ar trebui să fie disponibile următoarele: accesul venos central, cateter arterial postductal, sânge compatibil în banca de sânge, anlizele complete de sânge, profilul de coagulare, ultrasonografia cerebrală. O ecocardiogramă ar trebui efectuată înainte de ECMO, pentru a exclude anomaliile cardiace structurale. În timpul ECMO VA, poate fi dificil de cuantificat hipertensiunea pulmonară sau anumite leziuni congenitale cum ar fi întoarcerea venoasă anormală totală deoarece atriul drept este decomprimat și fluxul sanguin pulmonar este scăzut. Masa trombocitară trebuie transfuzată dacă există un număr de trombocite mai mic de 100.000/ml.

B. **Membrana.** Membrana adecvată pentru un nou-născut este de 0,8 m^2 sau 1,5 m^2 cu oxigenator membranar din silicon. Volumul total al unui circuit ECMO pentru un nou născut este de 600 ml.

C. **Încărcarea cu soluție salină.** Pacienții care sunt plasați în ECMO pot fi puși pe un circuit cu soluție salină. În loc de produse din sânge, circuitul este impregnat cu soluție salină normală. În centrele ECMO cu răspuns rapid, este întotdeauna disponibil un circuit salin steril, minimizându-se astfel timpul de inițiere a terapiei ECMO. Volumul de sânge al nou-născutului este diluat inițial cu soluție salină normală din circuitul ECMO. Acest lucru determină o scădere a hematocritului și o scădere tranzitorie a capacității de transport a oxigenului. Hematocritul este mai târziu restabilit prin utilizarea ultra-filtrării și a transfuziei celulelor roșii în sânge (PRBCs).

D. **Pregătirea cu sânge.** Pacienții care nu reprezintă o urgență sunt plasați la început pe un circuit ECMO cu sânge primordial. Necesitățile pentru prima inițiere a unui circuit neonatal cu sânge sunt următoarele: 500 ml PRBC (citomegalovirus [CMV] negativ, nu mai vechi de 7 zile), 200 ml de plasmă proaspătă congelată (FFP), 2 unități de crioprecipitat și 2 unități de trombocite (neconcentrate). Heparină și Tri-hidroximetil aminometan (THAM, de asemenea „Tris") soluțiile tampon și gluconatul de calciu sunt adăugate în circuit.

Odată ce circuitul este complet amorsat cu sânge, următoarele valori de laborator (cu intervale țintă în paranteză) sunt obținute din circuitul ECMO înainte de a conecta pacientul: pH (7,35-7,45), PCO_2 (35-45 mm Hg), PO_2 (>300 mm Hg), HCO_3 (22-24 mEq/l), Na^+ (>125 mEq/l), K^+ (<8 mEq/l), Ca ionizat (>0,8 mEq/l). Această probă de sânge ar trebui să fie marcată în mod clar, indicând faptul că rezultatele provin din circuitul ECMO înainte de conectarea la pacient. Hiperkaliemia de circuit este tratată cu calciu și bicarbonat.

E. **Canularea.** Canularea ECMO este efectuată de către chirurgul cardiolog sau pediatru la patul bolnavului, în laboratorul de cateterizare cardiacă sau în sala de operații. Se preferă abordarea chirurgicală prin incizie în detrimentul canulării transcutanate. Copilul este imobilizat și anesteziat cu fentanil, midazolam și pancuroniu. Se administrează heparină 30 unități/kg cu 3 minute înaintea canulării. Canulele pot avea următoarele dimensiuni: între 8-14 unități franceze pentru vene, între 8-10 unități franceze pentru artere și între 12-16 unități franceze VV canula cu lumen dublu. Vena este canulată prima. Cateterul este introdus aproximativ 6,5 cm anterior de atriul drept și este suturat în poziție. În ECMO VA, artera este canulată într-un mod similar. La nou-născuții la termen, canula arterială este introdusă 3,5 cm în arcul aortic. Odată ce pacientul este conectat la ECMO, i se administrează 2 unități de trombocite și 2 unități de crioprecipitat. La inițierea ECMO, vasopresorii pot fi opriți rapid. Nou-născutul poate deveini hipertensiv la inițierea terapiei ECMO. Deoarece hipertensiunea arterială pre ECMO este un factor de ric semnificativ pentru hemoragia intracraniană, tratamentul anticoagulant și cel al acidozei din timpul ECMO trebuie stabilit cu atenție, iar hipertensiunea arterială importantă trebuie anticipată și tratată fără întârziere. Hidralazina 0,1-0,4 mg/kg/doză poate fi administrată pentru a trata hipertensiunea.

F. **Tratamentul ECMO.** Rata debitului pompei ECMO este, în general, cuprinsă între 100 și 120 ml/kg/minut la nou-născuți. Viteza debitului de gaz este de 1,0-2,5 l/minut pentru o membrane de 0,8 m^2 și de 1,0-4,5 l/minut pentru 1,5 m^2 de membrană. Se efectuează un control de siguranță la fiecare 4 ore. Acest control include identificarea cheagurilor de sânge și verificarea circuitului pentru scurgeri. Normotermia este menținută, iar temperatura este reglată prin intermediul apei și al schimbătorului de căldură. Se monitorizează următoarele analize de laborator: (i) timpul activat de coagulare pe oră; (ii) nivelurile de lactat de două ori pe zi; (iii) hemoleucograma completă, trombocitele și electroliții din sângele integral, calciul ionizat și creatinina de două ori pe zi; (iv) antitrombina III (AT III) de două ori pe zi și înainte de administrarea FFP dar și la 3 ore după administrare ; (v) teste ale funcției hepatice, fosfatază alcalină, lactat dehidrogenază (LDH), bilirubină, albumină, prealbumină și proteinele totale în fiecare săptămână.

G. **Monitorizarea gazelor sangvine.** Valorile țintă pentru gazele sangelui arterial sunt PaO_2 >60 mm Hg și $PaCO_2$ între 40 și 45 mm Hg. Dacă PaO_2 <60 mm Hg, fluxul gazului prin membrana ECMO poate fi crescut. Dacă fracțiunea de oxigen livrat (FO_2L) este deja maximizată la 1,0, mărirea debitului pompei ECMO sau creșterea hematocritului pacientului poate fi utilă pentru creșterea livrării oxigenului. La ECMO VV, poate fi necesar să măriți setările ventilatorului pentru a ajuta la oxigenare și ventilație.

H. **Anticoagularea.** Heparina este utilizată la toți pacienții pentru a preveni formarea de cheaguri. Nivelurile anti-factor Xa sunt utilizate pentru a monitoriza perfuzia cu heparină și pentru a evita complicațiile hemoragice. Nivelurile anti-Xa sunt menținute între 0,35 și 0,7. Doza de Heparină este crescută dacă valorile anti-Xa scad sub 0,35 și se reduce dacă valorile anti- Xa depășesc 0,7. Valorile AT III pot scădea gradual în timpul ECMO, iar nivelurile mici de AT III pot determina rezistență la heparină și de asemenea coagularea sângelui pe circuitul ECMO. Dacă nivelul AT III scade sub 60%, nivelurile anti-Xa și doza de heparină trebuie optimizate, iar apoi trebuie înlocuit AT III. Dacă se confirmă trombocitopenia indusă de heparină (HIT), argatrobanul, (un agent sintetic direct inhibitor de trombină), poate fi utilizat ca anticoagulant alternativ în timpul ECMO.

I. **Produsele sangvine.** Timpul de protrombină (PT) este menținut la <17 secunde. Dacă PT este aproape de 17 secunde, se administrează FFP 20 ml/kg. Nivelurile de fibrinogen sunt menținute peste 100 mg/dl; pentru niveluri sub 100 mg/dl, se administrează 1-2 unități de crioprecipitat la 10 kg. Numărul trombocitelor este menținut la aproximativ 100.000 utilizând transfuzia de trombocite. Hematocritul este păstrat la >35% pentru a facilita eliberarea de oxigen.

J. **ε-acidul aminocaproic** (Amicar) reduce incidența complicațiilor hemoragice asociate cu ECMO, inclusive a hemoragiilor intracraniene și postoperatorii. Efectele negative țin de creșterea formării cheagurilor pe circuit. Pacienților expuși unui risc crescut de complicații hemoragice li se administrează Amicar. În această categorie sunt incluși sugarii care (i) au <37 de săptămâni de gestație, (ii) au sepsis, (iii) au hipoxie sau acidoză prelungită (pH 7,1) înainte de ECMO sau (iv) au IVH de gradul 1 sau 2. Inițial se administrează o doză de încărcare, Amicar (100 mg/kg), urmată de o perfuzie de 30 mg/kg/oră. După 72 de ore de Amicar, pacientul este evaluat pentru alte riscuri de complicații hemoragice. Dacă aceste riscuri persistă, Amicarul este continuat și circuitul este schimbat la 120 de ore. În caz contrar, perfuzia cu Amicar este întreruptă. Trebuie efectuată o consultație chirurgicală în vederea identificării hemoragiei postoperatorii sau a sângerării plăgilor chirurgicale. Factorul VII în doze de 90 μg/kg poate fi utilizat după remiterea sângerării severe.

K. **Antibiotice.** Administram în mod obișnuit antibiotice cu spectru larg pentru a scădea riscul de infecție în timpul terapiei ECMO. Infecțiile din timpul ECMO apar la aproximativ 5% din toate cazurile astfel tratate.

L. **Analgezia și sedarea.** Pacienții sunt sedați cu o combinație de opioide și benzodiazepine. De obicei folosim morfină 0,05 mg/kg/oră și lorazepam 0,05-0,1 mg/kg/doză la fiecare 4- 6 ore. Fentanilul poate fi utilizat în timpul canularii ECMO, dar nu trebuie utilizat în timpul procedurii propriu zise. Fentanilul este absorbit în cantități mari de către membrana ECMO, ceea ce duce la analgezie suboptimală.

M. **Fluidele și nutriția.** Nutriția se administrează pe cale parenterală. Este evitată hrănirea enterală în timpul ECMO, deoarece poate crește riscul de enterocolită necrotizantă. Administrarea lipidelor nu trebuie să depășească 1 g/kg/zi pentru a preveni acumularea și embolizarea lor pe circuit. Lipidele trebuie administrate direct pacientului și nu prin circuit. Dextroza și soluția de aminoacizi (din nutriția parenterală) pot fi administrate prin circuit.

N. **Ultrafiltrarea.** Un ultrafiltru este plasat în linie cu circuitul ECMO. Scopul său este de a normaliza echilibrul fluidelor la pacienții care au un bilanț hidric pozitiv exagerat. Indicațiile ultrafiltrării sunt diureza <0,5 ml/kg/oră, balanță pozitivă de fluide >500 ml/24 de ore și terapia diuretică eșuată.

O. Imagistica cerebrală. Examinările ecografice sunt efectuate înainte de terapia ECMO, dacă este posibil, și în serie în timpul derulării ECMO. Electroencefalogramele se efectuează atunci când se suspectează convulsii. RMN-ul cerebral poate fi luat în considerare după finalizarea procesului ECMO.

P. Strategia ventilatorului. Scopul strategiei ventilatorului pe ECMO VA este de a lăsa plămânul „să se odihnească", asfel încât să nu se ajungă la colaps pulmonar total. Setările tipice sunt legate de presiunea inspiratorie de vârf (PIP) = 25 cm H_2O, presiunea pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP) = 5 cm H_2O, frecvența = 10, timpul inspirator 1 secundă și FiO_2 = 0,4. La un pacient pe ECMO VA pentru pneumotorax și pierderi de aer trebuie să se ia în considerare oxigenarea apneică cu FiO_2 = 1, pornind de la setarea CPAP (presiunii pozitive continue în căile respiratorii) la 12 cm H_2O și scăzând-o până când nu există alte pierderi de aer. Pe ECMO VV, poate fi necesar să se ajusteze setările ventilatorului pentru a realiza un schimb adecvat de gaze, deoarece plămânii pacientului contribuie la oxigenare și ventilație într-o măsură mai mare comparativ cu ECMO VA.

Aspiratia endotraheală se efectuează la fiecare 4 ore. În timpul ECMO, funcția pulmonară este evaluată după cum urmează: (i) când funcția pulmonară se îmbunătățește, eliminarea CO_2 crește și oxigenarea plamanului se optimizează, rezultând cel mai bun schimb de gaze. Schimburile gazoase pot fi ajustate corespunzător; (ii) radiografiile pulmonare arată o resorbție graduală a edemului pulmonar; (iii) pe măsură ce edemul pulmonar se remite, mecanica pulmonară se îmbunătățește și volumele tidal expiratorii cresc.

Q. Condiționarea și periodicitatea. „Condiționarea" înseamnă provocarea pacientului prin reducerea sprijinului ECMO pentru evaluarea schimbului de gaze realizat de plămâni. Rata debitului de gaze este redusă; FiO_2 este crescut la 1 și frecvența respiratorie este crescută la 25 respirații pe minut; fluxul pompei ECMO este limitat la 100 mL/minut dacă fluxul schimburilor gazoase crește la 50 ml; și se obțin valori seriate ale acestor gaze sangvine. Dacă saturația postductală scade sub 95% setările ECMO sunt modificate. „Periodicitatea" înseamnă înlăturarea tranzitorie a pacientului din circuitul ECMO. În ECMO VA, canulele venoase și arteriale sunt fixate, puntea este deschisă iar fluxul sanguin ECMO trece din partea arterială în partea venoasă prin punte, fără perfuzarea pacientului. În ECMO VV, curgerea fluxului de gaz este întreruptă (plafonată), în timp ce circuitul continuă să funcționeze.

R. Decanularea. Când boala pulmonară a pacientului s-a ameliorat suficient pentru a tolera setările ventilatorului, se poate lua în considerare decanularea. Criteriile noastre pentru decanulare sunt următoarele: PIP = 30 cm H_2O; PEEP = 5 cm H_2O; frecvența = 25 respirații pe minut; FiO_2 = 0,35; PaO_2 peste 60 mm Hg; $PaCO_2$ = 40-50 mm Hg; și pH <7,5. Dacă se utilizează aceste criterii, pacienții necesită rareori recannulare. La decanularea din ECMO VA, încercăm să reconstruim artera carotidă comună. Vena Jugulară este ligaturată în mod obișnuit. Două unități de masa trombocitară sunt administrate după decanulare.

Întreruperea sprijinului ECMO este, de asemenea, luată în considerare în situațiile ce urmează: când boala devine ireversibilă, în cazul eșecului terapeutic, dacă apar evenimente neurologice (examinare neurologică devastatoare, hemoragie intracraniană semnficativă), sau insuficientă multiorganică.

V. SITUAȚII SPECIALE ÎN TIMPUL TRATAMENTULUI ECMO

A. Schimbarea circuitului ECMO. O schimbare a întregului circuit ECMO este luată în considerare (i) dacă presiunile pre-membranei depășesc 350 mm Hg fără modificarea presiunii post-membrană sau dacă prin inspectarea vizuală a tubului se observă că acesta este puternic trombozat; (ii) dacă eliminarea CO_2 a fost afectată în ciuda cresterii la maxim a debitului de gaz și dacă circuitul este foarte coagulat; (iii) dacă există scurgeri de gaz în sânge și circuitul este foarte coagulat; și (iv) dacă există consum mare de trombocite. Un nou circuit ECMO vă poate ajuta să corectați o coagulopatie preexistentă sau o distrugere plachetară. Dacă circuitul trebuie schimbat, atunci un altul trebuie pregătit, pacientul este deconectat pas cu pas de la ECMO, vechiul circuit este întrerupt, iar cel nou este conectat, cu grijă pentru a nu pătrunde aer în sistem și pentru a menține punțile sterile.

B. Biopsia pulmonară. Cauzele ireversibile ale insuficienței respiratorii, cum ar fi displazia capilară alveolară (ACD) sau alte forme de hipoplazie pulmonară, nu sunt de obicei cunoscute anterior tratamentului ECMO. Dacă funcția pulmonară nu se îmbunătățește după o perioadă prelungită (de 1-2 săptămâni de tratament ECMO), biopsia pulmonară poate fi efectuată printr-o toracotomie. Biopsia pulmonară asociată cu terapia anticoagulantă în timpul ECMO prezintă un risc semnificativ de hemoragie și ar trebui efectuată de o echipă chirurgicală pediatrică experimentată.

C. Insuficiența cardiacă stângă și decompensarea atrială stângă. Dacă contractilitatea ventriculului stâng este sever afectată, sângele arterial nu va fi eliminat prin tractul de ejecție al ventriculului stâng, ceea ce duce la o creștere atât a presiunii diastolice la nivelul ventriculului stâng cât și a presiunilor atriale stângi. Acest lucru poate genera edem pulmonar semnificativ secundar hipertensiunii pulmonare care se crează dar și trombozei intracardiace și intravasculare secundară stazei. În această situație poate fi necesară decomprimarea („ventilarea") atriului stâng către partea venoasă a circuitului ECMO. Acest lucru poate fi realizat fie prin crearea unei septostomii atriale în laboratorul de cateterism cardiac, fie, dacă pacientul este deja canulat prin deschiderea toracelui și introducerea unei canule direct în atriul stâng.

VI. COMPLICAȚII

A. Mecanice. Problemele comune mecanice includ cheagurile în circuit (cel mai frecvent plasate în oxigenator, vezica urinară și punte), probleme canulare, defectarea oxigenatorului și prezența aerului în circuit. Ruptura tubului este o problemă rară, dar semnificativă. Întoarcerea venoasă deficitară către circuit face ca pompa să se închidă pentru a evita antrenarea aerului. Cauzele întoarcerii venoase eficitare de la pacient la circuitul ECMO includ hipovolemia, pneumotoraxul sau tamponada fiziologică. Motivele mecanice pentru întoarcerea venoasă deficitară legate de circuitul ECMO sunt poziția greșită a cateterului, diametrul mic al cateterului venos, lungimea excesivă a cateterului, tubulatura îndoită și lungimea insuficientă a coloanei hidrostatice (înălțimea pacientului depășește capătul pompei). Inițial, lichidele sunt administrate în continuare, în timp ce alte cauze ale întoarcerii venoase deficitare sunt excluse.

B. **Cardiovasculare.** Instabilitatea hemodinamică în timpul tratamentului ECMO poate fi rezultatul hipovolemiei, vasodilatației în timpul răspunsului inflamator septic, aritmiilor și embolismului pulmonar. Suprasarcina volemică, apărută în contextul scurgerii capilare, poate agrava complianța peretelui toracic și poate compromite schimbul de gaze. Ambele hipo- și hipertensiuna arterială pot apărea în timpul tratamentului ECMO neonatal. În registrul susținerii extracorporeale a vieții (ECLS), 22,3% dintre nou-născuții tratați ECMO au primit suport inotrop, iar 12% au primit vasodilatatoare pentru hipertensiune.

C. **Neurologice.** Sechelele neurologice apar de multe ori datorită acidozei și hipoxei prezente anterior începerii ECMO. Conform datelor din registrul ECLS, până în 2015 s-a produs hemoragie intracraniană în 7,4% din cazuri și infarct al CNS în 7% din cazuri în timpul terapiei ECMO neonatal. Hemoragiile intracraniene mici sunt gestionate prin optimizarea factorilor de coagulare și prin folosirea Amicar-ului. Hemoragiile intracraniene mari pot forța discontinuitatea ECMO. Crizele clinice apar la 8,9% din nounăcuții tratați cu ECMO.

D. **Renale.** Insuficiența renală poate justifica dializa, în timp ce supraîncărcarea cu lichid poate necesita hemofiltrare în timpul derulării ECMO. Datele din registrul ECLS arată că hemofiltrarea este o practică frecventă și a fost utilizată în 15,6% din totalul ECMO neonatale.

Tabelul 39.3. Testul UK neonatal ECMO; starea generală după 7 ani de viață

Starea generală la 7 ani de viață	ECMO (n = 93) (%)	Convențional (n = 92) (%)
Morți	31 (33)	54 (59)
Copii care nu au mai respectat tratamentul	6 (6)	4 (4)
Copii cu		
Dizabilități severe	3 (3)	0
Dizabilități moderate	9 (10)	6 (7)
Dizabilități ușoare	13 (14)	11 (12)
Copii cu		
Stare ușor deteriorată	21 (23)	15 (16)
Fără semne anormale sau dizabilități	10 (11)	2 (2)
Supraviețuitori evaluați, fără handicap	31/56 (55)	17/34 (50)

ECMO, oxigenarea membranară extracorporeală.
Sursa: Follow-up after completion of the McNally H, Bennett CC, Elbourne D, et al. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006;117(5):e845–e854.

VII. PROGNOSTIC

A. **Supraviețuire.** Baza de date ECLS a raportat rezultatele terapiilor ECMO la nivel mondial din 1985. Un total de 28.271 de cure ECMO cu (84% supraviețuire) pentru terapia respiratorie neonatală au fost raportate până în iulie 2015 (vezi Tabelul 39.1). În ultimul an, cea mai comună indicație pentru terapia ECMO a fost CDH, urmată de hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (PPHN), sindromul de aspirație de meconiu (MAS), sepsisul și RDS neonatal. Ratele de supraviețuire pentru aceste patologii sunt prezentate în Tabelul 39.2. Mortalitatea la 7 ani după finalizarea studiului UK Collaborative ECMO a fost de 33% în grupul ECMO și de 59% în grupul convențional (Tabelul 39.3).

B. **Neurodezvoltarea.** Urmărirea neurologică a fost stabilită la 7 ani de la finalizarea studiului „UK Collaborative ECMO" (vezi Tabelul 39.3). Atât copiii tratați cu ECMO cât și cei din grupurile de terapie convențională au avut tulburări de dezvoltare și evoluție neurologică defavorabilă dar în grupul ECMO au fost observate, rezultate mai bune pe fiecare palier comparativ cu terapia convențională. Ambele grupuri au prezentat pierderi senzoriale progresive ale auzului dar și dificultăți notabile ale procesul de învățare și prelucrare. Abilitățile cognitive nu au fost diferite, nivelul cognitiv fiind în limite normale pentru 76% dintre copiii din fiecare grup. Printre supraviețuitori, 55% în grupul ECMO și 50% în grupul convențional erau și copii fără dizabilități. Acest studiu sugerează că boala de bază are o influență majoră asupra morbidității și că efectul benefic al ECMO este încă vizibil după 7 ani.

Bibliografie

Extracorporeal Life Support Organization. Guidelines for neonatal respiratory failure. https://www.elso.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/8588d1a580cusersshyerdocumentselsoguidelinesforneonatalrespiratoryfailure13.pdf. Accessed June 1, 2016.

McNally H, Bennett CC, Elbourne D, et al. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006;117(5):e845–e854.

Short BL, Williams L, eds. *ECMO Specialist Training Manual.* 3rd ed. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization; 2010.

Van Meurs K, Lally KP, Peek G, et al, eds. *ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care.* 3rd ed. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization; 2005.

40 Şocul

Amir M. Khan

PUNCTE CHEIE

- Şocul rămâne o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate infantilă.
- Şocul neonatal poate fi cauzat de tonus vascular scăzut (şoc distributiv), volum sanguin inadecvat (şoc hipovolemic), diminuarea funcţiei cardiace (şoc cardiogen), flux sanguin restrictiv (şoc obstructiv) şi eliberarea inadecvată a oxigenului în ţesuturi (şoc disociativ).
- Tratamentul şocului se adresează etiologiei de fond implicând gestionarea efectelor sale sistemice şi cardiovasculare. Fluidele, inotropele, vasopresoarele şi substituţia cortizonică (hidrocortizon) sunt folosite pentru tratamentul şocului la nou-născut.

I. DEFINIŢIE. Şocul este definit ca o disfuncţie circulatorie acută care determină eliberarea insuficientă de oxigen şi nutrienţi către ţesuturi raportat la nevoile metabolice ale acestora, determinând disfuncţie celulară care duce la acidoză lactică, iar în lipsa tratamentului cauzează moarte celulară. Şocul rămâne o cauză importantă a mortalităţii şi morbidităţii neonatale. Prognosticul depinde de durata şi severitatea şocului şi de extinderea afectării organelor ţintă. Şocul poate duce la morbiditate pe termen lung incluzând afectarea neurologică severă datorată ischemiei cerebrale şi injuriei de reperfuzie. Prin urmare, recunoaşterea promptă a şocului, iniţierea terapiei adresată cauzei şocului şi menţinerea stabilităţii hemodinamice este esenţială. La nou-născutul prematur extrem, cele mai mici valori ale tensiunii arteriale care pot fi asociate cu afectarea organelor ţintă nu sunt bine stabilite; ca urmare şi tratamentul rămâne controversat.

II. ETIOLOGIA. Şocul la nou-născut se poate datora tonusului vascular scăzut (soc distributiv), diminuării funcţiei cardiace (şoc cardiogenic), fluxului sanguin restricţionat (şoc obstructiv) şi eliberării inadecvate de oxigen către ţesuturi (şoc disociativ). Şocul distributiv, cu sau fără disfuncţie miocardică, este cea mai frecventă cauză de hipotensiune în cadrul şocului, în special la nou-născutul prematur.

A. Şocul distributiv. Modificările tonusului vascular la nou-născut determină scăderea fluxului sanguin în ţesuturi datorită următoarelor mecamisme:

1. Afectarea vasoreglării prin creşterea sau dereglarea producţiei de oxid nitric (NO) în perioada de tranziţie neonatală, în special la nou-născutul prematur

2. Leziunea neurologică, întâlnită la pacienţii cu leziuni hipoxic-ischemice severe, care poate afecta reglarea neurovasculară
3. Declanşarea cascadei proinflamatorii, în sepsis, care produce vasodilataţie
4. Şocul anafilactic, este mai frecvent la copii, dar afectează rar nou-născutul

B. Şocul hipovolemic. Următoarele condiţii pot diminua volumul sanguin circulant:

1. Hemoragia placentară, ca în decolarea prematură sau placenta praevia
2. Hemoragia feto-maternă
3. Sindromul transfuzor-transfuzat
4. Hemoragia intracraniană
5. Hemoragia pulmonară masivă (frecvent asociată cu persistenţa de duct arterial PDA)
6. Pierderi sanguine în coagularea intravasculară diseminată (CID) sau alte coagulopatii severe
7. Extravazarea de plasmă în compartimentul extravascular, aşa cum se întamplă în cazul stărilor cu presiune oncotică scăzută sau în sindromul de pierdere capilară (ex. sepsis)
8. Deshidratarea prin pierderi lichidiene insensibile excesive sau diureză inadecvată, observată frecvent în cazul prematurilor cu greutate foarte mică la naştere

C. Şocul cardiogen prin disfuncţie miocardică. Diminuarea debitului cardiac prin funcţie miocardică scazută sau devierea fluxului sanguin prin canale accesorii determină şoc cardiogen. Câteva cauze comune ale şocului cardiogen neonatal includ următoarele:

1. PDA larg la nou-născuţii prematuri, care deviază fluxul sanguin din sistola ventriculară stângă în circulaţia pulmonară atunci când nu este compensat de o creştere a debitului cardiac ventricular stâng.
2. Asfixia intrauterină care determină depresie miocardică
3. Miocarditele virale şi bacteriene. Infecţiile virale congenitale (enteroviroze) sunt susceptibile să determine mai frecvent miocardite severe.
4. Aritmiile fetale sau neonatale afectează debitul cardiac
5. Malformaţiile arteriovenoase (MAV) importante (ex. MAV intracranian) care deviază o importantă cantitate a debitului cardiac din circulaţia sistemică
6. Disfuncţiile metabolice (ex. hipoglicemia) sau cardiomiopatia la nou-născuţii din mame diabetice

D. Şocul obstructiv. Restricţionarea întoarcerii venoase sau ejecţiei fluxului arterial în sistolă va diminua rapid debitul cardiac şi va determina şoc sever. Tipurile de obstrucţie a fluxului sanguin includ următoarele:

1. Obstrucţia venoasă
   a. Defectele cardiace congenitale incluzând anomalia totală a întoarcerii venoase pulmonare, cord triatriatum, atrezia tricuspidiană, atrezia mitrală
   b. Obstrucţia dobândită a fluxului venos prin prezenţa intravasculară a embolilor trombotici sau a celor de aer

c. Creşterea presiunii intratoracice determinate de presiunea crescută în căile aeriene, de pneumotorax, pneumomediastin sau pneumopericard

2. Obstrucţia arterială

a. Defectele cardiace congenitale incluzând atrezia sau stenoza pulmonară, atrezia sau stenoza aortică

b. Anomaliile vasculare: coarctaţia aortică sau arc aortic întrerupt

c. Stenoza hipertrofică subaortică ca în cazul hipertrofiei ventriculare la nou-născuţii din mamă diabetică cu debit ventricular stâng compromis

III. DIAGNOSTIC. La debutul şocului, mecanismele compensatorii menţin valorile TA în limite normale prin redistribuirea fluxului sanguin din piele, muşchi şi alte organe neesenţiale. Acest mecanism permite menţinerea în limite normale a valorilor TA şi a perfuziei organelor vitale şi poartă denumirea de şoc compensat. În timpul şocului compensat, manifestările clinice sunt discrete şi pot include creşterea rezistenţei vasculare sistemice (RVS) care determină scăderea perfuziei periferice (rece, paloare cu timp de recolorare crescut), tahicardie pentru a menţine debitul cardiac, pulsuri periferice slabe şi greu perceptibile (creşte TA diastolică), ileus (scade circulaţia sanguină splahnică) şi oligurie (scade perfuzia renală).

Dacă persistă starea clinică care a determinat şocul sau dacă etiologia subiacentă este severă (pneumothorax în tensiune) mecanismele compensatoare devin insuficiente pentru a menţine TA moment în care se instalează hipotensiunea sistemică. „Şocul decompensat" (necompensat) se referă la faza şocului în care pacientul dezvoltă hipotensiune, manifestată clinic prin scăderea perfuziei către organele vitale. Diminuarea perfuziei cerebrale determină alterări ale stării de conştienţă sau letargie. Diminuarea perfuziei coronariene creşte riscul de stop cardiac. La nou-născuţii prematuri, scăderea perfuziei sanguine cerebrale asociată cu scăderea aportului de oxigen în timpul hipotensiunii determină hemoragie cerebrală/intraventriculară şi leucolmalacie periventriculară cu consecinţe neurocomportamentale importante pe termen lung. În plus, la prematurii ELBW, vascularizaţia cortexului cerebral poate să răspundă la disfuncţia miocardică tranzitorie/şoc cu vasoconstricţie mai degrabă decât vasodilataţie, diminuând în continuare perfuzia cerebrală şi crescând riscul de afectare neurologică. Răspunsul fiziologic la creşterea RVS este alterat în şocul septic, eliberarea de mediatori inflamatori determinând vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii capilare. În aceste cazuri, hipotensiunea şi lărgirea/mărirea presiunii pulsului este un indicator precoce de şoc.

IV. EXAMENE PARACLINICE. Urmărirea semnelor vitale şi a indicatorilor de disfuncţie organică poate fi folositoare în diagnosticul şi monitorizarea şocului, dar iniţierea tratamentului nu trebuie să fie întârziată de investigaţiile de laborator indicatoare ale şocului. Şocul necompensat are ca rezultat eliberarea inadecvată de oxigen în ţesuturi ceea ce determină predominenţa metabolismului celular anaerob, cu producerea de acid piruvic şi lactic. Deci, acidoza metabolică indică frecvent perfuzie inadecvată. Măsurarea periodică a lactatului seric poate să ajute la anticiparea rezultatului, iar măsurarea seriată poate fi utilă în evaluarea răspunsului la intervenţiile medicale.

Alte investigaţii ar trebui să se focalizeze pe identificarea etiologiei subiacente şocului având la bază semnele clinice. O asemenea evaluare include ecocardiografia pentru aprecierea anatomiei şi funcţiei cardiovasculare, analize de laborator specifice pentru investigarea prezenţei infecţiei, anemiei, deshidratării etc. În plus, pentru definirea anatomiei cardiace, ecocardiografia funcţională poate fi utilă pentru evaluarea funcţiei cardiace în timp. Fluxul sânge la nivelul venei cave superioare dă indicii excelente despre fluxul sanguin de la nivelul jumătăţii superioare a corpului şi a fost folosit la evaluarea răspunsului intervenţiilor terapeutice pentru limitarea şocului.

Spectroscopia în infraroşu (NIRS) poate să ajute la evaluarea perfuziei periferice şi oxigenării cerebrale. Deşi utilizarea acestei tehnici în managementul şocului la nou-născuţi nu a fost pe larg studiată, ea este folosită destul de frecvent postoperator, la pacienţii cardiaci, pentru a măsura eliberarea adecvată de oxigen în ţesuturi, perfuzia organelor şi răspunsul la intervenţiile terapeutice.

V. TRATAMENTUL. Se adresează etiologiei subiacente şi gestionării efectelor sistemice şi cardiovasculare ale şocului. Fluidele, inotropele, vasopresoarele şi terapia substitutivă cu hidrocortizon (hidrocortizon replacement) sunt folosite pentru tratarea şocului la nou născuţi.

A. Terapia lichidiană (cu fluide) – abordarea iniţială presupune de obicei administrarea de cristaloizi, cum este serul fiziologic. Infuzia a 10-20 ml/kg de soluţie salină izotonă este utilizată pentru tratarea hipovolemiei suspicionată clinic. Dacă şocul se datorează anemiei cu sau fără pierdere de sânge, transfuzia de masă eritrocitară sau plasmă proaspătă concentrată pentru CID poate fi o alternativă mai bună decât soluţia salină obişnuită. Folosirea albuminei a fost propusă ca alternativă la infuzia de soluţii saline, deoarece ameliorează presiunea oncotică intravasculară, dar nu sunt dovezi că ar fi superioară administrării de soluţii normo saline. În gestionarea şocului, este importantă administrarea unui volum de lichide suficient pentru stabilizarea sistemului cardiovascular şi îmbunătăţirea/ameliorarea debitului cardiac. Din acest punct de vedere, măsurarea presiunii venoase centrale (CVP/PVC) poate orienta tratamentul şocului, mai ales la nou-născutul la termen. PVC este măsurată folosind un cateter al cărui capăt este poziţionat în atriul drept sau în VCS intratoracică. La majoritatea nou-născuţilor, menţinerea PVC între 5-8 mmHg prin infuzia de lichide este asociată cu ameliorarea debitului cardiac. Dacă PVC depăşeşte 5-8 mmHg, repetarea infuziei lichidiene nu este utilă. PVC este influenţată atât de factori non-cardiaci, cum sunt presiunile folosite în ventilaţia mecanică cât şi de factori cardiaci, cum este funcţia valvei tricuspide. Ambii factori pot afecta interpretarea şi utilizarea masurătorilor PVC.

B. Tratamentul suportiv. Corectarea factorilor inotropi negativi cum ar fi hipoxia, hipoglicemia sau alte tulburări metabolice ameliorează debitul cardiac. În plus, hipocalcemia apărută frecvent la nou-născuţii cu insuficienţă circulatorie, mai ales în condiţiile administrării unor cantităţi mari de lichide. În aceste condiţii, administrarea de calciu are frecvent efect inotrop pozitiv. Calciu gluconic 10% (100 mg/kg) poate fi infuzat lent, dacă nivelul calciului ionic sanguin este scăzut.

C. Medicaţia

1. Substanţele **inotrope** sunt utilizate pentru imbunătăţirea funcţiei cardiace şi includ următoarele (Tabelul 36.1):

   a. Aminele simpatomimetice sunt frecvent folosite la nou-născuţi. Avantajul folosirii lor include rapiditatea instalării efectelor, control simplu al dozelor administrate şi timpul scurt de injumătăţire.

   i. **Dopamina** activează receptorii în funcţie de doza administrată. La doze scăzute (0,5-2 microgr/kg/minut), dopamina stimulează receptorii dopaminergici periferici şi creşte fluxul sanguin renal, mezenteric şi coronarian, cu efect scăzut pe debitul cardiac. Administrată în doze intermediare (5-9 microgr/kg/min), dopamina are efect inotrop şi cronotrop pozitiv. Creşterea contractilităţii miocardice depinde în parte de depozitele miocardice de norepinefrină.

   ii. **Dobutamina** este o catecolamină sintetică cu cardioselectivitate relativă. La doze de 5-15 micrograme/kg/min, dobutamina creşte debitul cardiac cu efect minim asupra frecvenţei cardiace. Dobutamina poate scădea rezistenţa vasculară sistemică (SVR) şi este frecvent folosită în asociere cu dopamina pentru a imbunătăţii debitul cardiac în cazul diminuării funcţiei miocardice, deoarece efectele sale inotrop positive, sunt independente de depozitele de norepinefrină în comparaţie cu cele ale dopaminei. Cu toate acestea în cazul hipotensiunii rezultate prin scăderea SVR la nou-născuţii fără asfixie la naştere, dopamina rămâne vasopresorul de primă intenţie în tratamentul şocului.

   iii. **Epinefrina** are puternice efecte ino şi cronotrope în doze de 0,05-0,3 microgr/kg/minut. Aceste doze, au efecte mai mari asupra receptorilor beta 2 adrenergici de la nivelul vascularizaţiei periferice cu minime efecte la nivelul celor alfa adrenergici, rezultând scăderea SVR. Epinefrina nu este o alegere de primă intenţie la nou-născuţi; cu toate că poate avea efect la pacienţii care nu răspund la dopamină. Epinefrina este o terapie adjuvantă în asociere cu dopamina deoarece depozitele cardiace de norepinefrină se epuizează rapid la utilizarea prelungită şi la administrarea unor doze mari de dopamină.

   b. Milrinona este un inhibitor de fosfodiesteraza III care creşte conţinutul intracelular de AMPc, preferenţial la nivelul miocardului, determinând creşterea contractilităţii miocardice. Ameliorează funcţia miocardică diastolică mai rapid ca dobutamina. Milrinona scade de asemenea rezistenţa vasculară pulmonară (PVR) şi SVR prin creşterea nivelului AMPc în musculatura netedă a vaselor, necesitând frecvent infuzie lichidiană şi utilizarea dopaminei (vezi Anexa A pentru doze).

2. **Terapia vasopresoare.** Terapia vasopresoare este folosită pentru a creşte SVR şi a imbunătăţi tensiunea arterială care va restabili perfuzia organelor vitale. Aceasta include următoarele:

   a. Dopamina în doze mari (10-20 μgr/kg/min) determină vasoconstricţie prin eliberarea de norepinefrină din fibrele simpatice sau prin acţiune directă asupra receptorilor adrenergici. Nou-născuţii au rezerve scăzute de norepinefrină. Şocul rezistent la dopamină răspunde de obicei la **norepinefrină** sau la doze mari de **epinefrină**. Norepinefrina poate fi agentul preferat în şocul asociat cu SVR.

   b. Vasopresina a fost studiată iniţial în tratarea şocului la adulţi, experienţa utilizării la nou-născuţi este limitată. Este un hormon implicat în primul rând în reglarea postnatală a homeostaziei fluidelor dar joacă de asemena un rol semnificativ în menţinerea tonusului vascular. Deficitul de vasopresină poate apărea în hipotensiunea catecolamin-rezistentă din sepsis; de aici eficienţa raportată în şocul vasodilatator. Sunt date insuficiente despre utilizarea vasopresinei la nou-născuţi. Ea nu este folosită de rutină pentru tratarea şocului la copii dar poate fi o opţiune terapeutică în cazul unei vasoreglări periferice anormale. O acţiune benefică a terapiei cu vasopresină poate fi inhibarea creşterii guanozin monofosfatului ciclic (GMPc)-NO, indusă de un potent semnal vasodilatator care predomină în cazurile de sepsis, prin creşterea sintezei de NO, indusă de endotoxină sau inflamaţie. Doza uzuală de vasopresină este 0,0002-0,006/kg/min.

3. **Terapia substitutivă hidrocortizonică.** Corticosteroizii pot fi utili la nou-născuţii cu hipotensiune refractară la expansiune volemică şi medicaţie vasopresoare, în special la copiii prematuri. Hidrocortizonul stabilizează TA prin multiple mecanisme. Induce expresia receptorilor adrenergici cardiovasculari care este inhibată de folosirea îndelungată a agenţilor simpatomimetici şi de asemenea inhibă metabolizarea catecolaminelor. După administrarea hidrocortizonului, apare o creştere rapidă a calciului disponibil intracelular, determinând creşterea răspunsului la agenţii adrenergici. Creşterea TA este evidentă cel mai devreme la 2 ore de la administrarea hidrocortizonului. Pentru hipotensiunea refractară, hidrocortizonul se administrează în doze de 1 mg/kg. Dacă are efect, doza poate fi repetată la 8 ore, 2-3 zile. Ocazional, hipotensiunea va reapărea odată cu întreruperea terapiei cortizonice, necesitând o terapie de lungă durată cu suprimare lentă a dozelor de hidrocortizon.

VI. SCENARII CLINICE TIPICE ALE ŞOCULUI LA NOU-NĂSCUT ŞI GESTIONAREA ACESTUIA

A. Un nou născut cu greutate foarte mică la naştere în perioada imediat postnatală

1. Fiziologic prezintă tonus vascular scăzut, miocard imatur care este mult mai sensibil la schimbările postsarcinii şi producţiei de NO dereglată
2. Pragul TA care defineşte hipotensiunea la nou-născutul cu greutate foarte mică la naştere (VLBW) este neclar. În general, o TA medie care reflectă VG în săptămâni a nou-născutului este considerată adecvată dacă perfuzia periferică şi diureza sunt normale. Terapia vasopresoare a fost asociată cu un prognostic prost la nou-născuţii cu greutate extrem de mică la naştere (ELWB), dar rămâne neclar dacă acesta se datorează de fapt hipotensiunii sau terapiei administrate.
3. Terapia recomandată este dopamina şi folosirea judicioasă a volumelor dacă se suspectează hipovolemie. Este important să nu se administreze volume mari de lichid datorită creşterii riscului de displazie bronhopulmonară şi hemoragie intraventriculară la nou-născuţii prematuri. Hidrocortizonul poate fi considerat o alternativă pentru hipotensiunea dopamin-rezistentă.

B. Depresia perinatală la prematuri sau la nou-născuţii la termen

1. Fiziologia implică eliberarea de catecolamine endogene determinând sau nu creşterea RVS manifestată clinic prin paloare, aspect marmorat, perfuzie periferică slabă şi disfuncţie miocardică. Nou-născutul este foarte probabil euvolemic şi poate asocia hipertensiune pulmonară.
2. Terapia recomandată este dopamina cu sau fără dobutamină, până la 10 μg/kg/min. Milrinona poate fi luată în considerare, pentru scăderea postsarcinii şi pentru efectele inotrope, fără să existe riscul unei injurii miocardice continue datorită expunerii excesive la catecolamine. Unii nou-născuţi pot manifesta şoc vasodilatator şi ar putea să beneficieze de creşterea dozelor de dopamină. Culoarea tegumentelor şi evaluarea perfuziei periferice prin examen fizic pot fi folosite pentru a ghida terapia.

C. Şocul septic

1. Fiziologia implică hipovolemie relativă, disfuncţie miocardică, vasodilataţie periferică şi creşterea presiunii pulmonare secundar acidozei şi hipoxiei.
2. Terapia include resuscitare volemică cu cristaloizi (10-30 ml/kg) care poate fi repetată atât cât este nevoie şi administrare de dopamină 5-20 microgr/kg/min, cu sau fără epinefrină 0,05-0,3 μgr/kg/min. Ecocardiografia poate fi folosită pentru evaluarea funcţiei cardiace, fluxului în vena cavă superioară, debitului cardiac şi şunturilor intracardiace. Se ia în considerare ECMO (oxigenare membranară extracorporeală) pentru nou-născuţii >34 săptămâni VG care nu răspund la aceste intervenţii.

D. Nou-născuţii prematuri cu duct arterial permeabil (CAP)

1. Fiziologia include „furtul" ductal care poate compromite perfuzia organelor vitale şi creşterea şuntului stânga-dreapta care se însoţeşte de creşterea riscului de hemoragie pulmonară.
2. Terapia include evitarea dozelor mari de dopamină (>10 μg/kg/min) care pot accentua şuntul stânga-dreapta şi ca urmare se reduce perfuzia organelor vitale. Se foloseşte dobutamina ca inotrop cardiac. Se utilizează ventilaţia artificială pentru a creşte rezistenţa vasculară pulmonară prin creşterea PEEP ului (presiunii pozitive la sfârşitul expirului), menţinând însă hipercarbia permisivă şi evitând hiperoxia.

E. Nou-născuţii prematuri cu hipotensiune „presor-rezistentă"

1. O parte din nou-născuţii VLBW devin dependenţi de dozele mari de vasopresoare (de obicei dopamina) după primele zile de viaţă. Cauzele sunt: deficienţa relativă de cortisol, insuficienţa adrenaliană şi efectul de inhibare al receptorilor adrenergici.
2. Se ia în considerare administrarea hidrocortizonului în doze mici (1-3 mg/kg/zi pentru 2-5 zile, în 3 doze/zi); unele centre masoară de rutină nivelul cortisolului seric anterior începerii tratamentului, dar există o slabă corelaţie între nivelul cortisolului şi gradul hipotensiunii la nou-născuţii VLBW. Studiile susţin eficacitatea hidrocortizonului în creşterea TA la 2 ore de la administrare, deşi efectele neurologice pe termen lung la nou-născuţii VLBW rămân în continuare de investigat. Deoarece un raport publicat indică creşterea incidenţei perforaţiei intestinale la nou-născuţii trataţi simultan cu indometacin şi hidrocortizon, folosirea lor concomitentă nu poate fi recomandată până când nu vor fi disponibile studii mai aprofundate.

Lecturi sugerate

Carcillo JA. A synopsis of 2007 ACCM clinical practice parameters for hemodynamic support of term newborn and infant septic shock. *Early Hum Dev* 2014;90(suppl 1):S45–S47.

Dempsey EM, Barrington KJ. Evaluation and treatment of hypotension in the preterm infant. *Clin Perinatol* 2009;36:75–85.

Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol* 2016;40(3):174–188.

Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005;81:405–411.

Short BL, Van Meurs K, Evans JR, et al. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:S34–S39.

Dr.Zabavă-Ailincăi Cristina
Medic Rezident
Neonatologie

41 Bolile cardiace

John P. Breinholt

PUNCTE CHEIE

- Incidența bolilor congenitale de cord este cuprinsă între 0,6 și 0,8% din totalul nașterilor vii.
- Cele mai serioase leziuni cardiace congenitale sunt de obicei simptomatice în perioada neonatală.
- Diagnosticarea rapidă și tratamentul prompt al bolilor critice congenitale de cord poate salva vieți.

I. INTRODUCERE. Cardiologia pediatrică este o ramură relativ nouă a medicinei. Într-o carte medicală, la începutul secolului 20, dr. William Osler a catalogat bolile congenitale de cord ca fiind „de interes clinic limitat din moment ce într-un mare procent de cazuri, anomalia nu este compatibilă cu viața, sau nu se poate face nimic pentru remedierea defectului sau pentru ameliorarea simptomelor". Această ipoteză s-a schimbat dramatic în 1938, când dr. Robert Gross a ligaturat cu succes un duct arterial permeabil al unei fetițe de 7 ani la Chilgren's Hospital, în Boston. În anii care au urmat, posibilitățile terapeutice medicale, procedurale și intervențiile chirurgicale s-au îmbunătățit spectaculos, făcând posibilă tratarea unor afecțiuni și defecte din ce în ce mai complexe, ceea ce a dus la scăderea morbidității și mortalității.

În bolile congenitale de cord critice, prognosticul pacientului este dependent de: i) identificarea precoce și cu acuratețe a leziunii cardiace ii) evaluarea și tratarea afectărilor organice secundare. Prin urmare, medicii neonatologi și pediatrii au o mare responsabilitate deoarece ei sunt primii care evaluează și gestionează acești pacienți. Ulterior, o echipă multidisciplinară formată din personal cu diferite subspecialități medicale este necesară pentru a trata și evita efectele colaterale nocive ale bolii cardiace asupra inimii, plămânului și creierului. Aceste efecte includ falimentul creșterii, riscul infecțios crescut, boala vasculară pulmonară, întârzierea dezvoltării cognitive și deficitele neurologice. Acest capitol este o prezentare generală a evaluării și managementului/terapiei inițiale, efectuate de neonatologi și pediatrii, la nou-născuții și sugarii la care se suspicionează o boală congenitală de cord. Detalii suplimentare despre defectele cardiace specifice pot fi găsite în manualele actuale de cardiologie și chirurgie cardiacă pediatrică.

II. INCIDENȚA ȘI RATA DE SUPRAVIEȚUIRE. Incidența raportată a bolilor congenitale de cord la nou-născuții vii variază între 0,6 și 0,8% din totalul nașterilor vii, însemnând 25.000-35.000 de copii născuți cu boli congenitale de cord în fiecare an doar în SUA. Această incidență a rămas constantă în ultimele decade. Unele raportări indică o incidență mai mare, de 1,2%, care s-ar putea explica prin includerea fie a unor defecte minore care se rezolvă spontan, dar sunt identificate datorită perfecționării metodelor de diagnostic, fie prin includerea unor defecte ca bicuspidia aortică,

fără stenoză sau insuficiență, dar care au mare risc de a dezvolta boală cardiacă mai târziu, pe parcursul vieții. Datele obținute din studii populaționale mari sugerează că aproximativ 1 la 110 nașteri vii au boală congenitală de cord și aproximativ 25% din defectele congenitale de cord sunt considerate boli cardiace congenitale critice, care necesită intervenție în primul an de viață. Cei mai mulți dintre acești pacienți sunt identificați la sfârșitul perioadei neonatale. Cele mai comune leziuni cardiace congenitale, manifeste în primele săptămâni de viață sunt sumarizate în Tabelul 41.1.

Tabelul 41.1. Topul primelor cinci diagnostice întâlnite cel mai frecvent la diferite grupe de vârstă*

Diagnosticul	Procentul de pacienți
Vârsta la admisie: 0-6 zile (nr = 537)	
D-transpoziția de vase mari	19
Ventricul stâng hipoplazic	14
Tetralogie Fallot	8
Coarctația de aortă	7
Defect septal ventricular	3
Altele	49
Vârsta la admisie: 7-13 zile (nr =195)	
Coarctația de aortă	16
Defect septal ventricular	14
Ventricul stâng hipoplazic	8
D-transpoziția de vase mari	7
Tetralogia Fallot	7
Altele	48
Vârsta la admisie 14-28 zile (nr= 177)	
Defect septal ventricular	16
Coarctație de aortă	12
Tetralogie Fallot	7
D-transpoziția de vase mari	7
Canal arterial permeabil	5
Altele	53

*Reprodus cu permisiunea Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, eds. *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn.* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Progresele făcute în diagnosticul imagistic, chirurgia cardiacă și terapia intensivă au redus riscul operator al multor leziuni complexe. Mortalitatea în spital, post chirurgie cardiacă neonatală, s-a diminuat semnificativ în ultima decadă.

III. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE BOLILOR CONGENITALE DE CORD LA NOU-NĂSCUT.

Momentul manifestării clinice depinde de 3 elemente primare: (i) tipul și severitatea defectului congenital; (ii) alterarea fiziologiei cardiovasculare secundară tranziției circulatorii, în principal legată de **închiderea canalului arterial și de scăderea rezistenței vasculare pulmonare**; (iii) efectele *in utero* ale defectului cardiac.

În general, urgențele cardiace sunt rare la copii. De obicei, bolile cardiace severe debutează simptomatic cel mai probabil imediat postnatal. Primele 72 ore sunt foarte importante deoarece majoritatea afecțiunilor cardiace severe și amenințătoare de viață se manifestă în acest interval de timp.

A. Circulațiile paralele, necomunicante. Diagnosticul prezumtiv pentru această leziune este D-transpoziția de vase mari. (D-TVM). D-TVM este caracterizată de aorta care își are originea în ventriculul drept morfologic, prin urmare sângele venos sistemic care se întoarce în atriul și ventriculul drept nu trece prin circulația pulmonară. Artera pulmonară provine din ventricul stâng morfologic, așa încât sângele oxigenat din sistemul venos pulmonar care ajunge în atriul și ventriculul stâng se întoarce în circulația pulmonară. Astfel, cele două circulații funcționează în paralel dar sângele oxigenat nu ajunge în circulația sistemică.

Cele două zone unde sângele oxigenat poate intra în circulația sistemică sunt (i) CAP și (ii) Foramen ovale patent (PFO). Pe măsură ce CA se închide, datorită schimbărilor circulatorii tranziționale, singura sursă de sânge oxigenat ramâne PFO, care de obicei devine progresiv restrictivă. Fără intervenție terapeutică nou-născutul devine progresiv cianotic, dezvoltă acidoză metabolică, și în consecință șoc circulator.

Intervențiile paleative se efectuează de urgență pentru a preveni această situație clinică. Terapia include inițierea perfuziei cu prostaglandine, pentru a menține patența canalului arterial. Frecvent, această intervenție este insuficientă, iar septostomia atrială cu balon prin cateterizare cardiacă devine necesară. Medicația permite stabilizarea pacientului o perioadă de timp până la intervenția chirurgicală reparatorie prin switch arterial.

B. Afecțiunile obstructive cardiace stângi critice. Acest grup de boli include acele leziuni cardiace care necesită menținerea permeabilității canalului arterial pentru a avea flux sanguin sistemic. Pe măsură ce ductul arterial se închide, nou-născutul devine acidotic și dezvoltă șoc cardiogen. O parte dintre aceste defecte se pot manifesta tardiv, pe parcursul vieții; dar cele care debutează în primele 72 ore au la bază leziuni cardiace severe.

1. **Sindromul cordului stâng hipoplazic.** Acest defect are la bază hipoplazia structurilor cardiace stângi, inclusiv a valvelor mitrală și aortică (care pot fi stenozate sau atrezice), cavitatea ventriculară stângă poate fi mică sau absentă cu aorta ascendentă hipoplazică, incluzând coarctația.
2. **Stenoza valvulară aortică critică.** În forma cea mai severă, debitul sistemic este dependent de persistența canalului arterial, deoarece fluxul sanguin nu trece prin valva aortică pentru a susține circulația sistemică.

Formele mai puțin severe pot fi monitorizate și după perioada neonatală, acestea pot să nu necesite intervenție terapeutică luni sau ani de zile.

3. **Coarctația de aortă.** Cea mai comună formă de coarctație este cea juxtaductală, așa încât pe măsură ce canalul arterial se închide, apar manifestări ale debitului cardiac sistemic insuficient. Dacă nu pun probleme în perioada neonatală, formele de boală mai puțin severe pot fi descoperite la intervale de luni sau ani distanță. Cele care necesită intervenție rapidă și precoce sunt formele severe de coarctație.
4. **Arcul aortic întrerupt.** În cadrul acestei leziuni apare o discontinuitate între aorta ascendentă și cea descendentă. Există diferite tipuri distincte ale afecțiunii în funcție de localizarea discontinuității în raport cu vasele capului sau gâtului. Fără PDA nu există flux sanguin la nivelul părții inferioare a corpului.

C. Afecțiunile obstructive cardiace drepte critice. Acest grup de boli cardiace include defectele în care patența ductului arterial este necesară pentru menținerea fluxului sanguin pulmonar. În consecință, nou-născutul devine cianotic fără intervenția terapeutică necesară. Formele ușoare ale acestor defecte se vor manifesta mai târziu în cursul vieții, iar formele severe debutează în primele 72 ore postnatal.

1. **Atrezia pulmonară (AP).** Acest defect apare ca rezultat al nepermeabilizării valvei pulmonare în viața intrauterină. Prin urmare, circulația pulmonară este dependentă în întregime de ductul arterial. Acest defect se prezintă sub mai multe forme:
   a. AP cu sept interventricular intact. În această situație, fluxul sanguin din ventriculul drept nu are altă cale de ieșire decât prin regurgitare tricuspidiană cu șunt dreapta-stânga la nivelul foramen ovale. Presiunea crescută generată la nivelul ventriculului drept, în absența unei căi de ejecție a fluxului de sânge (outflow) din ventricul este corelată cu fistula de arteră coronară care poate fi dependentă de condițiile de presiune crescută în ventricul pentru fluxul de sânge coronarian. Aceasta reprezintă un factor de risc independent de boală.
   b. AP cu defect de sept ventricular. În cadrul unui astfel de defect, fluxul de sânge venos sistemic care intră în ventriculul drept se amestecă cu sângele venos pulmonar din ventriculul stâng și intră în circulația sistemică prin valva aortică.
   c. AP cu artere colaterale majore aortopulmonare (ACMAP). Această variantă a bolii nu este ductal dependentă de fluxul de sânge pulmonar. Arterele pulmonare native pot să fie sau nu prezente, sau uniform hipoplazice. Vasele colaterale provin din aorta descendentă și asigură fluxul sanguin pulmonar.
2. **Stenoza valvulară pulmonară critică.** În forma cea mai severă, fluxul de sânge pulmonar este dependent de PDA, deoarece sângele care traversează valva pulmonară *nu* este suficient pentru a asigura efectiv circulația pulmonară. Formele mai puțin severe pot fi monitorizate până după perioada neonatală și pot să nu necesite intervenție terapeutică luni sau ani de zile.
3. **Anomalia Ebstein.** Această afecțiune este consecința deplasării distale a valvei tricuspide în ventriculul drept. Rezultă astfel un atriu drept mărit, cu atrializarea ventriculului drept și micșorarea cavității ventriculare drepte funcționale. În forma cea mai severă, deplasarea valvei tricuspide poate obstrua tractul de ejecție al ventriculului drept, astfel devenind necesară prezența PDA.

D. Returul venos pulmonar anormal total (TAPVR). Conexiunile venoase pulmonare anormale se pot prezenta similar unui şunt larg stânga-dreapta, sau unui defect septal atrial, iar în forma sa obstructivă afecţiunea reprezintă o urgenţă chirurgicală. TAPVR obstructiv are manifestarea clinică iniţială similară hipertensiunii pulmonare, şi ar trebui luat în considerare atunci când terapiile consacrate/clasice ale hipertensiunii pulmonare sunt ineficiente. Nu există nici un tratament medical care să amelioreze această condiţie patologică. Există câteva raportări ale unor cardiologi intervenţionişti care au plasat stenturi percutanate pentru a ameliora obstrucţia, dar aceasta este o intervenţie paleativă care oferă timp pentru stabilizarea şi creşterea somatică a pacienţilor critici înainte de a suporta intervenţia chirurgicală.

Fără intervenţie promptă, multe din leziunile cardiace descrise mai sus pot avea morbiditate şi mortalitate semnificativă. Din fericire, în mod curent, multe dintre diagnostice sunt stabilite prenatal datorită îmbunătăţirii tehnologiei ecografice şi disponibilităţii ecocardiografiei. În absenţa diagnosticului prenatal, acestea şi alte forme ale bolilor cardiace prezente în perioada neonatală, deşi nu necesită intervenţie pe termen scurt, impun recunoaştere precoce şi tratament adecvat.

Semnele clinice importante trebuie să alerteze medicul cu privire la posibilitatea existenţei unei boli cardiace congenitale. Constatările clinice cheie care necesită evaluare suplimentară includ: (i) cianoza, (ii) insuficienţa cardiacă congestivă, (iii) colapsul sau şocul cardiovascular, (iv)suflul cardiac şi (v) aritmia.

IV. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE BOLILOR CARDIACE CONGENITALE

A. Cianoza

1. **Semnele clinice.** Cianoza (coloraţia cu tentă albăstruie a tegumentelor şi mucoaselor) este un semn comun de debut al bolilor congenitale de cord la nou-născuţi. În cazul bolilor congenitale de cord, cianoza este un indicator al hipoxemiei sau al scăderii saturaţiei arteriale de oxigen. Cu toate acestea, în funcţie de structura tegumentului subiacent, cianoza aparentă clinic nu este de obicei vizibilă până la o valoare a hemoglobinei desaturate >3 g/dl în sistemul arterial. Prin urmare, gradul de vizibilitate al cianozei depinde de severitatea hipoxemiei (care determină procentul saturaţiei de oxigen) şi de concentraţia hemoglobinei. De exemplu, luăm în considerare 2 copii cu grade similare de hipoxemie – fiecare având o saturaţie arterială în oxigen de 85%. Nou-născutul policitemic (hemoglobina 22 g/dl) va avea 3,3 g/dl (15% din 22) hemoglobină desaturată şi deci cianoza va fi mult mai vizibilă decât la nou-născutul anemic (hemoglobina 10 g/dl) care va avea doar 1,5 g/dl (15% din 10 g/dl) hemoglobină desaturată. De asemenea, sunt câteva situaţii când cianoza este asociată cu saturaţie arterială în oxigen normală. Cianoza centrală adevărată trebuie să fie generalizată (nu acrocianoză, coloraţia albăstrie a mâinilor şi picioarelor, care este o caracteristică normală a nou-nascutului), aceasta poate fi cel mai bine apreciată la nivelul mucoaselor.

Deoarece determinarea cianozei doar prin inspecţie vizuală poate fi o provocare, din motive deja invocate, efectuarea de rutină a pulsoximetriei pre şi post ductale a fost propusă ca test screening în primele 48 de ore de viaţă. Un studiu prospectiv din 2009 realizat în Suedia, a demonstrat o îmbunătăţire de până la 92% a ratei totale de detectare a circulaţiei ductal-dependente. Combinarea examenului fizic cu screening-ul de pulsoximetrie a demonstrat o sensibilitate mai mare comparativ cu cea a fiecărui test în parte. În 2011, secretariatul Serviciului Uman de Sănătate a recomandat ca defectele cardiace congenitale critice să fie adăugate la Panelul de Screening Uniform pentru nou-născuţi în SUA Implementarea acestei măsuri implică screeningul pulsoximetriei după primele 24 ore de viaţă, şi evaluarea ulterioară prin ecocardiografie a copiilor cu saturaţii >95%. Mai multe state au inclus această măsură în paleta de screening cu studii adiţionale în desfăşurare pentru a valida valoarea clinică şi eficienţa testului.

2. **Diagnosticul diferenţial.** Diferenţierea cauzelor cardiace de cele respiratorii ale cianozei în NICU este o problemă comună. Bolile pulmonare sunt o cauză frecventă de cianoză neonatală datorită şuntului intrapulmonar dreapta-stânga. Boala pulmonară primară (pneumonia, boala membranelor hialine, malformaţii arteriovenoase pulmonare), pneumotorax, obstrucţia căilor aeriene, compresia extrinsecă a plămânului (hernia diafragmatică congenitală, efuziuni pleurale etc.) şi anomaliile sistemului nervos central pot determina grade variate de hipoxemie manifestată ca cianoză la nou-născut. Pentru un diagnostic diferenţial complet al cauzelor pulmonare ale cianozei neonatale, vezi Capitolele 33-38. În final, cianoza clinică poate apărea la nou-născutul fără hipoxemie în caz de methemglobinemie şi policitemie accentuată. Tabelul 41.2 însumează diagnosticul diferenţial al cianozei neonatale.

B. Insuficienţa cardiacă congestivă

1. **Semne clinice.** ICC întânlită la nou-născut (sau la un pacient indiferent de vârstă) este un diagnostic **clinic** care se bazează pe prezenţa mai degrabă a câtorva semne şi simptome decât a unor caracteristici radiografice sau de laborator, care pot completa diagnosticul. Ele apar atunci când cordul este incapabil să asigure necesităţile metabolice ale ţesuturilor. Semnele clinice se datorează frecvent mecanismelor homeostatice prin care cordul încearcă să compenseze acest deficit. În stadiile precoce, nou-născutul poate fi tahipneic şi tahicardic cu efort respirator crescut, raluri, hepatomegalie şi întârziere a timpului de reumplere capilară. În contrast cu adultul, edemele sunt rar întâlnite. Diaforeza, dificultăţile de alimentaţie şi falimentul creşterii pot fi prezente. Transpiraţia în timpul alimentaţiei este un semn comun. În final, ICC se poate manifesta în mod acut prin colaps cardiorespirator, mai ales în cazul defectelor „inimii stângi" (vezi secţiunea VI.A). *Hidropsul fetal* este forma extremă a ICC intrauterine (vezi Capitolul 5).

2. **Diagnosticul diferenţial.** Vârsta la care se dezvoltă ICC depinde de efectele fiziologice ale leziunii responsabile. Când insuficienţa cardiacă se dezvoltă în primele săptămâni de viaţă, diagnosticul diferenţial include: (i) leziunea structurală care determină încărcare volemică sau presiune severă, (ii) leziunea miocardică primară care determină disfuncţie miocardică sau (iii) aritmie. Tabelul 41.3 însumează diagnosticul diferenţial al ICC la nou-născuţi.

Tabelul 41.2. Diagnosticul diferențial al cianozei la nou-născut
Leziuni cardiace primare
Flux sanguin pulmonar scăzut prin șunt intracardiac dreapta-stânga
Stenoza pulmonară critică
Atrezia tricuspidiană
Atrezia pulmonară cu sept interventricular intact
Tetralogia Fallot
Boala Ebstein
Întoarcere venoasă pulmonară anormală totală cu obstrucție
Flux sanguin pulmonar normal sau crescut, mixaj intracardiac
Sindromul cordului stâng hipoplazic
Transpoziția de vase mari
Trunchi arterial
Tetralogia Fallot cu atrezie pulmonară
Canal atrioventricular comun complet
Întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală fără obstrucție
Alte malformații de tip ventricul unic
Leziuni pulmonare (șunt intrapulmonar dreapta-stânga) (vezi Capitolele 32-38)
Boala pulmonară parenchimatoasă primară
Sindrom de aspirație (meconium sau sânge)
Sindrom de detresă respiratorie
Pneumonie
Obstrucția căilor aeriene
Atrezia sau stenoza coanală
Sindromul Pierre Robin
Stenoza traheală
Sling pulmonar (arteră pulmonară stângă aberantă)
Sindromul de atrezie a valvei pulmonare
(continuare)

Tabelul 41.2. *(Continuare)*
Compresie pulmonară extrinsecă
Pneumotorax
Emfizem pulmonar interstițial sau lobar
Chilotorax sau alte colecții pulmonare
Hernia difragmatică congenitală
Displazia sau distrofia toracică
Hipoventilația
Leziuni ale sistemului nervos central
Boli neuromusculare
Sedare
Sepsis
Malformații pulmonare arteriovenoase
Hipertensiunea pulmonară persistentă (vezi Capitolul 36)
Cianoza cu PO_2 normal
Methemglobinemia
Policitemia* (vezi Capitolul 46)

PO_2, presiunea parțială a oxigenului.
*În caz de policitemie, nou născuții au facies plethoric și congestie venoasă la nivelul extremităților, care dă aparenta cianoză distală; dar acești copii nu sunt de fapt hipoxemici (vezi textul).

C. Suflul cardiac. Suflurile cardiace se percep frecvent când examinăm nou-născutul. Se estimează că >50% din copii au murmur la un moment dat în copilăria lor, iar majoritatea acestor sunete apar în perioada neonatală. Suflurile cardiace auzite la nou-născuți în primele zile de viață sunt frecvent asociate cu boli cardiace structurale de un anumit tip, și deci necesită evaluare ulterioară, mai ales dacă se asociază și alte simptome. Oricum, nu este neobișnuit ca un murmur inocent să fie auzit în perioada de tranziție a circulației fetale, cum ar fi închiderea PDA. Alte sufluri cardiace tranzitorii pot fi percepute, în prezența unui defect septal ventricular muscular foarte mic care se închide sau dacă există stenoză de ramuri pulmonare periferice, care se datorează fluxului de sânge turbulent la nivelul ramurilor arterelor pulmonare și care dispare pe măsură ce acestea se dezvoltă.

Suflurile cardiace patologice tind să apară la vârste caracteristice. Suflu sistolic de ejecție din stenoza valvelor semilunare și suflu sistolic regurgitat caracteristic insuficienței valvulare atrioventriculare pot fi auzite foarte

Tabelul 41.3. Diagnosticul diferențial al insuficienței cardiace congestive la nou-născut
Suprapresiune
Stenoza aortică
Coarctația de aortă
Supravolum
Șunt stânga-dreapta la nivelul vaselor mari
Duct arterial permeabil
Fereastră aorto-pulmonară
Trunchi arterial comun
Tetralogia Fallot, atrezia pulmonară cu multiple colaterale aorto-pulmonare
Șunt stânga-dreapta la nivel ventricular
Defect septal ventricular
Canal atrioventricular comun
Ventricul unic fără stenoză pulmonară (include ventricul stâng hipoplazic)
Malformații arteriovenoase
Suprapresiune combinată cu supravolum
Arc aortic întrerupt
Coarctația de aortă cu defect septal ventricular
Stenoza aortică cu defect septal ventricular
Disfuncție miocardică
Primară
Cardiomiopatii
Boli metabolice congenitale
Genetică
Miocardite
(continuare)

Tabelul 41.3. *(Continuare)*
Secundară
Tahiartimii susținute
Asfixia perinatală
Sepsis
Obstrucția valvulară intrauterină severă (ex. stenoza aortică)
Închiderea prematură a ductului arterial

curând după naștere, în prima zi de viață. În contrast, suflurile datorate leziunilor cu șunt stânga-dreapta (suflul de defect septal ventricular sau suflul continuu de canal arterial permeabil) nu pot fi auzite până în săptămânile 2-4 de viață, când rezistența vasculară pulmonară scade și șuntul stânga-dreapta crește. În concluzie, **vârsta pacientului** la care suflul cardiac este auscultat prima data precum și **caracterul suflului** reprezintă indicii importante referitoare la natura malformației.

D. Aritmiile. Vezi secțiunea IX (Aritmiile) a acestui capitol pentru descrierea detaliată a identificării și managementului nou-născutului cu aritmie.

E. Ecocardiografia fetală. Datorită faptului că ecocardiografia fetală și ultrasonografia obstetricală sunt utilizate la scară largă, este din ce în ce mai frecventă situația în care fătul se naște cu un diagnostic prezumtiv de boală cardiacă congenitală. Această investigație are o valoare însemnată pentru echipa de medici care îngrijesc mama și copilul, ghidând planul de management perinatal, locul și momentul nașterii, dar și îngrijirea postnatală imediată a nou-născutului. Momentul recomandat pentru efectuarea ecocardiografiei fetale este la 18-21 de săptămâni de gestație, deși imagini rezonabile pot fi obținute cel mai devreme la vârsta gestațională de 16 săptămâni, iar ecografia transvaginală poate fi folosită în scopul diagnosticării fetușilor în primul trimestru de sarcină. Indicațiile ecografiei fetale sunt însumate în Tabelul 41.4. Este important de reținut că cele mai multe cazuri de boli cardiace congenitale diagnosticate prenatal apar în sarcini fără factori de risc cunoscuți. Cele mai severe forme de boală cardiacă congenitală pot fi diagnosticate precis cu ajutorul ecocardiografiei fetale. Coarctația de aortă, defectele septale atriale și ventriculare mici, TAPVR, stenoza pulmonară și aortică forma medie sunt defecte care pot scăpa nedecelate la ecocardiografia fetală. Este bine de știut că PDA poate masca o coarctație, iar circulația fetală necesită PFO pentru supraviețuire, și poate face incert diagnosticul unui defect de sept atrial. În general, în bolile cardiace congenitale complexe, principalul defect este identificat; iar vizualizarea completă a malformației cardiace se face prin examinări postnatale.

Tahi și bradiaritmiile fetale (intermitente sau persistente) pot fi detectate la examinarea ecografică obstetricală de rutină; prezența acestora impune efectuarea unei ecocardiografii fetale complete pentru a exclude

Tabelul 41.4. Indicații de ecocardiografie fetală
Indicații legate de făt
Suspiciune de boală cardiacă congenitală la ecografia de screening
Anomalii cromozomiale fetale
Anomalii anatomice fetale extracardiace
Aritmii cardiace fetale
Bradicardia persistentă
Tahicardia persistentă
Ritm neregulat
Hidrops fetal non-imun
Indicații legate de mamă
Boli cardiace congenitale
Boli metabolice materne
Diabet zaharat
Fenilcetonurie
Boli reumatice materne (ex. lupusul eritematos sistemic)
Expunerea ambientală maternă
Alcool
Medicație teratogenă cardiacă
Amfetamină
Anticonvulsivante
Fenitoina
Trimetadiona
Carbamazepina
Valproat
Isotretinoin
Litium carbonat
Infecții virale materne
Rubeolă
(continuare)

Tabelul 41.4. *(Continuare)*
Indicații legate de familie
Alt copil sau părinte cu boală cardiacă congenitală
Alt copil sau părinte cu boli genetice asociate cu boala cardiacă congenitală

posibilele boli cardiace structurale și pentru a evalua funcția ventriculară fetală.

Ecocardiografia fetală a ajutat la îmbunătățirea înțelegerii evoluției *in utero* a formelor severe de boală cardiacă congenitală. Aceasta, în schimb, a dus la dezvoltarea chirurgiei cardiace fetale. Unele instituții au început intervențiile atât în cazul stenozei de valvă semilunară, cât și în cazul altor defecte selectate. Acest progres reprezintă o metodă nouă promițătoare de tratament a bolilor cardiace congenitale, dar, sunt necesare cercetări ulterioare pentru evaluarea rezultatelor.

V. EVALUAREA NOU-NĂSCUTULUI CU SUSPICIUNE DE BOALĂ CARDIACĂ CONGENITALĂ.

Cel mai comun și precoce debut smptomatic al unei boli cardiace congenitale la nou-născut este colapsul circulator. În acest caz, tratamentul de urgență al șocului circulator trebuie să preceadă diagnosticarea bolii cardiace. Debitul cardiac scăzut trebuie să ridice suspiciunea unei afecțiuni cardiace congenitale.

A. Evaluarea inițială

1. **Examinarea fizică.** Examinarea fizică trebuie să fie extinsă și la alte sisteme. Examinatorii neexperimentați se axează frecvent numai pe prezența sau absența suflului cardiac, dar multe alte semne pot ghida diagnosticul și deciziile terapeutice.

   a. Inspecția. Cianoza poate fi observată prima dată la inspecția mucoaselor și/sau a patului unghial (vezi sectiunea IV.A.1). Tegumentele marmorate sau/și teroase reprezintă indicii importante ale compromiterii cardiovasculare și ale șocului incipient. În timp ce inspectăm nou-născutul, o atenție deosebită ar trebuie acordată modului în care acesta respiră, inclusiv prezenței efortului respirator și folosirii mușchilor accesori.

   b. Palparea. Palparea **extremităților distale** acordând atenție temperaturii lor și timpului de recolorare este imperativă. Deși extremitățile reci, cu timp de recolorare prelungit pot ridica suspiciunea de sepsis, ar trebui de asemenea să ridice și suspiciunea unei boli cardiace congenitale. În timp ce palpăm extremitățile distale, se notează prezența și caracterul pulsurilor arteriale distale. Diminuarea sau absența pulsurilor distale sunt sugestive pentru obstrucția de arc aortic. Palparea *precordială* poate da informații sugestive pentru boala cardiacă congenitală. O vibrație fină precordială/murmur precordial este prezent în obstrucția, cel puțin moderată, a ejecției pulmonare sau aortice. Un defect de sept ventricular restrictiv cu presiune scăzută în VD poate de asemena genera o vibrație; dar acestea sunt mai puțin probabile în perioada

neonatală precoce. Un precord hiperdinamic sugerează existența unui șunt semnificativ stânga-dreapta.

c. Auscultația. Această parte a examenului ar trebui efectuată sistematic și fără grabă, pentru a identifica suflurile cardiace. Multe defecte cardiace congenitale severe nu asociază suflu în perioada neonatală. În primul rând, se ascultă ritmul cardiac pentru a determina dacă acesta este regulat. În al doilea rând, se ascultă zgomotele cardiace. Al doilea zgomot este important, deoarece dedublarea lui indică prezența a două valve semilunare. El poate să difere la nou-născuții care au frecvență cardiacă crescută. Cu toate acestea prezența zgomotului 3 sau 4 evidențiază mult mai sugestiv un nou-născut în criză. Deosebirea lor este dificilă, dar prezența oricăruia dintre ele este anormală și impune consultații și evaluări ulterioare. Un clic sistolic de ejecție sugerează stenoza valvulară pulmonară sau aortică.

Prezența și intensitatea suflurilor sistolice sugerează tipul și severitatea leziunii anatomice subiacente. Aceste sufluri se pot asocia unor patologii ca (i) stenoza valvei semilunare sau a tractului de ejecție, (ii) șuntul printr-un defect septal, (iii) regurgitarea valvulară atrioventriculară. Suflurile diastolice sugerează întotdeauna patologie cardiovasculară. Pentru o descriere mai completă a auscultației cardiace, consultați textele de cardiologie din lista de referințe.

O căutare atentă a altor anomalii este esențială deoarece bolile cardiace congenitale sunt acompaniate de cel puțin o malformație extracardiacă la 25% din pacienți. Tabelul 41.5 însumează malformațiile și sindroamele cromozomiale asociate frecvent bolilor cardiace congenitale.

2. **Tensiunea arterială la cele patru extremități.** Măsurarea tensiunii arteriale ar trebui făcută la nivelul extremităților superioare și inferioare bilateral. Extremitățile inferioare ar trebui să aibă tensiuni echivalente, deoarece sunt localizate distal de orice obstrucție a arcului aortic. O diferență între tensiunea arterială la nivelul membrelor inferioare se datorează modului de măsurare și nu este indicator de boală. Măsurarea automată a tensiunii arteriale este cel mai frecvent folosită azi, dar la nou-născutii mici, cu pulsuri greu de palpat, măsurarea manuală a tensiunii arteriale cu amplificare Doppler poate fi necesară pentru acuratețea procedurii. O valoare a TA sistolice mai mare cu 10-15 mmHg la nivelul membrelor superioare comparativ cu cele inferioare, este anormală și sugerează coarctația de aortă, hipoplazia arcului aortic sau arc aortic întrerupt. Trebuie precizat că anomaliile de arc aortic au un gradient al tensiunii arteriale sistolice dar puțin sensibil; acest gradient **nu** va fi prezent la nou-născutul cu anomalii de arc aortic la care ductul arterial este patent și non-restrictiv. În concluzie, lipsa unui gradient la nou-născut nu exclude definitiv coarctația de aortă sau alte anomalii ale arcului aortic, dar prezența unui gradient semnificativ este diagnostică pentru acest tip de anomalii.

3. **Pulsoximetria.** Multiple studii arată o îmbunătățire a detectării bolilor cardiace congenitale prin efectuarea pulsoximetriei de rutină. În multe țări aceasta este considerată parte a evaluării neonatale. Abordarea inițială include măsurarea puloximetriei pre și post ductal, la nivelul extremităților, la >24 ore după naștere. Valorile <95% impun evaluare

Tabelul 41.5. Anomalii cromozomiale, sindroame și asocieri comune ale cardiopatiilor congenitale

	Incidența aproximativă sau modul transmiterii	Caracteristici extracardiace	Caracteristici cardiace
Anomalii cromozomiale			
Trisomia 13 (Sindromul Patau)	1/5.000	SGA; faciesuri (hipoplazie mediofacială, cheilo-palato schizis, microftalmie, urechi mici); anomalii ale creierului (holoprosencefalie, microcefalie); aplazia cutis congenitală a scalpului; polidactilie	≥80% au defecte cardiace; cel mai frecvent DSV
Trisomia 18 (Sindromul Edwards)	1/3.000 Femei:bărbați = 3:1	SGA; facies (dolicocefalie, occiput proeminent fante palpebrale mici, posterioare, urechi rotate, mandibule mici); sternul scurt; extremitățile inferioare cu degetele supranumerare „pumnii strânși“	≥95% au defecte cardiace, cel mai frecvent DSV (uneori multiplu); regurgitare valvulară care afectează adesea mai mult de o valvă (boală polivalvulară)
Trisomia 21 (Sindromul Down)	1/660	Facies (brahicefalie, occiput aplatizat, hipoplazie mediofacială prognatism mandibular, fisuri palpebrale, falduri epicantale, pete Brushfield, limbă mare); pliu simian, clinodactilie cu degetul scurt; hipotonia pronunțată	40-50% au defecte cardiace, CAVC, DSV cel mai frecvent, de asemenea TOF, DSA, PDA complex apar foarte rar
45,X (Sindromul Turner)	1/2.500	Limfedemul mâinilor, picioarelor; statură mică, faciesuri (triunghiulare cu despicarea fisuri palpebrale, urechi mici); torace în formă de scut	25-45% au defecte cardiace precum coarctația de aortă, sau valvă aortică bicuspidă.

(continuare)

Tabelul 41.5. Anomalii cromozomiale, sindroame şi asocieri comune ale cardiopatiilor congenitale *(Continuare)*

	Incidenţa aproximativă sau modul transmiterii	Caracteristici extracardiace	Caracteristici cardiace
Defecte ale unei singure gene			
Sindrom Noonan	AD	Facies (hipertelorism, pliuri epicantice, fantă palpebrală oblică în jos, ptoză); urechi jos implantate; gât scurt, cu linia de implantare a părului joasă, torace în formă de scut, criptorhidie la bărbaţi	50% au defecte cardiace, precum stenoza de valvă pulmonară, DSA sau CM hipertrofică
Sindrom Holt Oram	AD	Spectru de anomalii ale membrelor superioare şi ale articulaţiei umărului	≥50% au defecte congenitale cardiace, de obicei DSA sau DSV
Sindrom Allagile	AD	Colestază, facies (micrognaţie, frunte lată, ochi înfundaţi în orbite,) anomalii vertebrale, modificări oculare	Asociază defecte cardiace în 90% din cazuri. Stenoza pulmonară periferică este cea mai frecventă
Sindroame cu deleţie genică			
Sindromul Williams (deleţie 7q11)	1/7.500	SGA, falimentul creşterii, facies (fante palpebrale scurte, piramidă nazală plată, iris stelat, buze proeminente, edem periorbital,copii delicaţi, cu alimentaţie dificilă, personalitate prietenoasă în copilărie, deficit mental caracteristic (performanţe motorii mai reduse decât cele verbale)	50-70% au defecte cardiace, cel mai frecvent stenoză aortică supravalvulară, alte stenoze arteriale, inclusiv SPP, CoA, stenoză de arteră renală şi arteră coronară
Sindromul Di George (deleţie 22q11)	1/6.000	Hipoplazie/Aplazie timus, hipoplazia/aplazia paratiroidiană, palatoschizis sau incompetenţă velofaringiană	Arc aortic întrerupt şi malformaţii conotruncale inclusiv trunchi arterial comun, TOF
Asocieri			
VACTERL		Defecte vertebrale, atrezie anală, defecte cardiace, fistulă TE, anomalii renale, defecte ale membrelor	Aproximativ 50% au defecte cardiace, cel mai frecvent DSV.
CHARGE		Coloboma, defecte cardiace, atrezie coanală, deficit mental şi de creştere, hipoplazia genital la (bărbaţi), anomalii ale urechii şi/sau surditate	50-70% au defecte cardiace, cel mai frecvent anomalii conotruncale (TOF, trunchi arterial, DORV)

SGA, nou-născuţi cu greutate mică pentru vârsta gestaţională; CM, cardiomiopatia; CoA, coarctaţia de aorta; DCVD, dublă cale de ejecţie a ventriculului drept (DORV); DSA, defect septal atrial; DSV, defect septal ventricular; SPP, stenoză pulmonară periferică; TE, traheoesofagiană; TF, tetralogia Fallot (TOF)

ecocardiografică ulterioară. Unii investigatori sugerează că limita trebuie ajustată pentru pacienții născuți la altitudine.

4. **Radiografia cardiopulmonară.** Incidența frontală și laterală a toracelui trebuie efectuată (dacă este posibil). La sugari și nou-născuți, dimensiunea cordului poate fi dificil de determinat datorită umbrei suprapuse a timusului. Cu toate astea, radiografia toracică poate oferi informații utile. În afara aprecierii dimensiunii cordului, trebuie stabilit situsul cardiac și visceral (dextrocardia și *situs inversus* sunt frecvent acompaniate de boli cardiace congenitale). Orientarea arcului aortic (stânga sau dreapta) poate fi frecvent determinată; un arc aortic orientat spre drepta este asociat cu boli cardiace congenitale la >90% din pacienți. Câmpurile pulmonare negre sau slab perfuzate sugerează flux sanguin pulmonar diminuat, în timp ce câmpurile pulmonare difuz opace pot evidenția un flux pulmonar crescut sau hipertensiune atrială stangă semnificativă.

5. **Electrocardiograma (ECG).** ECG-ul neonatal reflectă relația hemodinamică existentă *in utero*; prin urmare, acesta se remarcă prin predominența VD. Multe forme de boală cardiacă congenitală au efecte hemodinamice minime prenatal, și în consecință ECG-ul este frecvent „normal pentru vârstă" în ciuda patologiei structurale semnificative (ex. transpoziția de vase mari, tetralogia Fallot). De-a lungul perioadei neonatale, perioadei de sugar și copilăriei, ECG-ul se modifică datorită schimbărilor ce apar fiziologic, având ca rezultat modificările dimensiunilor cavităților cardiace și grosimii miocardice. Majoritatea constatărilor de pe ECG-ul neonatal ar fi considerate anormale la un copil mare sau la adult, de aceea este esențial să ne raportăm la tabele de valori normale specifice vârstei, pentru cei mai mulți parametrii ECG. Tabelele 41.6 și 41.7 cuprind valori ECG normale pentru nou-născutul la termen și pentru prematur.

   Când interpretăm un ECG, ar trebui să ținem cont de următoarele: (i) rata și ritmul (ii) axa undelor P, QRS și T; (iii) intervalele de conducere intracardiacă (iv) semne ale dilatației sau hipertrofiei camerelor cardiace; (v) semne evidente ale afectării pericardice, ischemiei, infarctului sau tulburărilor electrolitice; (vi) dacă traseul ECG se suprapune peste tabloul clinic. Când ECG-ul este anormal, trebuie inițial verificat dacă electrozii sunt corect plasați; o simplă verificare a amplasării electrozilor poate fi facută comparând complexele QRS în derivația D I și derivația precordială V_6 – acestea trebuie sa aibă morfologie similară dacă electrozii au fost amplasați corect. ECG-ul nou-născuților prematuri este oarecum diferit de cel al nou-născuților la termen (Tabelul 41.7).

6. **Testul la hiperoxie.** Trebuie luat în calcul pentru toți nou-născuții suspectați de boală cardiacă congenitală critică (nu doar pentru cei care sunt cianotici). **Acesta este singurul test, sensibil și specific folosit ca instrument în evaluarea inițială a nou-născutului cu suspiciune de boală cardiacă.** În spitalele cu acces facil la ecocardiografie, testul complet la hiperoxie nu este necesar; deoarece acest test este valoros doar când ecocardiografia nu este rapid disponibilă.

   Pentru a investiga posibilitatea unui șunt dreapta-stânga intracardiac fix, presiunea parțială a oxigenului trebuie măsurată în aerul atmosferic (dacă este tolerat) urmat de măsurători repetate cu pacientul primind 100% oxigen inspirat (testul la „hiperoxie"). Dacă este posibil, presiunea parțială a oxigenului arterial (PO_2) trebuie măsurată direct prin puncție arterială, deși

Tabelul 41.6. Valorile standard ale ECG la nou-născut

	Vârsta (în zile)			
Parametrii	**0–1**	**1–3**	**3–7**	**7–30**
Nou-născuții la termen				
Alura ventriculară (bpm)	122 (99–147)	123 (97–148)	128 (100–160)	148 (114–177)
Axa QRS (grade)	135 (91–185)	134 (93–188)	133 (92–185)	108 (78–152)
Interval PR, II (s)	0,11 (0,08–0,14)	0,11 (0,09–0,13)	0,10 (0,08–0,13)	0,10 (0,08–0,13)
Durata QRS (sec)	0,05 (0,03–0,07)	0,05 (0,03–0,06)	0,05 (0,03–0,06)	0,05 (0,03–0,08)
Amplitudinea R în V_1 (mm)	13,5 (6,5–23,7)	14,8 (7,0–24,2)	12,8 (5,5–21,5)	10,5 (4,5–18,1)
Amplitudinea S în V_1 (mm)	8,5 (1,0–18,5)	9,5 (1,5–19,0)	6,8 (1,0–15,0)	4,0 (0,5–9,7)
Amplitudinea R în V_6 (mm)	4,5 (0,5–9,5)	4,8 (0,5–9,5)	5,1 (1,0–10,5)	7,6 (2,6–13,5)
Amplitudinea S în V_6 (mm)	3,5 (0,2–7,9)	3,2 (0,2–7,6)	3,7 (0,2–8,0)	3,2 (0,2–3,2)

(continuare)

Tabelul 41.6. Valorile standard ale ECG la nou-născut *(Continuare)*

Parametrii	Vârsta (în zile) 0–1	1–3	3–7	7–30
Nou-născuți prematuri				
Alura ventriculară (bpm)	141 (109–173)	150 (127–182)	164 (134–200)	170 (133–200)
Axa QRS (grade)	127 (75–194)	121 (75–195)	117 (75–165)	80 (17–171)
Interval PR, II (s)	0,10 (0,09–0,10)	0,10 (0,09–1,10)	0,10 (0,09–0,10)	0,10 (0,09–0,10)
Durata QRS (sec)	0,04	0,04	0,04	0,04
Amplitudinea R în V_1 (mm)	6,5 (2,0–12,6)	7,4 (2,6–14,9)	8,7 (3,8–16,9)	13,0 (6,2–21,6)
Amplitudinea S în V_1 (mm)	6,8 (0,6–17,6)	6,5 (1,0–16,0)	6,8 (0,0–15,0)	6,2 (1,2–14,0)
Amplitudinea R în V_6 (mm)	11,4 (3,5–21,3)	11,9 (5,0–20,8)	12,3 (4,0–20,5)	15,0 (8,3–21,0)
Amplitudinea S în V_6 (mm)	15,0 (2,5–26,5)	13,5 (2,6–26,0)	14,0 (3,0–25,0)	14,0 (3,1–26,3)

Sursa: Davignon A, Rautaharja P, Boiselle E, et al. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* 1980;1(2):123–131; Sreenivasan VV, Fisher BJ, Liebman J, et al. Longitudinal study of the standard electrocardiogram in the healthy premature infant during the first year of life. *Am J Cardiol* 1973;31(1):57–63.

Tabelul 41.7. Caracteristici ale ECG-ului la prematuri (comparativ cu nou-născuții la termen)

Alura ventriculară
Alura în repaus este ușor crescută, dependentă de efort și cu variație circadiană (bradicardia sinusală în timpul somnului de 70 bpm poate fi normală)
Conducerea intracardiacă
Durata PR și QRS puțin mai scurtă
QTc maxim <0,44 s (mai lungă decât la nou-născutul la termen QTc <0,40 sec).
Complexul QRS
Axa QRS în plan frontal este orientată cu atât mai la stânga cu cât vârsta gestațională este mai mică
Amplitudinea QRS mai scazută (posibil datorită masei musculare mai reduse)
Predominența ventriculară dreaptă mai mică în precordialele drepte

Sursa: Reprodus cu permisiune din Thomaidis C, Varlamis G, Karamperis S. Comparative study of the electrocardiograms of healthy fullterm and premature newborns. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(5):653–657.

valorile PO_2 măsurate cu monitor transcutanat de oxigen sunt de asemenea acceptabile (MTCO). **Pulsoximetria nu poate fi folosită** pentru documentare; la un nou-născut care primește 100% oxigen, o valoare a saturației de oxigen de 100% poate fi obținută cu o presiune PO_2 arterială de la 80 torr (anormal) la 680 torr (normal, vezi secțiunea IV.A.1).

Măsurătorile (gazelor arteriale sau MTCO) trebuie efectuate atât pre cât și postductal iar locul exact al măsurătorii PO_2 trebuie menționat deoarece unele malformații congenitale cu flux desaturate de sânge care intră în aorta descendentă prin ductul arterial determină „cianoza diferențială" (ca în hipertensiunea pulmonară persistentă neonatală). Conținutul de oxigen al sângelui mult mai mare la nivelul părții superioare a corpului comparativ cu cea inferioară poate fi un indiciu important pentru diagnosticarea unor astfel de leziuni, incluzând toate formele de obstrucție critică de arc aortic sau obstrucție la ejecția din ventriculul stâng. Există de asemenea cazuri rare de „cianoză diferențială inversă", cu saturații crescute în partea inferioară a corpului și scăzute în cea superioară. Această situație apare la copiii cu transpoziție de vase mari cu șunt anormal arteră pulmonară-aortă, în cazul coarctației și arcului aortic întrerupt sau a rezistenței vasculare pulmonare suprasistemice („circulația fetală persistentă").

Când un pacient respiră 100% oxigen, o valoare a PO_2 >250 torr la nivelul membrelor superioare și inferioare exclude boala cardiacă cianogenă structurală critică. O valoare a PO_2 arterial <100 torr, în absența clară a unei boli pulmonare (cu test la hiperoxie eșuat) este cel mai probabil consecința unui șunt intracardiac dreapta-stânga și sugerează prezența bolilor cardiace congenitale cianogene. Pacienții care au un PO_2 arterial între 100 și 250 torr

pot avea o boală cardiacă structurală, cu mixing intracardiac complet şi flux sanguin pulmonar mult crescut, aşa cum se întâlneşte ocazional în bolile cu „ventricul unic" ca de exemplu sindromul de cord stâng hipoplastic. **Dacă testul la hiperoxie eşuează este foarte probabil ca acel nou-născut să sufere de o boală cardiacă congenitală care implică circulaţia sistemică şi pulmonară ductal-dependentă şi ar trebui să primească PGE_1 până la stabilirea diagnosticului de boală cardiacă structurală** (vezi secţiunea V.B.2).

B. Stabilizarea şi transportul. Pe baza evaluării iniţiale, dacă un copil ridică suspiciuni majore pentru o boală cardiacă congenitală, managementul medical precum şi investigaţiile efectuate trebuie planificate astfel încât să ajute la stabilirea unui diagnostic anatomic definitiv. Aceasta poate include transportul nou-născutului la un alt centru medical unde există un cardiolog pediatru.

1. **Resuscitarea iniţială.** Pentru nou-născutul cu debit cardiac diminuat sau şoc evident, atenţia este focusată pe elementele de bază pentru susţinerea vieţii. Trebuie stabilite şi menţinute o cale aeriană sigură dar şi ventilaţia adecvată. Accesul vascular optim este esenţial, inclusiv pe linie arterială. La nou-născut, acest abord este cel mai facil de realizat prin cateterizarea vaselor ombilicale. Resuscitarea volemică, suportul inotrop şi corecţia acidozei metabolice sunt necesare pentru îmbunătăţirea debitului cardiac şi a perfuziei tisulare (vezi Capitolul 40).

2. **PGE_1.** Nou-născutul care nu „trece" testul la hiperoxie (sau are un rezultat echivoc în asociere cu alte semne şi simptome de boală cardiacă congenitală) şi de asemenea nou-născutul care prezintă şoc în primele 3 săptămâni de viaţă, este foarte probabil să aibă o boală cardiacă congenitală. Aceşti nou-născuţi au cel mai probabil defecte congenitale cu circulaţie sistemică sau pulmonară ductal dependent sau au DAP care favorizează mixing-ul intercirculator.

   PGE_1 administrată în perfuzie continuă are efecte adverse importante care trebuie anticipate. Determină apnee la 10-12% dintre nou-născuti, de obicei în primele 6 ore de la administrare. Prin urmare, copiii care vor fi transferaţi în altă instituţie în timp ce primesc PGE_1 trebuie intubaţi pentru menţinerea unei căi aeriene stabile înainte de a părăsi spitalul. La cei care nu sunt transferaţi, intubaţia poate să nu fie necesară, dar monitorizarea continuă cardiorespiratorie este esenţială. În plus, PGE_1 determină vasodilataţie şi în consecinţă hipotensiune la mulţi dintre sugari. O linie venoasă separată trebuie asigurată pentru administrarea soluţiilor care menţin echilibrul volemic la orice nou-născut care primeşte PGE_1, mai ales la cei care necesită transport.

   Alte informaţii, referitoare la reacţiile adverse, doze şi administrarea PGE1, se găsesc în secţiunea VIII.A.

   Importanţa iniţierii administrării PGE_1 nu poate fi subestimată la nou-născuţii cu suspiciune puternică de cardiopatie congenitală (test la hiperoxie eşuat şi/sau IC acută, severă). La nou-născutul cu flux pulmonar duct-dependent, saturaţia în oxigen se va îmbunătăţi iar fluxul sanguin pulmonar va fi suficient până când diagnosticul anatomic şi planul chirurgical sunt definitivate. La nou-născuţii cu transpoziţie de vase mari, menţinerea unui duct arterial patent îmbunătăţeşte mixingul intercirculator. Este important de ştiut că **nou-născuţii care prezintă şoc în primele câteva săptămâni de viaţă au flux sanguin sistemic duct-dependent până la proba contrarie**, iar resuscitarea nu va fi eficientă până când ductul arterial nu este deschis. În aceste cazuri, se indică iniţierea perfuziei cu PGE_1 chiar **înainte** ca diagnosticul anatomic să fie stabilit ecocardiografic.

   Este util să fie monitorizate gazele sanguine arteriale şi să se reevalueze perfuzia periferică, semnele vitale şi statusul acido-bazic la 15-30 minute de la începerea infuziei de PGE_1. Rareori, statusul clinic al pacienţilor se agravează după iniţierea PGE_1. Acest fenomen se întamplă în cazul bolilor cu hipertensiune atrială stangă: sindrom de cord stâng hipoplazic cu PFO restrictiv, TAPVR infradiafragmatic, atrezie mitrală cu PFO restrictiv, transpoziţia de vase mari cu sept interventricular intact şi PFO restrictiv, dar şi în unele cazuri de anomalie Ebstein (vezi secţiunea VI.B.5). În aceste situaţii, deteriorarea stării clinice sub PGE_1 este de obicei utilă pentru diagnostic iar ecocardiografia de **urgenţă** şi cateterizarea intervenţională sau intervenţia chirurgicală ar trebui efectuate rapid.

3. **Agenţii inotropi.** Perfuzia continuă de agenţi inotropi, de obicei amine simpatomimetice, poate îmbunătăţi performanţa miocardică dar şi perfuzia organelor vitale şi a periferiei. Trebuie avută în vedere repleţia volemică înaintea instituirii agenţilor vasoactivi. **Dopamina** este precursor al norepinefrinei şi stimulează receptorii beta 1, dopaminergici şi alfa adrenergici în funcţie de doza administrată. Dopamina creşte presiunea arterială medie, îmbunătăţeşte funcţia ventriculară şi debitul urinar, având incidenţă scăzută a reacţiilor adverse la doze <10 μg/kg/min. **Dobutamina**, un analog al dopaminei, cu efecte predominant β_1 şi relativ slabe β_2, şi cu activitate alfa stimulantă. În comparaţie cu dopamina, dobutamina nu are proprietăţi vasodilatatoare la nivel renal, are efect cronotrop mai slab (la pacienţii adulţi) şi nu depinde de eliberarea de norepinefrină din nervii periferici pentru efectele sale. Există puţine date publicate cu privire la folosirea dobutaminei la nou-născuţi, deşi experienţa clinică este favorabilă. Combinaţia dopamină în doză mică (până la 5 μg/kg/min) şi dobutamină poate fi folosită pentru a diminua posibila vasoconstricţie periferică indusă de dozele mari de dopamină în timp ce maximizăm efectele dopaminergice la nivelul circulaţiei renale. Vezi secţiunea VIII.B pentru detaliile administrării agenţilor inotropi şi farmacologici adiţionali (vezi Capitolul 40).

4. **Transportul.** După stabilizarea iniţială, nou-născutul cu suspiciune de boală cardiacă congenitală necesită adeseori transfer într-o instituţie care asigură îngrijire specializată în cardiologie pediatrică şi chirurgie cardiacă. Un transport reuşit implică de fapt două etape de tranziţie în îngrijirea nou născutului: (i) de la personalul din spitalul care transferă nou-născutul la echipa de transport şi (ii) de la echipa de transport la personalul din spitalul care acceptă transferul. Nevoia de comunicare completă, detaliată şi cu acurateţe a informaţiei între toate aceste echipe nu trebuie să fie **supraestimată**. Dacă este posibil, cardiologul pediatru care va trata pacientul trebuie să fie contactat în timp ce nou născutul se află la spitalul care va efectua transferul.

   Trebuie asigurată o cale fiabilă de **acces vascular** la nou-născutul care primeşte perfuzie continuă cu PGE_1 sau agenţi inotropi. Liniile ombilicale montate pentru resuscitare şi stabilizare trebuie păstrate şi pe timpul

transportului; nou-născutul cu boală cardiacă congenitală poate eventual necesita cateterizare cardiacă pe aceste căi. Cateterul venos ombilical trebuie să fie la nivelul joncțiunii venei cave inferioare (VCI) cu atriul drept pentru a asigura accesul la cord prin intermediul lui. O atenție deosebită trebuie acordată căii aeriene a pacientului și efortului respirator anterior transportului. În general, toți nou-născuții care primesc perfuzie cu PGE_1 trebuie **intubați pentru transport** (vezi secțiunea V.B.2). Nou născuții cu boală congenitală de cord suspectată sau diagnosticată vor necesita cel mai probabil cateterizare chirurgicală sau intervențională în timpul spitalizării; prin urmare, este foarte posibil ca acesti copii să fie intubați la un moment dat. Toți pacienții intubați ar trebui să beneficieze de decompresie gastrică cu sondă nazo sau orogastrică.

Statusul acido bazic și oxigenarea ar trebui verificate comparativ cu gazele sanguine arteriale măsurate anterior transportului. Oxigenul suplimentar în concentrație de 100% sau aproape de 100% nu este alegerea potrivită pentru administare la un nou-născut cu boală cardiacă congenitală (vezi secțiunea VI pentru detalii terapeutice specifice).

Decizia de transport este în mod particular importantă pentru nou născuții cu circulație sistemică duct-dependent, cu mixing intracardiac complet sau cu fiziologie de ventricul unic și subliniază nevoia consultării cu un cardiolog pediatru înaintea transferului pentru ca pacientul să aibă parte de îngrijire optimă în timpul transportului.

În final, este important de amintit că la nou-născuți, **hipotensiunea** este un semn tardiv de șoc. Ca urmare, alte semne de decompensare incipientă, ca tahicardia persistentă sau perfuzia tisulară deficitară, sunt util de sesizat și tratat înaintea transportului. Statusul hemodinamic curent (perfuzia distală, ritmul cardiac, tensiunea arterială, statusul acido-bazic) trebuie reevaluate înainte de a părăsi spitalul de transfer, dar și în momentul primirii pacientului de către celălalt spital.

C. Confirmarea diagnosticului

1. **Ecocardiografia.** Ecocardiografia bidimensională cu Doppler și color doppler a devenit unealta diagnostică primară pentru definirea anatomică în cardiologia pediatrică. Ecocardiografia oferă informații în timp real despre structura, funcția cordului și a marilor vase. Deși nu este un test invaziv în sine, realizarea unei ecocardiografii complete la un nou-născut cu suspiciune de boală cardiacă congenitală poate dura o oră sau mai mult, și de aceea, nu este bine tolerată de nou-născuții bolnavi sau prematuri. Instabilitatea termică datorată expunerii în timpul examinării poate fi o problemă la nou-născuți. Extensia gâtului pentru vizualizarea crosei aortice prin abordarea furculiței suprasternale poate fi problematică, în mod particular la copiii cu detresă respiratorie sau cu căi respiratorii imature. Prin urmare, la nou-născuții bolnavi, **monitorizarea atentă de către personalul de specialitate, altul decât cel care efectuează ecocardiografia**, a semnelor vitale, statusului respirator, temperaturii este esențială.
2. **Cateterizarea cardiacă**

   a. Indicații (Tabelul 41.8). Cateterizarea cardiacă neonatală și-a schimbat semnificativ orientările. Actualmente, cateterizarea cardiacă este

Tabelul 41.8. Indicațiile cateterizării cardiace neonatale

Intervenții
Terapeutice
Septostomia atrială cu balon
Valvuloplastia pulmonară cu balon
Valvuloplastia aortică cu balon*
Angioplastia cu balon a coarctației native de aortă*
Embolizarea tip bobină a comunicărilor vasculare anormale
Perforarea valvei pulmonare/atretice cu radiofrecvență*
Închiderea cu ajutorul unui dispozitiv a ductului arterial patent*
Implantarea de stent la nivelul ductului arterial*
Diagnostice
Biopsia endomiocardică
Definirea anatomică (când nu este vizualizată ecocardiografic)
Arterele coronare
Atrezia pulmonară cu sept intact
Transpoziția de vase mari
Tetralogia Fallot
Vasele colaterale aorto-pulmonare
Tetralogia Fallot
Atrezia pulmonară
Anatomia arterelor pulmonare distale
Măsurători hemodinamice

*Aceste intervenții au opțiuni chirurgicale alternative, iar utilizarea lor se face pe baza experienței instituționale.

rareori necesară pentru definirea anatomică a structurilor intracardiace (deși aceasta este încă utilă pentru vizualizarea arterelor pulmonare distale, colateralelor aortopulmonare și a anumitor tipuri de anomalii ale coronarelor) sau pentru evaluarea fiziologică din moment ce tehnologia Doppler are un rol din ce în ce mai important în această privință. Din ce în ce mai des, cateterizarea este efectuată pentru terapia cateter-direcționată a leziunilor congenitale. Vezi Figura 41.1 pentru măsurătorile

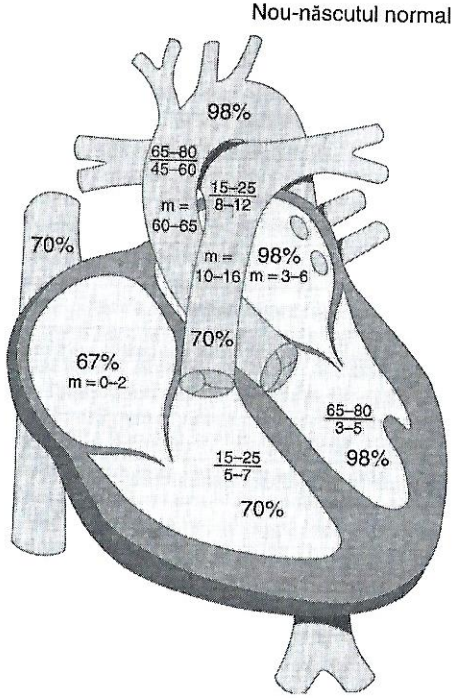


Figura 41.1. Măsurătorile hemodinamice obținute după cateterizarea cardiacă a nou-născutul la termen, fără boli cardiace congenitale sau dobândite. În această diagramă (precum și în cele ulterioare) saturațiile O_2 sunt indicate ca procentaje, iar măsurătorile presiunii hemodinamice ca mmHg. Acest exemplu evidențiază tranziția completă de la fiziologia fetală la cea neonatală; rezistența vasculară pulmonară scăzută, ductul arterial este închis și nu există șunt semnificativ la nivelul foramen ovale.

presiunii și saturației de oxigen obținute în timpul cateterizării cardiace la normoponderali.

b. Cateterizarea intervențională. De la prima dilatație cu balon a arterei pulmonare raportată de Kan în 1982, aceasta a devenit procedura de elecție în multe tipuri de leziuni valvulare, aplicată chiar și pentru leziunile cardiace critice ale nou-născutului. Valvuloplastia cu balon reprezintă tratamentul inițial pentru stenoza pulmonară și aortică, cu o rată de succes imediat >90% la nou-născuți. Aplicarea dilatației cu balon în cazul coarctației aortice native este controversată (vezi textul mai jos) și este tipic utilizată în circumstanțe speciale, atunci când chirurgia se contraindică sau are riscuri mari. Introducerea recentă a stenturilor biodegradabile aplicate la nivelul arterelor coronare poate reprezenta o alternativă bună a chirurgiei pentru coarctația aortică, dacă vor fi disponibile pe scară largă. Alte proceduri de cateterizare neonatală includ septostomia atrială cu balon,

perforarea valvei pulmonare prin radio-frecvență RF în atrezia pulmonară cu sept interventricular intact și închiderea ductului arterial persistent.

c. Pregătirea pentru cateterizare. Cateterizarea la nou-născut nu este o procedură lipsită de riscuri; vârsta, greutatea mică și procedurile intervenționale sunt factori de risc pentru complicații. Însă prin îngrijire corespunzătoare, acestea pot fi minimizate. În plus față de evaluarea medicală de bază (vezi secțiunea V.B), managementul respirației este crucial. Sedarea și analgesia sunt necesare în timpul intervenției, dar pot deprima funcția respiratore a nou-născutului. În multe centre, pentru cateterizarea cardiacă neonatală se utilizează intubația și ventilația mecanică, mai ales dacă intervenția este anticipată.

Supravegherea nou-născutului supus cateterizării trebuie să includă evaluare periodică a temperaturii corpului, a statusului acido-bazic, glucozei serice precum și monitorizarea pierderilor sanguine. Toți copiii supuși cateterizării intervenționale trebuie să primească 10-25 ml/kg masă eritrocitară compatibilă în timpul procedurii, **în sala de operație.** Abordurile intravenoase se montează la nivelul extremităților superioare sau la nivelul scalpului (pentru că partea inferioară a corpului va fi inaccesibilă în timpul procedurii) cu scopul de a oferi un acces cât mai facil pentru administrarea medicație, perfuziilor volemice etc. În cele din urmă, la nou-născut poate fi efectuată cateterizarea prin vasele ombilicale folosite anterior pentru administrarea fluidelor, glucozei, PGE_1, agenților inotropi și a produselor de sânge. Prin urmare, o linie periferică trebuie instituită și folosită pentru administrarea medicației înaintea transferului nou-născutului în sala de cateterizare.

Consultarea cu un cardiolog pediatru care va evalua pacientul înaintea cateterizării, va ajuta la clarificarea acestor probleme și la pregătirea și monitorizarea adecvată în timpul intervenției.

VI. ÎNGRIJIRI „SPECIFICE LEZIUNII" CA URMARE A DIAGNOSTICULUI ANATOMIC

A. Flux sanguin sistemic duct dependent. În mod obișnuit se referă la **leziunile obstructive de cord stâng,** acest grup de leziuni include un spectru de hipoplazie a structurilor cardiace stângi, de la coarctația aortică izolată la sindromul de cord stâng hipoplazic. Pacienții prezintă tipic colaps cardiovascular pe masură ce ductul arterial se închide, rezultând hipoperfuzie sistemică; de asemenea, pot să apară manifestări mai insidioase cu simptome de insuficiență cardiacă (vezi secțiunea IV.B). Deși toți copiii cu leziuni semnificative de cord stâng și flux sanguin sistemic duct dependent necesită menținerea patenței ductului arterial, indusă de prostaglandină, ca parte a managementului inițial, îngrijirea variază oarecum în funcție de fiecare tip de leziune.

1. **Stenoza aortică.** (Fig. 41.2) Anomaliile morfologice ale valvei aortice pot să varieze de la valva bicuspidă, non-obstructivă, cu funcție normală la unicuspidie, cu valvă deformată și sever obstructivă, care limitează semnificativ debitul cardiac sistemic al ventriculului stâng. Prin convenție, stenoza aortică severă este definită ca gradient sistolic mediu ventricul stâng-aortă ascendentă de 40-50 mmHg. Stenoza aortică critică rezultă din obstrucția anatomică severă acompaniată de insuficiență ventriculară stangă și/sau șoc, indiferent de valoarea gradientului. Pacienții cu stenoză aortică critică au obstrucție

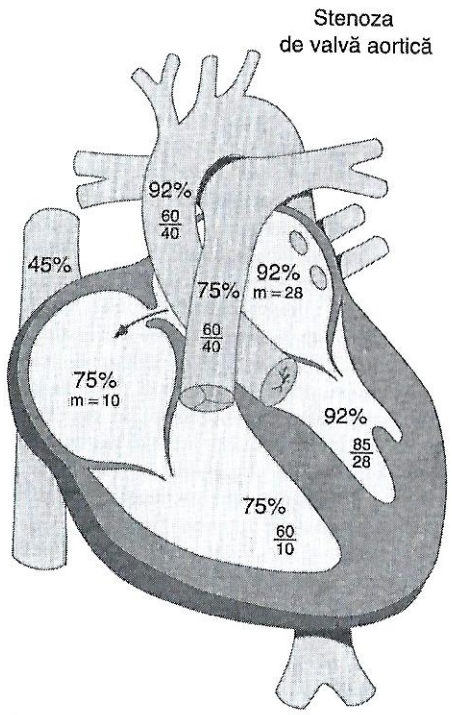


Figura 41.2. Stenoza de valvă aortică critică cu duct arterial închis. Caracteristicile anatomice şi hemodinamice tipice includ (i) valvă stenotică, anormală morfologic (ii) dilataţie poststenotică a aortei ascendente (iii) presiunea telediastolică la nivelul ventriculului stâng şi presiunea atrială stângă crescută, contribuind la apariţia edemului pulmonar (desaturare pulmonară arterială şi venoasă medie) (iv) şunt stânga-dreapta la nivel atrial (de remarcat saturaţia în oxigen crescută la nivelul atriul drept comparativ cu vena cavă superioară) (v) hipertensiune arterială pulmonară (de asemenea secundară presiunii atriale stângi crescute) şi (vi) un gradient modest (25 mmHg) transvalvular. Valoarea scăzută a gradientului (în ciuda obstrucţiei anatomice severe) transvalvular aortic se datorează debitului cardiac sever limitat, aşa cum este demonstrat de saturaţia scăzută în oxigen a sângelui venos mixat (45%) la nivelul venei cave superioare. m, valoare medie.

severă in utero (frecvent datorită unei valve lamelare unicuspe) cu hipertrofie ventriculară stangă şi frecvent, fibroelastoză endocardică. Anomaliile de cord stâng asociate, cu boala de valvă mitrală şi coarctaţia aortică, sunt destul de frecvente. Ca urmare a închiderii ductului arterial, ventriculul stâng trebuie să asigure tot debitul cardiac sistemic. În caz de disfuncţie miocardică severă, IC clinică sau şocul vor deveni evidente.

Managementul iniţial al nou-născuţilor grav afectaţi include tratamentul şocului, acces vascular stabil, susţinere respiratorie prin ventilaţie mecanică, sedare şi paralizie musculară, suport inotrop şi instituirea de PGE_1. Presiunea pozitivă end expiratorie (PEEP) ajută la depăşirea desaturării pulmonare venoase prin edem pulmonar secundar hipertensiunii atriale stângi. La un pacient cu stenoză aortică critică, pentru a beneficia

de perfuzia cu PGE_1, trebuie să existe un mic foramen ovale patent (PFO) care să permită trecerea unui flux sanguin sistemic (retur venos pulmonar) semnificativ prin septul atrial şi ulterior în circulaţia sistemică prin ductul arterial. Concentraţia de oxigen administrată trebuie limitată la o fracţie a oxigenului inspirat (FiO_2) de 0,5-0,6, numai dacă hipoxemia severă este prezentă. Ulterior definirii anatomice a dimensiunii ventriculului stâng, valvei mitrale şi anatomiei arcului aortic prin ecocardiografie, valvotomia aortică trebuie realizată cât mai curând posibil prin cateterism cardiac sau chirurgie.

Cu acest tip de terapie, prognosticul pacientului depinde în mare măsură de (i) gradul de eliberare al obstrucţiei (ii) gradul regurgitării aortice, (iii) leziunile cardiace asociate (mai ales dimensiunea ventriculului stâng) şi (iv) severitatea disfuncţiei organice (enterocolita necrozantă şi insuficienţa renală). Toţi pacienţii cu stenoză aortică vor necesita urmărire pe parcursul întregii vieţi deoarece restenozarea apare frecvent. În copilărie se pot aplica mai multe proceduri terapeutice succesive dacă cele anterioare nu au reuşit.

2. **Coarctaţia de aortă** (Fig. 41.3) este o îngustare anatomică a aortei descendente, apărută cel mai frecvent la locul de inserţie al ductului arterial (juxtaductal). Anomaliile cardiace asociate sunt comune, incluzând bicuspidia aortică (la 80% din pacienţi) şi defectele septale ventriculare (la 40% din pacienţi). În plus, hipoplazia sau obstrucţia altor structuri cardiace stângi, inclusiv valva mitrală, ventriculul stâng şi valva aortică sunt destul de frecvente şi trebuie evaluate în cadrul ecocardiografiei iniţiale.

In utero, fluxul sanguin sistemic la nivelul părţii inferioare a corpului este reglat prin DAP. Ca urmare a închiderii ductului arterial la nou-născutul cu coarctaţie critică, ventriculul stâng trebuie să genereze brusc volumul şi presiunea adecvată pentru a pompa întregul debit cardiac printr-un punct de obstrucţie semnificativă. Această încărcare bruscă de presiune poate să fie prost tolerată de miocardul neonatal iar nou-născutul poate deveni rapid bolnav critic datorită hipoperfuziei părţii inferioare a corpului.

Ca şi în stenoza aortică critică, managementul iniţial al nou-născutului include tratamentul şocului, acces vascular stabil, management respirator şi ventilaţie mecanică, suplimentare moderată cu oxigen, sedare şi paralizie musculară, suport inotrop şi instituire de PGE_1. PEEP este util pentru a depăşi desaturarea venoasă pulmonară determinată de edemul pulmonar secundar hipertensiunii atriale stângi. La unii nou-născuţi, PGE_1 nu reuşeşte să deschidă ductul arterial.

La sugarii cu coarctaţie simptomatică, intervenţia chirurgicală este efectuată cât mai curând după ce nou-născutul este resuscitat şi stabilizat medical. De obicei, procedura este efectuată prin toracotomie laterală stângă. La nou-născuţii cu coarctaţie simptomatică şi defect septal ventricular larg coexistent, se acordă atenţie reparării ambelor defecte în cadrul intervenţiei chirurgicale iniţiale prin intermediul sternostomiei mediane. Alternativ, se poate pune o bandă la nivelul arterei pulmonare în momentul reparării coarctaţiei pentru a o proteja de fluxul pulmonar excesiv până când defectul septal ventricular poate fi şi el reparat, la o vârstă mai mare. Dilataţia cu balon a coarctaţiei native este controversată deoarece gradul de restenozare şi de formare a anevrismelor este foarte mare, mai ales că alternativa chirurgicală este sigură şi cu rezultate foarte bune.

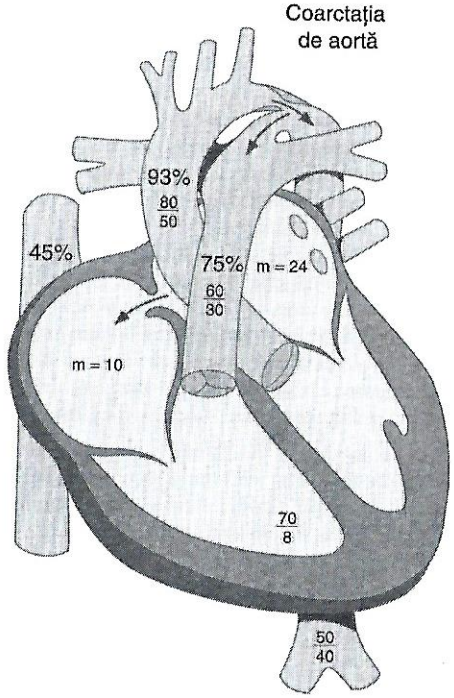


Figura 41.3. Coarctaţia aortică la nou-născutul bolnav critic cu duct arterial aproape închis. Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ: (i) tipul juxtaductal de coarctaţie (ii) valva aortică bicomisurală (la 80% din pacienţii cu coarctaţie) (iii) presiunea sângelui scazută în aorta descendentă şi în partea inferioară a corpului (iv) şunt bidirecţional la nivelul ductului arterial. Ca în stenoza aortică critică (vezi Fig. 41.2), presiunea atrială stangă este crescută, există edem pulmonar, şunt stânga-dreapta la nivel atrial, hipertensiune arterială pulmonară şi un gradient moderat (30 mmHg) la nivelul obstrucţiei arcului aortic. Gradientul scăzut (comparativ cu severitatea obstrucţiei anatomice) la nivelul arcului aortic se datorează debitului cardiac scăzut. m, valoare medie

3. **Arcul aortic întrerupt** (Fig. 41.4) constă în atrezia unui segment al arcului aortic. Există trei subtipuri de arc aortic întrerupt bazate pe localizarea întreruperii: distal de artera subclavie stângă (tipul A), între artera subclavie stângă şi artera carotidă stângă (tipul B), între artera inominată şi artera carotidă stângă (tipul C). Tipul B este cea mai comună varietate. Mai mult de 99% din aceşti pacienţi au defect septal ventricular; afectări ale valvei aortice şi îngustare a regiunilor subaortice asociate.

   Nou-născuţii cu arc aortic întrerupt sunt complet dependenţi de DAP pentru a avea flux sanguin la nivelul părţii inferioare a corpului şi, prin urmare, devin bolnavi critic dacă ductul se închide. Managementul imediat este similar cu cel descris la coarctaţia de aortă (vezi secţiunea VI.A.2); perfuzia cu PGE_1 este esenţială. Alte măsuri de resuscitare vor fi inutile dacă fluxul sanguine în partea inferioară a corpului nu este restabilit. Saturaţiile în oxigen trebuie măsurate la nivelul părţii superioare a corpului; pulsoximetria la nivelul părţii inferioare a corpului reflectă saturaţia în oxigen a arterei pulmonare şi valorile măsurate sunt tipic mai mici decât cele ale fluxului sanguin de la nivelul sistemului nervos central şi de la nivelul arterelor coronare. Concentraţia crescută a oxigenului inspirat poate determina scăderea rezistenţei vasculare pulmonare, şunt larg stânga-dreapta şi „furtul sanguin" în timpul diastolei din partea inferioară a corpului în circulaţia pulmonară. În consecinţă concentraţia de oxigen inspirat trebuie diminuată, păstrând o saturaţie în oxigen de 95% la nivelul părţii **superioare** a corpului.

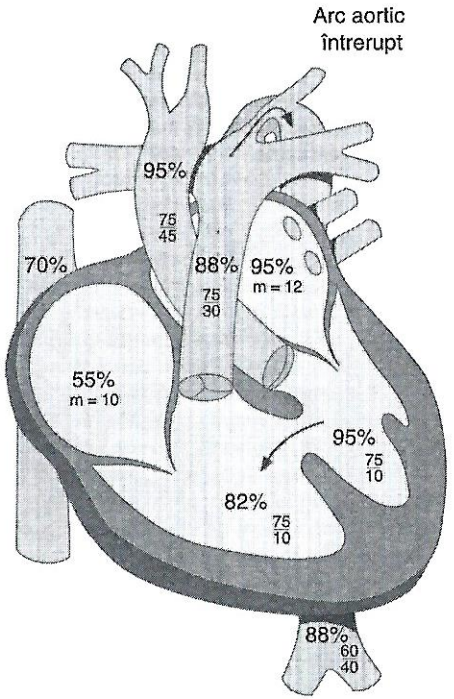


Figura 41.4. Arc aortic întrerupt cu duct arterial patent restrictiv. Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ: (i) atrezia segmentului de arc aortic dintre artera subclavie stângă şi artera carotidă comună stângă (cel mai frecvent tip de arc aortic întrerupt-tip B), (ii) aliniere posterioară incorectă a conului septal rezultând un defect septal ventricular larg şi aria subaortică îngustată, (iii) valva aortică bicuspidă apare la 60% din pacienţi, (iv) presiune sistemică în ventriculul drept şi artera pulmonară (datorită defectului septal ventricular larg, nerestrictiv), (v) saturaţia în oxigen crescută în artera pulmonară datorită şuntului stânga-dreapta la nivel ventricular, (vi) „cianoză diferenţială" cu saturaţia în oxigen scazută la nivelul aortei descendente datorită şuntului dreapta-stânga de la nivelul ductului patent. De notat presiunea sanguină scăzută în aorta descendentă datorită închiderii ductului; deschiderea ductului cu PGE_1 ajută la egalizarea presiunilor de la nivelul extremităţilor superioare şi inferioare dar cu persistenţa „cianozei diferenţiale". m, valoare medie.

Reconstrucţia chirurgicală trebuie efectuată imediat ce acidoza metabolică a fost rezolvată (dacă este prezentă), disfuncţia organelor ţintăeste ameliorată şi pacientul este stabil hemodinamic. Repararea presupune în mod tipic o abordare corectă prin sternostomie mediană, cu reconstrucţia arcului (de obicei anastomoză cap la cap) şi închiderea defectului septal ventricular.

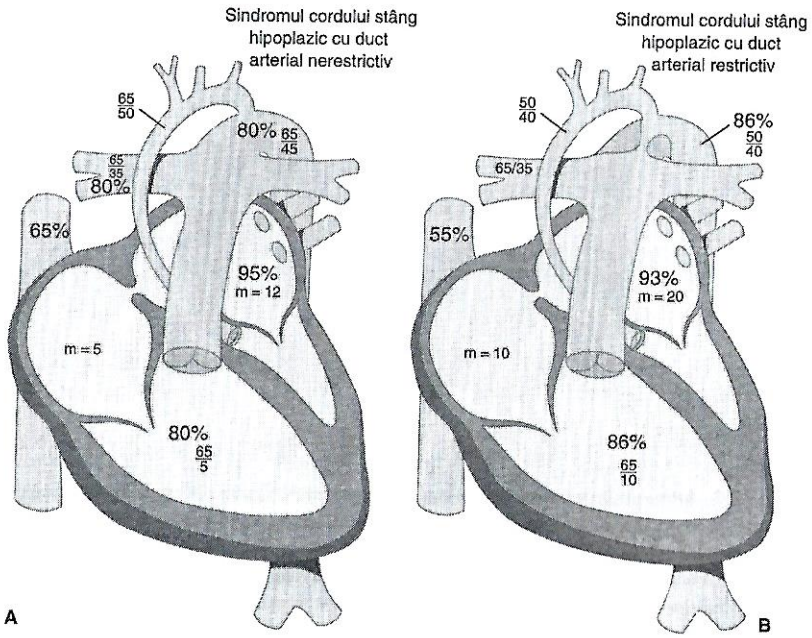


Figura 41.5. **A:** Sindromul cordului stâng hipoplazic în primele 24 de ore de viaţă cu rezistenţa vasculară pulmonară scazută şi duct arterial nerestrictiv. Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ: (i) atresia sau hipoplazia ventriculului stâng, valvei aortice şi mitrale; (ii) aorta ascendentă şi arcul aortic transvers îngustate, de obicei asociate cu coarctaţie; iii) ***Fluxul sanguin coronarian este de obicei retrograd din ductus arteriosus prin aorta ascendentă mică; retrograd;*** (iv) saturaţia arterială sistemică în oxigen (FiO_2 21%) de 80%, reflectând balanţa relativă între fluxul sanguin sistemic şi cel pulmonar – saturaţiile în aortă şi artera pulmonară sunt egale (vezi textul); (v) hipertensiunea pulmonară secundară ductului arterial nerestrictiv; (vi) hipertensiune atrială stangă minimă şi (vii) debit cardiac sistemic (de notat saturaţia de oxigen în vena cavă superioară de 65%) şi presiunea sanguină (65/45 mmHg) normale. **B:** Colaps circulator acut ca urmare a constricţiei ductului arterial în sindromul de cord stâng hipoplazic. Aceşti nou-născuţi sunt în mod tipic în şoc, cu perfuzie periferică deficitară, tahicardie, acidoză şi detresă respiratorie. Caracteristicile anatomice sunt similare cu cele din Figura 41.5A, cu excepţia ductului arterial îngustat. De notat (i) debitul cardiac scăzut (evidenţiat de saturaţia de oxigen în sângele venos mixt scăzută la 55%); (ii) presiunea sângelui scăzută; (iii) presiunea telediastolică atrială şi ventriculară crescută – presiunea atrială stângă crescută poate determina edem pulmonar (de notat saturaţia atrială stângă de 93%); şi (iv) flux sanguin pulmonar semnificativ crescut, aşa cum este reflectat de saturaţia de oxigen în sângele arterial (FiO_2 21%)

4. **Sindromul cordului stâng hipoplazic** (Fig. 41.5A şi Fig. 41.5B) reprezintă un grup heterogen de anomalii anatomice în care există un ventricul stâng mic sau absent cu valva mitrală şi aortică hipoplazică sau atretică. Anterior intervenţiei chirurgicale, ventriculul drept asigură fluxul sanguin sistemic şi pulmonar (prin DAP) cu o anumită proporţie din debitul cardiac mergând într-un circuit sau altul în funcţie de rezistenţa relativă a acestor paturi vasculare.

Pe măsură ce rezistenţa pulmonară începe să scadă (vezi Fig. 41.5A), fluxul de sânge este preferenţial direcţionat către circulaţia pulmonară, în detrimentul circulaţiei sistemice. În consecinţă fluxul sanguin sistemic scade, volumul bătaie şi frecvenţa cardiacă cresc ca mecanism de conservare a debitului cardiac sistemic. Ventriculul drept devine progresiv supraîncărcat volemic cu creşterea medie a presiunilor telediastolice şi atriale stângi. Copilul poate fi tahipneic sau cu detresă respiratorie, şi poate dezvolta hepatomegalie. Proporţia mai mare de sânge venos pulmonar în sângele ventricular mixt determină scăderea medie a saturaţiei arteriale de oxigen (80%) şi cianoza vizibilă este medie sau absentă. Frecvant, aceşti copii sunt externaţi din maternitate ca nou-născuţi sănătoşi. Scopul screening-lui pulsoximetriei neonatale este acela de a detecta această desaturare înainte de externare.

În acest punct, scăderea continuă a rezistenţei vasculare pulmonare duce la creşterea progresivă a fluxului sanguin pulmonar şi scăderea relativă a debitului cardiac sistemic. Deoarece debitul VD este limitat de frecvenţa cardiacă şi volumul bătaie, ICC devine aparent clinică, dilataţia şi disfuncţia VD, regurgitarea progresivă tricuspidiană, perfuzia periferică deficitară cu acidoză metabolică, scăderea debitului urinar şi edem pulmonar. Saturaţia arterială de oxigen ajunge la 90%.

Alternativ, poate avea loc o deteriorare bruscă, cu ICC rapid progresivă şi şoc pe măsură ce ductul arterial se contractă (vezi Fig 41.5B). Perfuzia periferică este scăzută şi fluxul sanguin pulmonar crescut, în mare măsură independent de rezistenţa vasculară pulmonară. Pulsurile periferice sunt slabe sau absente. Perfuzia renală, hepatică, coronariană şi cea de la nivelul sistemului nervos central este compromisă, determinând necroză tubulară acută, enterocolită necrozantă, infarct sau hemoragie cerebrală. Un cerc vicios rezultă de asemenea din perfuzia retrogradă inadecvată a aortei ascendente (prin flux sanguin coronarian) cu disfuncţie miocardică ulterioară şi compromiterea continuă a fluxului sanguin coronarian. Raportul flux pulmonar: flux sistemic se apropie de infînit, din moment ce fluxul sanguin sistemic se apropie de zero. Prin urmare, în această situaţie paradoxală, acidoza metabolică profundă se asociază cu o PO_2 relativ crescută (70-100 mmHg). Gazele arteriale sanguine reprezintă cel mai bun indicator al stabilităţii hemodinamice. Saturaţia arterială scazută (75-80%) cu pH normal indică o balanţă acceptabilă între fluxul sanguin pulmonar şi cel sistemic cu perfuzie periferică adecvată, în timp ce saturaţia în oxigen ridicată (>90%) asociată cu acidoză reprezintă flux sanguin pulmonar semnificativ crescut, în timp ce fluxul sistemic este scăzut fiind însoţit probabil de disfuncţie miocardică şi efecte secundare la nivelul altor organe.

Resuscitarea acestor nou-născuți implică menținerea permeabilității ductului arterial prin metode farmaceutice cu PGE_1 și manevre ventilatorii pentru creșterea rezistenței pulmonare. **Experiența arată că** o acidoză respiratorie medie (ex. pH 7,35) este propice pentru cei mai mulți dintre acești copii.

Este important de reținut că **hiperventilația și/sau oxigenul suplimentar nu are nici un efect benefic semnificativ și poate fi dăunator** determinând vasodilatație pulmonară excesivă care duce la creșterea fluxului sanguin pulmonar în detrimentul celui sistemic.

Hipotensiunea arterială la acești nou-născuți este mai frecvent determinată de creșterea fluxului sanguin pulmonar (în detrimentul celui sistemic) și mai puțin de disfuncția miocardică intrinsecă. Deși dozele mici sau moderate de agenți inotropici sunt frecvent benefice, dozele mari pot avea efecte nocive, asupra patului vascular sistemic sau pulmonar. Creșterea preferențială, selectivă a tonusului vascular sistemic va crește secundar fluxul sanguin pulmonar, deci monitorizarea atentă a presiunii arteriale medii și a saturației arteriale de oxigen este absolut necesară.

Asemenea pacienților cu stenoză aortică critică, și copiii cu sindrom de cord stâng hipoplazic necesită perfuzie cu PGE_1, dar trebuie să aibă cel puțin un mic FO patent pentru a permite fluxului sanguin sistemic efectiv (retur venos pulmonar) să traverseze septul atrial și în final să intre în circulația sistemică prin ductul arterial. Un nou-născut cu sindrom de cord stâng hipoplastic și un FO sever restrictiv sau absent va fi bolnav critic cu acidoză profundă (saturație arterială de oxigen <60-65%), iar boala nu se va ameliora după inițierea infuziei de PGE_1. La acești nou-născuți, **este necesară dilatația de urgență cu balon a septului atrial (septostomia atrială cu balon).**

Terapia medicală are rol paleativ pentru scurt timp; iar chirurgia este imperios necesară pentru supraviețuirea nou-născuților cu sindrom de cord stâng hipoplazic. După o perioadă de stabilizare și suport medical care va permite recuperarea organelor lezate de ischemie (în mod particular, rinichii, ficatul, sistemul nervos central și cordul), se impune degrevarea chirurgicală a cordului stâng. Intervenția chirurgicală implică etapa de reconstrucție (cu procedura Norwood urmată de operația Glenn și Fontan mai târziu în perioada de sugar și copilărie) sau transplant cardiac neonatal. Rezultatele recente ale chirurgiei reconstructive și de transplant au îmbunătățit considerabil speranța de viață pentru copii născuți cu această malformație, care în trecut era 100% fatală.

B. Fluxul sanguin pulmonar duct dependent. Fiziologia acestei afecțiuni este împărtășită de un grup divers de leziuni cu flux pulmonar restricționat datorită unei stenoze pulmonare severe sau atreziei pulmonare. Închiderea ductului arterial determină cianoză accentuată.

1. **Stenoza pulmonară** (Fig. 41.6) cu obstrucția fluxului sanguin pulmonar poate apărea la diverse niveluri: (i) la nivelul corpului ventriculului drept (ii) la nivelul valvei pulmonare (așa cum se vede în Fig. 41.6) și (iii) la periferia arterelor pulmonare. Stenoza de valvă pulmonară cu sept ventricular intact este a doua cea mai frecventă formă de boală cardiacă congenitală; obstrucția „critică" apare mai rar. Gradarea stenozei pulmonare este similară cu cea a stenozei aortice (vezi sectiunea VI.A.1), cu stenoză pulmonară severă definită ca gradient sistolic maxim de 60 mmHg sau mai mult, din ventriculul drept în artera pulmonară. Prin convenție, stenoza pulmonară „critică" este definită ca obstrucție valvulară severă cu hipoxemie asociată datorită șuntului dreapta-stânga de la nivelul foramen ovale.

Stenoza pulmonară critică poate fi asociată cu hipoplazia de ventricul drept și/sau de valvă tricuspidă și hipertrofie de VD semnificativă. Presiunea în ventriculul drept este de obicei mai mare ca cea din ventriculul stâng (cu alte cuvinte suprasistemică) pentru a putea ejecta sânge printr-o îngustare severă. Datorită presiunii crescute prelungite la nivelul VD (*in utero*), în mod tipic acesta se hipertrofiază, devine non

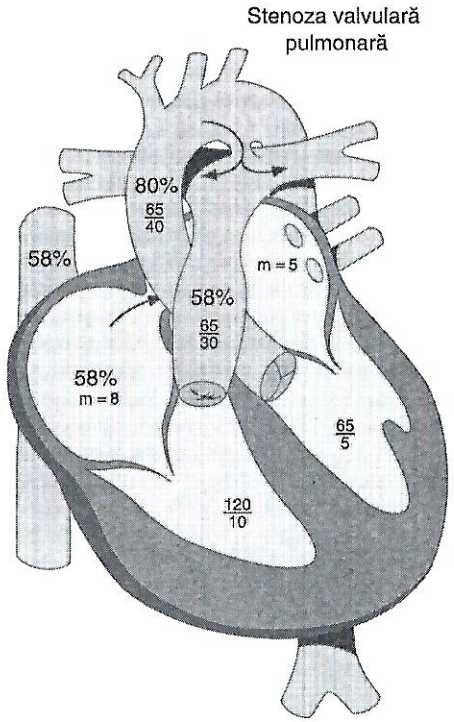


Figura 41.6. Stenoza valvulară pulmonară critică la un nou-născut cu duct arterial patent non-restrictiv în timp ce primește prostaglandină E_1 (PGE_1). Caracteristicile anatomice și hemodinamice includ: (i) valva pulmonară stenotică, îngroșată; (ii) dilatație poststenotică a arterei pulmonare principale cu ramuri ale arterei pulmonare de dimensiuni normale; (iii) hipertrofie de ventricul drept cu presiune suprasistemică; (iv) șunt dreapta-stânga la nivel atrial prin foramen ovale patent cu desaturare sistemică (80%); (v) presiune suprasistemică la nivelul ventriculului drept cu un gradient maxim sistolic de ejecție de 55 mmHg; (vi) presiune arterială pulmonară sistemică (datorită ductului patent nerestrictiv); și (vii) flux sanguin pulmonar prin duct arterial patent. m, valoare medie.

compliant având ca rezultat creşterea presiunii de umplere la nivelul atriului drept. Când presiunea din atriul drept depăşeste presiunea din atriul stâng, apare şuntul dreapta-stânga la nivelul foramen ovale care provoacă hipoxemie şi cianoză. Poate fi asociată disfuncţie VD şi/sau regurgitare tricuspidiană.

După stabilizarea iniţială a pacientului şi definitivarea diagnosticului prin ecografie, valvotomia cu balon prin transcateter reprezintă tratamentul de elecţie pentru această leziune. Valvotomia chirurgicală este o alternativa rară. Deşi se reduce obstrucţia în timpul cateterizării, cianoza nu dispare complet, ci mai degrabă se rezolvă gradual, pe parcursul primelor saptămâni de viaţă, pe măsură ce ventriculul drept devine mai compliant, regurgitarea tricuspidiană scade, şi ca urmare scade şi şuntul dreapta-stânga de la nivel atrial. Datorită hipertrofiei tractului de ejecţie subvalvular şi persistenţei modelului obstructiv dinamic, tratamentul

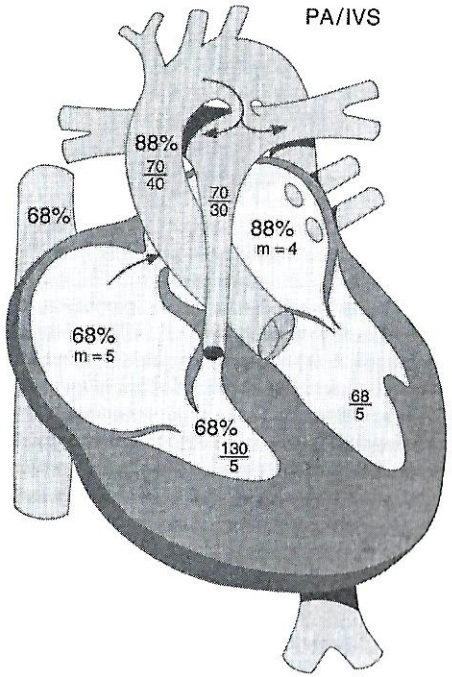


Figura 41.7. Atrezia pulmonară (PA) cu sept interventricular intact (SVI) la nou născuţii cu duct arterial patent nerestrictiv în timp ce se perfuzează prostaglandină E_1 (PGE_1). Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ: (i) ventricul drept hipertrofic, hipoplazic; (ii) valva tricuspidă şi inelul pulmonar hipoplazice; (iii) atrezia valvei pulmonare fără flux anterograd; (iv) presiunea la nivelul ventriculului drept suprasistemică; (v) flux sanguin pulmonar prin ductul arterial patent; (vi) şunt dreapta-stânga la nivel atrial cu desaturare sistemică. Mulţi pacienţi au anomalii coronare semnificative, cu conexiuni sinusoidale sau fistuloase la nivelul ventriculului drept hipertensiv sau stenoze coronare semnificative (nu sunt arătate). m, valoare medie.

de scurtă durată cu un beta blocant este câteodată necesar. Succesul valvuloplastiei cu balon este asociat cu rezultate clinice excelente; iar necesitatea repetării procedurii este <10%.

2. **Atrezia pulmonară cu sept ventricular intact** (Fig. 41.7) este comparabilă cu sindromul cordului stâng hipoplazic prin faptul că există atrezia de valvă pulmonară cu grade variate de hipoplazie a VD şi valvei tricuspide. Probabil cea mai importantă anomalie asociată este prezenţa conexiunilor dintre **artera coronară-miocard-VD sinusoidal.** Arterele coronare pot fi anormale, incluzând arii de stenoză sau atrezie. Prin urmare, perfuzia miocardică poate fi dependentă de un ventriculul drept hipertensiv pentru a asigura irigarea distală a arterelor coronare (artere coronare dependente de VD). Rezolvarea chirurgicală a atreziei pulmonare la aceşti pacienţi (cu conexiune arteră pulmonară-VD) ar putea duce la infarct miocardic şi deces, deoarece fluxul sanguin va curge preferenţial în arterele pulmonare în locul segmentelor distale coronare care sunt dependente de ventriculul drept anterior hipertensiv. Prezenţa conexiunilor sinusoidale între ventriculul drept şi arterele coronare este asociată cu un prognostic sumbru pe termen lung. Pentru că nu există o cale de ejecţie a ventriculului drept, apare tipic presiune suprasistemică la acest nivel, dar şi un oarecare grad de regurgitare tricuspidiană. Există obligatoriu un şunt dreapta-stânga la nivel atrial, iar fluxul pulmonar de sânge este dependent de PDA în întregime.

   Deşi piatra de temelie pentru managementul iniţial este perfuzia cu PGE_1 pentru a menţine patenţa ductului arterial, o altă metodă de stabilire a fluxului sanguin pulmonar permanent şi suficient pentru supravieţuirea nou-născutului trebuie creată. Managementul chirurgical este adesea precedat de cateterizare pentru a definii anatomia arterelor coronare. La pacienţii fără anomalii coronariene semnificative, fluxul sanguin pulmonar este stabilit prin crearea unei căi de ejecţie pentru ventriculul drept. În condiţiile atreziei de tip lamelar unde există o cale de ejecţie bine formată, cu o valvă imperforată dar mobilă, un cateter poate fi plasat în calea de ejecţie şi un fir de RF poate fi folosit pentru a perfora valva, urmată de valvuloplastia pulmonară cu balon. Prin urmare, atrezia este rezolvată şi anumiţi pacienţi pot evita intervenţia chirurgicală neonatală. Alternativ, valvotomia chirurgicală pulmonară şi/sau mărirea tractului de ejecţie a VD poate fi efectuată. Dacă creşterea pacienţilor este dorită anterior intervenţiei chirurgicale sau dacă valvotomia pulmonară (pe cateter sau prin chirurgie) este insuficientă, este efectuat şuntul arterial sistemico-pulmonar (cel mai frecvent şunt Blalock-Taussig) pentru a creşte fluxul sanguin pulmonar. La pacienţii care sunt supuşi perforării valvei cu RF şi necesită flux sanguin pulmonar suplimentar, s-a folosit implantarea unui stent în ductul arterial. La pacienţii cu artere coronare VD dependente, şuntul arterial sistemico-pulmonar este procedura tipică care trebuie efectuată.

3. **Atrezia tricuspidiană** (Fig. 41.8) implică absenţa valvei tricuspide şi prin urmare, nu există nici o comunicare directă între atriul şi ventriculul drept. Ventriculul drept poate fi sever hipoplazic sau absent. Mai mult de 90% din pacienţi au defect septal ventricular asociat, permiţând sângelui să treacă din ventriculul stâng în tractul de ejecţie al VD şi în arterele pulmonare. Majoritatea pacienţilor au diverse forme de stenoză pulmonară asociată. În 70% din cazuri, marile artere sunt normal alin-

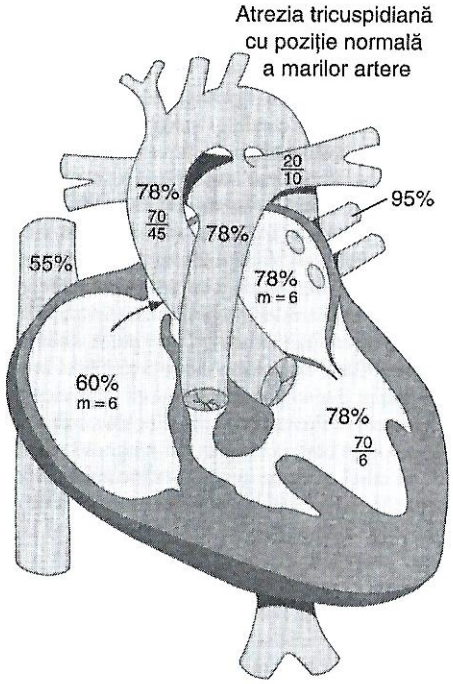


Figura 41.8. Atrezia tricuspidiană cu artere mari normal poziționate și duct arterial mic patent. Caracteristicile anatomice și hemodinamice includ: (i) atrezia valvei tricuspide; (ii) hipoplazia ventriculului drept; (iii) restricția fluxului sanguin pulmonar la două nivele: un (frecvent) defect septal ventricular mic și o valvă pulmonară stenotică; (iv) tot returul venos sistemic trebuie să treacă prin foramen ovale patent pentru a ajunge în ventriculul stâng; (v) mixing complet la nivel atrial stâng, cu saturații sistemice de oxigen de 78% (la FiO_2 de 21%), sugerând balanța între fluxul sanguin pulmonar și cel sistemic (fiziologia ventriculului unic-vezi text). m, valoare medie

iate cu ventriculii; totuși, la restul de 30% marile artere sunt transpuse. O comunicare la nivel atrial este necesară pentru ca sângele să treacă din dreapta în stânga deoarece nu există nici o sursă pentru debitul de umplere la nivelul inimii drepte; fluxul de ejecție al inimii drepte este derivat din inima stângă. La pacienții cu poziție normală a marilor artere, fluxul de sânge pulmonar provine din ventriculul drept; dacă ventriculul drept (sau conexiunile lui cu ventriculul stâng prin defect septal ventricular) este sever diminuat, fluxul sanguin pulmonar este duct-dependent; închiderea ductului arterial duce la hipoxemie profundă și acidoză.

Managementul medical imediat este în primul rând focusat pe menținerea unui flux sanguin pulmonar adecvat. In cazul uzual al stenozei pulmonare severe cu flux sanguin pulmonar limitat, infuzia de PGE1 menține acest flux prin duct. Crearea chirurgicală a unei surse permanente pentru fluxul sanguin pulmonar (de obicei Blalock-Taussig) este efectuată cât mai curand posibil. Cazurile mai complexe (ex. cu

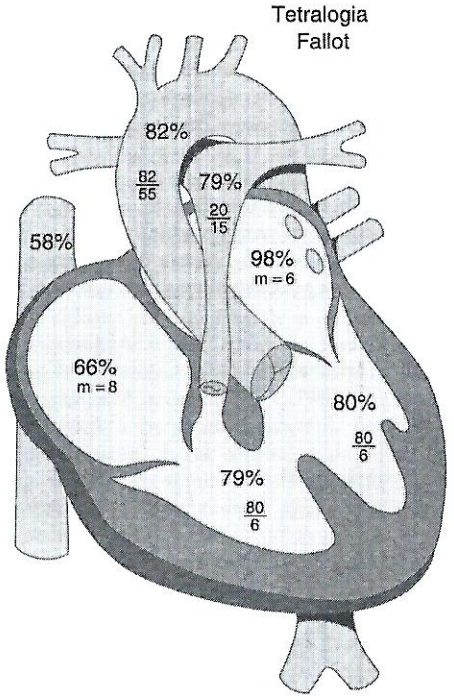


Figura 41.9. Tetralogia Fallot. Caracteristicile hemodinamice și anatomice tipice includ: (i) un sept infundibular deplasat anterior, determinând stenoza pulmonară, un defect septal ventricular larg și aorta călare pe septul muscular; (ii) hipoplazia valvei pulmonare, a arterei pulmonare principale și a ramurilor ei; (iii) presiuni egale ventriculare stângi și drepte și (iv) șunt dreapta-stânga la nivel ventricular, cu saturație sistemică de oxigen de 82%.

transpoziție) pot necesita proceduri paliative mai extinse. Pacienții cu flux sanguin pulmonar adecvat, cu valvă pulmonară normală și artere pulmonare adecvate, pot dezvolta hipoxemie în săptămâni sau luni de zile dacă defectul septal ventricular devine mai mic, deci fluxul sanguin pulmonar scade.

4. **Tetralogia Fallot** (Fig. 41.9) constă în obstrucția căii de ejecție a VD, existența unui defect septal ventricular (tipul de aliniere anterioară), a aortei „călare" pe septul interventricular și a hipertrofiei ventriculare drepte. Există un spectru larg de variații anatomice ce cuprind aceste caracteristici și depind în mod particular de locul și severitatea obstrucției tractului de ejecție al VD. Nou-născutul cu cianoză severă și tetralogie Fallot are cel mai probabil obstrucție severă a tractului de ejecție a VD și un șunt larg dreapta-stânga la nivel ventricular prin defect septal mare. Fluxul sanguin pulmonar poate fi ductal dependent.

   Managementul medical imediat implică stabilirea unui flux sanguin pulmonar adecvat, de obicei cu perfuzie cu PGE_1, deși a fost folosită

dilatarea cu balon a tractului de ejecţie a VD. Descrierea anatomică detaliată, în particular a anatomiei arterelor coronare, prezenţa defectelor septale adiţionale şi sursa fluxului sanguin pulmonar (vase colaterale sistemico-pulmonare), este necesară anterior intervenţiei chirurgicale. Dacă ecocardiografia nu poate furniza aceste detalii, cateterizarea diagnostică este efectuată.

Intervenţia chirurgicală a unui copil **asimptomatic** cu tetralogie Fallot este de obicei recomandată în primele 6 luni de viaţă. Nou-născutul **simptomatic** (sever cianotic) trebuie să fie supus intervenţiei chirurgicale cât mai curând. Decizia de reparare completă a defectului versus montare unui şunt sistemico-pulmonar depinde de instituţie. Alte

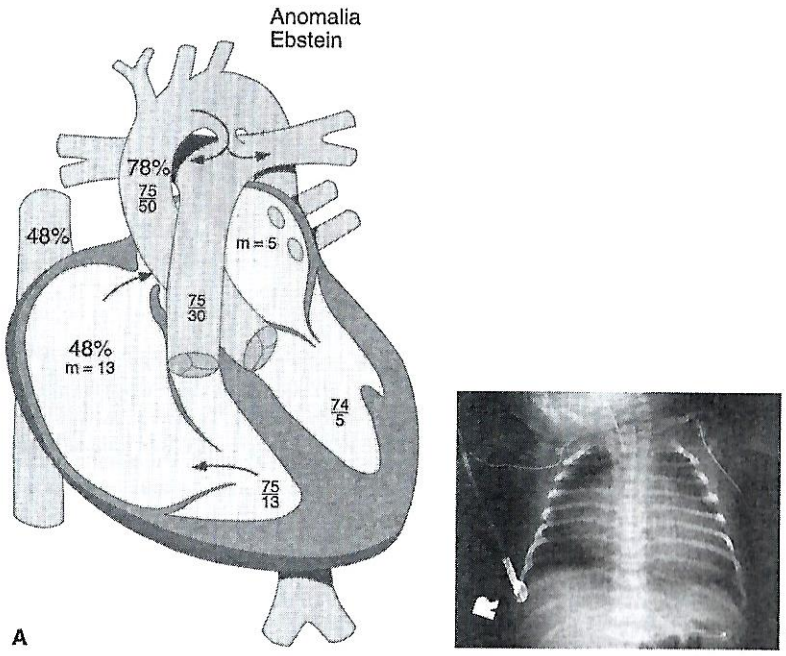


Figura 41.10. **A:** Anomalia Ebstein (cu duct arterial larg nerestrictiv). Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ: (i) deplasarea inferioară a valvei tricuspide în interiorul ventriculului drept, care poate cauza obstrucţie subpulmonară; (ii) ventricul drept muscular mic; (iii) lărgirea marcată a atriului drept datorită porţiunii atrializate din VD şi a regurgitării tricuspidiene; (iv) şunt atrial dreapta-stânga (saturaţia arterială de oxigen 78%); (v) şunt stânga-dreapta şi hipertensiune pulmonară secundară unui duct arterial patent care alimentează fluxul sanguin pulmonar; (vi) debit cardiac scăzut (de notat saturaţia venoasă mixtă scăzută la nivelul venei cave superioare) B: Radiografia toracică la un nou-născut cu anomalie Ebstein severă şi fără flux sanguin pulmonar semnificativ de la nivelul ductului arterial. Cardiomegalia se datorează diataţiei marcate a atriului drept. Desenul vascular pulmonar este diminuat datorită scăderii fluxului sanguin pulmonar. Hipoplazia pulmonară este frecventă datorită cordului mărit care este o leziune „ocupatoare de spaţiu". m, valoare medie.

intervenţii includ implantul unui stent la nivelul ductului arterial pentru a simula un şunt arterial sistemico-pulmonar, sau în cazul unui inel pulmonar sever hipoplazic, implant de stent în tractul de ejecţie al VD.

5. **Anomalia Ebstein** (Fig. 41.10A şi 41.10B) este o leziune anatomică neobişnuită şi provocatoare când apare în perioada neonatală. Din punct de vedere anatomic, există deplasare apicală a valvei tricuspide în interiorul ventriculului drept. Valva tricuspidă este frecvent regurgitantă determinând mărirea marcată a atriului drept şi şunt larg dreapta-stânga la nivel atrial; există un mic flux de ejecţie al VD în circulaţia pulmonară, determinând frecvent atrezie pulmonară funcţională. Prognosticul nou-născuţilor cu cianoză marcată datorată anomaliei Ebstein este foarte sever. Opţiunile chirurgicale sunt limitate şi rezervate în general pentru copiii cu simptomatologie severă. Anomalia Ebstein este frecvent asociată cu sindromul Wolf-Parkinson-White (WPW) şi tahicardie supraventriculară.

   Managementul medical are ca scop suportul nou-născutului în perioada iniţială a tranziţiei circulatorii. Datorită rezistenţei vasculare pulmonare crescute, fluxul sanguin pulmonar poate fi sever limitat, având ca rezultat hipoxemia profundă şi acidoza. Tratamentul medical include tratamentul hipertensiunii pulmonare cu oxigen, alcaloză şi oxid nitric inhalator (iNO) (vezi Capitolul 36). Dacă există atrezie totală de valvă pulmonară, PGE_1 este folosită pentru menţinerea patenţei ductului arterial. Dar, prezenţa regurgitării pulmonare face managementul clinic mai complex. Dacă presiunea în VD este mare (>20), evitaţi PGE_1 şi închiderea ductului (farmacologic sau chirurgical) pentru a favoriza fluxul anterograd prin valva pulmonară. Dacă presiunea în VD este scazută, atunci VD poate să fie incapabil să ejecteze anterograd. Acesta fiind grupul cu cel mai prost prognostic (regurgitare pulmonară şi presiune scăzută în VD). Un important factor care contribuie la rata crescută de mortalitate la nou-născuţii cu anomalie severă Ebstein este asocierea hipoplaziei pulmonare (datorită cordului drept mărit masiv *in utero*, vezi Fig. 41.10B).

C. Circulaţia paralelă/Transpoziţia de vase mari (Fig. 41.11). **Transpoziţia de vase mari** se defineşte ca aortă cu origine în VD morfologic şi arteră pulmonară cu origine în VS morfologic. Aproximativ jumătate din pacienţii cu transpoziţie au asociat un defect septal ventricular. În mod obişnuit, aceasta creează o circulaţie paralelă cu circulaţia sistemică şi returul venos pulmonar pompate prin artera pulmonară în circulaţia pulmonară. Ca urmare a separării de placentă, nou-născuţii cu transpoziţie sunt dependenţi de mixing-ul între circulaţiile paralele pulmonare şi sistemice, pentru a supravieţui. La pacienţii cu sept interventricular intact, această comunicare există prin PDA şi PFO. Aceşti pacienţi sunt de obicei clinic cianotici în primele ore de viaţă, ceea ce determină diagnosticarea precoce. Cei cu defect septal ventricular asociat au un mixing mai bun al circulaţiei pulmonare cu cea sistemică, şi pot să nu fie sever cianotici.

La nou-născuţii cu transpoziţie de vase mari şi sept ventricular intact, o PaO_2 arterială scazută (15-20 torr) cu $PaCO_2$ crescută (în condiţiile în care ventilaţia şi excursiile toracice sunt adecvate) şi acidoză metabolică sunt markeri ai fluxului sanguin pulmonar efectiv foarte scăzut şi necesită intervenţie de urgenţă.

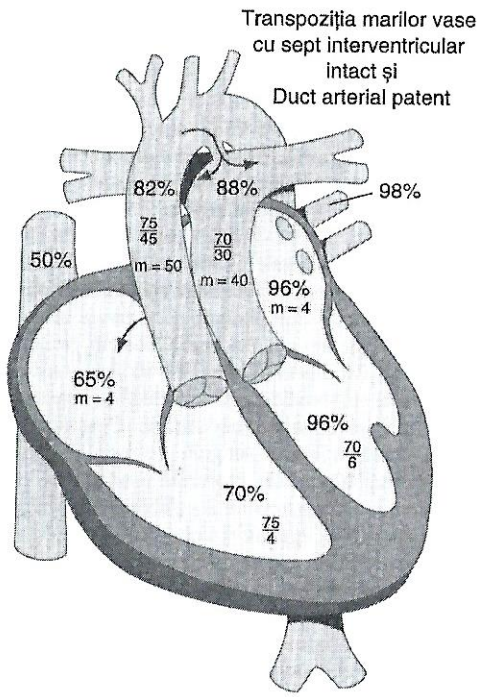


Figura 41.11. Transpoziția de vase mari cu sept interventricular intact, duct arterial patent larg (cu prostaglandină E_1, PGE_1) și defect septal atrial (status post septostomie atrială cu balon). De reținut următoarele: (i) aorta iese din ventriculul drept anatomic iar artera pulmonară din ventriculul stâng anatomic; (ii) fiziologia transpoziției , cu o saturație de oxigen mai mare în artera pulmonară decât în aortă; (iii) „mixing" între circulațiile paralele (vezi text) la nivel atrial (post septostomie atrială cu balon) și ductal; (iv) șunt din atriul stâng în cel drept prin defectul septal atrial (nu este arătat) cu egalizarea presiunilor atriale; (v) șunt din aortă în artera pulmonară prin ductul arterial; (vi) hipertensiune pulmonară datorită ductului arterial larg. m, valoare medie.

Managementul inițial al pacientului sever hipoxemic cu transpoziție include: (i) asigurarea unui mixing adecvat între cele două circulații paralele (ii) maximizarea saturației în oxigen a sângelui venos mixt. La pacienții care nu răspund prin creșterea saturației arteriale în oxigen se menține deschis ductul arterial prin perfuzie cu PGE_1 (de obicei, acești nou-născuți au defecte atriale foarte restrictive și/sau hipertensiune pulmonară), foramen ovale trebuie dilatat de urgență prin septostomie atrială cu balon. Hiperventilația și tratamentul cu bicarbonat de sodiu sunt manevre importante pentru a iniția alcaloza, pentru a scădea rezistența vasculară pulmonară și a crește fluxul sanguin pulmonar (care mărește mixingul atrial secundar septostomiei). Acidoza respiratorie este în mod special nefavorabilă.

În transpoziția de vase mari, cea mai mare parte din fluxul sanguin sistemic este retur venos sistemic recirculat. În prezența unui mixing insuficient, se poate obține mult din creșterea saturației de oxigen venoase mixte, care este determinantul major al saturației arteriale sistemice. Aceste manevre includ: (i) scăderea consumului total de oxigen al organismului (relaxante musculare, sedare, ventilație mecanică) și (ii) îmbunătățirea eliberării de oxigen în țesuturi (creșterea debitului cardiac cu agenți inotropi (creșterea capacității de transport a oxigenului prin tratarea anemiei). Coexistența cauzelor de desaturare pulmonară venoasă (ex. pneumotorax) ar trebui observate și tratate. Creșterea FiO_2 la 100% va avea minime efecte pe PO_2 arterială, numai dacă servește la scăderea rezistenței vasculare pulmonare și la creșterea fluxului sanguin pulmonar.

În era curentă, managementul definitiv este corecția chirurgicală cu operație de **switch** arterial în perioada neonatală precoce. Dacă hipoxemia severă persistă, în ciuda managementului medical, suportul mecanic cu oxigenare membranară extracorporeală (ECMO) sau operație urgentă de switch arterial pot fi indicate.

D. Leziuni cu mixing complet intracardiac

1. **Trunchi arterial** (Fig. 41.12) constă în prezența unei singure artere mari care își are originea în inimă, din care se desprind arterele coronare, arterele pulmonare și arterele brahiocefalice. Valva truncală este frecvent anormală din punct de vedere anatomic (numai 50% este tricuspidă) și este frecvent îngroșată, stenotică și/sau regurgitantă. Un defect septal interventricular coexistent este prezent în 98% din cazuri. Arcul aortic este situat la dreapta în aproximativ o treime din cazuri; alte anomalii de arc aortic ca hipoplazia, coarctația și întreruperea sa apar în 10% din cazuri. Anomaliile extracardiace sunt prezente în 20-40 % din cazuri. 35% din pacienții cu trunchi arterial au deleție de cromozom 22q11, detectabilă prin hibridizare cu fluorescență in situ (FISH).

   Majoritatea covârșitoare a copiilor cu trunchi arterial se prezintă cu simptome de ICC în prima saptămână de viață. Copiii pot avea un oarecare grad de cianoză, dar simptomele și semnele de ICC de obicei predomină. Evoluția naturală a trunchiului arterial este destul de sumbră. Fără intervenție, numai 15-30% supraviețuiesc primului an de viață. Mai mult, la supraviețuitorii perioadei neonatale, apariția bolii vasculare pulmonare ireversibile cu evoluție accelerată este comună; corecția chirurgicală în perioada neonatală (sau cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului) fiind tratamentul de elecție. Managementul medical al insuficienței cardiace ar trebui considerat numai o măsură temporară până când se poate efectua corecția chirurgicală.

2. **Conexiunea venoasă pulmonară anormală totală** (Fig. 41.13A și 41.13B) apare când toate venele pulmonare drenează în sistemul venos sistemic cu mixing complet al returului venos sistemic și pulmonar, de obicei în atriul drept. Fluxul sanguin sistemic este prin urmare dependent de existența unui șunt prin PFO în atriul stâng. Conexiunile anormale ale venelor pulmonare pot fi localizate: (i) supracardiac (de obicei intr-o venă verticală posterior de atriul stâng care se conectează la vena inominată stângă și vena cavă superioară), (ii) cardiac (de obicei în atriul

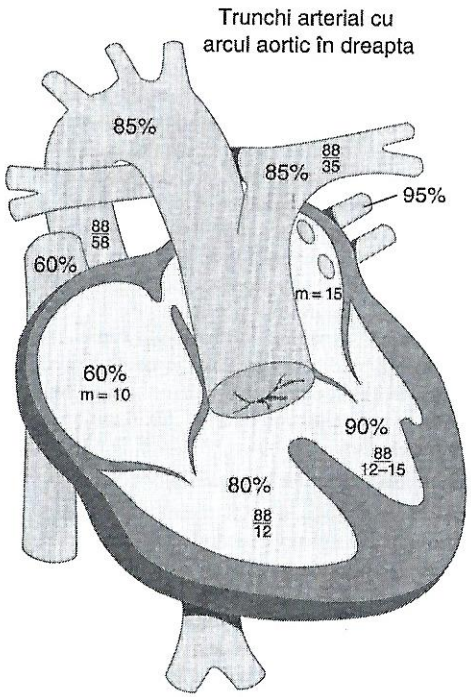


Figura 41.12. Trunchi arterial (cu arc aortic drept). Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ: (i) o arteră unică care ia naştere din conul trunchiului, de unde se desprind arterele coronare (nu sunt arătate), arterele pulmonare şi vasele brahiocefalice; (ii) valva tricuspidă anormală (în imagine: quadricuspida) cu stenoză şi/sau regurgitare; (iii) arc aortic situat la dreapta (apare în ~30% din cazuri); (iv) defect septal ventricular con ventricular larg; (v) hipertensiune arterială pulmonară cu şunt larg stânga-dreapta (de notat saturaţia în oxigen a venei cave superioare de 60% şi saturaţia de oxigen în artera pulmonară de 85%); (vi) mixing complet (al returului venos pulmonar şi sistemic) apare la nivelul vaselor mari. m, valoare medie.

drept şi sinusul coronar), (iii) infradiafragmatic (în sistemul portal) sau (iv) drenaj mixt.

La pacienţii cu conexiune totală subdiafragmatică, calea venoasă este frecvent obstruată şi prin urmare fluxul sanguin pulmonar este sever diminuat, cu hipertensiune pulmonară şi cianoză profundă. Această formă de conexiune venoasă pulmonară reprezintă o urgenţă chirurgicală, cu minime beneficii ale managementul medical. Deşi PGE_1 menţine ductul patent, fluxul sanguin pulmonar diminuat la aceşti pacienţi nu se datorează fluxului anterograd limitat în circuitul pulmonar ci mai degrabă obstrucţiei fluxului de ejecţie la nivelul venelor pulmonare. În era curentă a prostaglandinelor, suportului ventilator şi îngrijirilor medicale intersive, conexiunea venoasă pulmonară anormală totală cu obstrucţie reprezintă una din puţinele leziuni care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă, „în miezul nopţii".

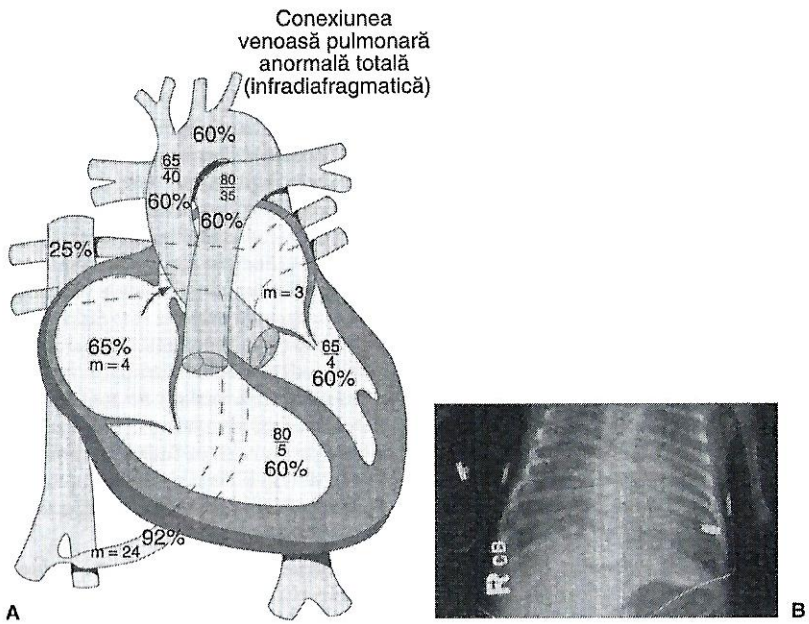


Figura 41.13. A: Conexiunea venoasă pulmonară anormală totală infradiafragmatică. De reţinut următoarele: (i) confluenţa venoasă pulmonară nu se conectează la atriul stâng dar coboară pentru a se conecta cu circulaţia portală sub diafragm. Această conexiune este sever obstruată. (ii) obstrucţia returului venos pulmonar determină presiuni venoase pulmonare semnificativ crescute, scăderea fluxului sanguin pulmonar, edem pulmonar şi desaturare venoasă pulmonară (92%); (iii) presiuni sistemice până la suprasistemice în artera pulmonară (în absenţa ductului arterial patent presiunile în artera pulmonară pot să depăşească presiunile sistemice când obstrucţia venoasă pulmonară este severă; (iv) tot fluxul sanguin sistemic trebuie deviat printr-un şunt dreapta-stânga la nivel foramen ovale şi (v) saturaţii de oxigen aproape egale în toate cavităţile cardiace (ex. mixing complet la nivel atrial), cu hipoxemie severă (saturaţie în oxigen sistemică 60%) şi debit cardiac scăzut (saturaţie în oxigen venoasă mixtă 25%). **B:** Radiografia toracică la un nou-născut de 16 ore cu obstrucţie infradiafragmatică severă a returului venos pulmonar. De notat edemul pulmonar, cordul mic şi plămânii hiperinflaţi (în timpul ventilaţiei mecanice). Chiar dacă presiunile inspiratorii şi endexpiratorii pozitive sunt crescute şi FiO_2 100%, gazele sanguine arteriale relevă pH de 7,02, $PaCO_2$ 84 şi PaO_2 23 torr. Se indică management chirurgical de urgenţă. m, valoare medie.

Recunoaşterea precoce a problemei (vezi Fig. 41.13B) şi intervenţia chirurgicală promptă (anastomoza chirurgicală a confluenţei venoase pulmonare la atriul stâng) sunt necesare pentru supravieţuirea copilului. Pacienţii cu obstrucţie de grad mediu au în mod tipic simptome minime şi astfel mulţi nou-născuţi rămân nediagnosticaţi până târziu, în perioada de sugar când prezintă semne şi simptome de ICC.

3. **Complexele ventriculare unice.** Sunt reprezentate de multiple anomalii complexe care împărtăşesc fiziologia comună a mixingului complet al returului venos sistemic şi pulmonar, având frecvent conexiuni anormale ale venelor sistemice şi/sau pulmonare şi obstrucţie a unui vas mare (de obicei, artera pulmonară). În cazurile asociate cu polisplenie sau asplenie şi anomalii de situs visceral, termenul *sindrom heterotaxic* este frecvent folosit. Fiziologic, fluxul sanguin sistemic şi pulmonar este determinat de balanţa între rezistenţele anatomice şi/sau vasculare în circulaţiile sistemice şi pulmonare. În ventriculul unic cu balanţă bună, saturaţia de oxigen în artera pulmonară şi aortă va fi în principiu aceeaşi (frecvent mai mare de 70% şi mai mică de 90%) cu pH normal („fiziologia ventriculului unic"). Definirea acestui grup heterogen de pacienţi este dincolo de scopul acestui capitol, deşi toţi vor pica testul la hiperoxie, cei mai mulţi au ECG semnificativ anormal iar diagnosticul unei boli cardiace congenitale complexe este rareori pus la îndoială (chiar înainte de confirmarea anatomică prin ecocardiografie). Deoarece există mixing complet al returului venos şi există în principiu o singură cameră cu funcţie de pompă, managementul iniţial este similar celui descris pentru sindromul de cord stâng hipoplazic sau atrezie pulmonară cu defect septal ventricular (vezi secţiunea VI.A.4).

E. **Leziuni cu şunt stânga-dreapta.** Majoritatea copiilor cu astfel de leziuni nu sunt diagnosticaţi datorită unei afectări sistemice severe ci mai degrabă datorită detectării unui murmur sau unor simptome de ICC apărute de obicei în perioada neonatală târzie sau după perioada neonatală. Leziunea principală din acest grup care necesită mare atenţie este PDA.

1. **PDA** nu este o afecţiune comună pentru nou-născuţii la termen şi rar determină ICC, însă frecvenţa cu care un nou-născut prematur va dezvolta un şunt semnificativ hemodinamic stânga-dreapta la nivelul ductului arterial este invers proporţională cu vârsta gestaţională şi greutatea (vezi Capitolul 13).

   Prezentarea tipică a PDA începe cu suflu sistolic de ejecţie aspru audibil la nivelul întregii arii precordiale dar cel mai pregnant la nivelul marginii sternale superioare stângi şi în aria infraclaviculară stângă. Pe măsură ce rezistenţa vasculară pulmonară scade, intensitatea murmurului creşte şi tardiv acesta devine continuu (suprapunându-se peste al doilea zgomot cardiac). Pulsul periferic creşte în amplitudine („bounding pulses"), presiunea pulsului se lărgeşte >25 mmHg, impulsul precordial devine hiperdinamic şi statusul respirator al pacientului se deteriorează (tahipnee sau apnee, retenţia de dioxid de carbon şi creşterea parametrilor respiratori). Radiografiile toracice seriate arată creşterea în dimensiuni a cordului, iar plămânii devin radioopaci.

   Este important de amintit că această progresie tipică a semnelor clinice **nu este specifică** doar pentru PDA semnificativ hemodinamic. Şi alte leziuni pot produce pulsuri neregulate, cord hiperdinamic şi dilataţie cardiacă (ex. fistula arteriovenoasă sau fereastra aortopulmonară). În general, evaluarea clinică a prematurului cu semne tipice de duct arterial semnificativ hemodinamic este necesară, pentru a ghida deciziile terapeutice. Dacă există dubii de diagnostic, ecocardiografia va clarifica acest lucru.

Managementul medical iniţial include creşterea parametrilor ventilatorii, restricţia de fluide şi terapia cu diuretice. La pacienţii simptomatici (în special prematuri), indometacinul şi ibuprofenul pot fi folosite pentru închiderea farmacologică a PDA acesta fiind eficient în aproximativ 80% din cazuri. Greutatea la naştere nu afectează eficienţa tratamentului medical şi nu există o creştere a complicaţiilor asociate cu intervenţia chirurgicală după insuccesul terapiei medicale. Reacţiile adverse ale indometacinului şi ibuprofenului include oliguria tranzitorie, anomalii electrolitice, scăderea funcţiei plachetare şi hipoglicemia. Contraindicaţiile folosirii indometacinului şi ibuprofenului ca şi informaţiile legate de dozaj sunt notate în Anexa A.

Intervenţia chirurgicală poate fi luată în considerare la nou-născuţii la care una sau mai multe cure de terapie farmacologică pentru închiderea PDA simptomatic eşuează. Indicaţiile pentru închiderea farmacologică sau chirurgicală a PDA la nou-născuţii cu greutate extrem de mică la naştere (ELBW) variază de la instituţie la instituţie şi sunt controversate. Deşi prezenţa PDA este asociată cu dezvoltarea displaziei bronhopulmonare la nou-născuţii ELBW, studiile arată că închiderea precoce sau tardivă a PDA nu îmbunătăţeşte prognosticul acestor copii (vezi Capitolul 13).

2. **Canalul atrioventricular complet** (Fig. 41.14) constă în combinaţia de defecte ale (i) porţiunii endocardice a septului atrial (ii) porţiunii incipiente a septului interventricular şi (iii) valva atrioventriculară unică, comună. Datorită şuntului larg stânga-dreapta care creşte pe măsură ce rezistenţa vasculară pulmonară scade, aceşti copii se prezintă tipic cu ICC precoce. Pot prezenta de asemenea diferite grade de cianoză, în mod particular în perioada neonatală imediată înainte ca rezistenţa vasculară pulmonară să scadă. În absenţa asocierii obstrucţiei tractului de ejecţie al VD, presiunea în artera pulmonară este egală cu cea de la nivel sistemic şi rezistenţa vasculară pulmonară este frecvent crescută, în mod particular la pacienţii cu trisomie 21.

   Aproximativ 70% din nou-născuţii cu canal atrioventricular complet au trisomie 21; caracteristicile fenotipice ale trisomiei 21 indică frecvent necesitatea evaluării pacienţilor pentru o posibilă boală cardiacă congenitală (vezi Tabelul 41.5). În perioada neonatală imediată, aceşti copii au un test la hiperoxie echivoc deoarece poate exista un şunt dreapta-stânga prin conexiunile largi intracardiace. Simptomele insuficienţei cardiace apar în prima saptămână de viaţă pe masură ce rezistenţa vasculară pulmonară scade şi pacientul dezvoltă un şunt progresiv stânga-dreapta. Aceşti pacienţi au o trăsătură caracteristică pe ECG „axa superioară" (axa QRS între 0 şi 180 grade; vezi Fig. 41.15) care poate fi un indicator cheie pentru prezenţa unei boli cardiace congenitale la un nou-născut cu trisomie 21.

   Cei mai mulţi nou-născuţi cu canal atrioventricular complet vor necesita tratament medical simptomatic pentru ICC, deşi terapia prelungită la pacienţii cu deficit de creştere şi insuficienţă cardiacă manifestă nu se justifică. Repararea chirurgicală completă este efectuată electiv la aproximativ 4-6 luni de viaţă, cu intervenţie mai rapidă la copiii simptomatici.

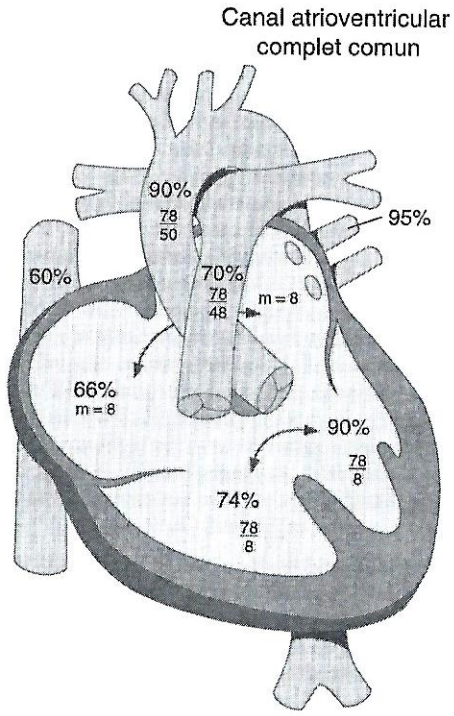


Figura 41.14. Canal atrioventricular complet comun. Caracteristicile hemodinamice şi anatomice tipice includ (i) defect septal atrial şi ventricular larg de tip pernuţă, amortizor endocardic; (ii) valvă atrioventriculară unică; (iii) hipertensiune arterială pulmonară (datorită unui defect septal ventricular larg; şi (iv) şunt bidirecţional (cu hipoxemie medie) la nivel atrial şi ventricular când rezistenţa vasculară pulmonară este crescută în perioada neonatală precoce. Odată cu scăderea rezistenţei vasculare pulmonare, şuntul devine predominat stânga-dreapta cu simptome de insuficienţă cardiacă congestivă. m, valoare medie.

3. **Defectul septal ventricular** este cea mai comună cauză de ICC apărută după perioada neonatală precoce. Defectele septale ventriculare moderate sau largi devin semnificative hemodinamic pe măsură ce rezistenţa vasculară pulmonară scade şi fluxul sanguin pulmonar creşte datorită şuntului stânga-dreapta de la nivelul defectului. Deoarece aceste modificări se dezvoltă în 2-3 săptămâni, nou-născuţii la termen cu defect septal ventricular şi simptome de ICC trebuie investigaţi pentru coexistenţa altor anomalii anatomice, cum ar fi obstrucţia tractului de ejecţie al ventriculului stâng, coarctaţia de aortă sau PDA. Prematurii, care au rezistenţă vasculară iniţială scazută, pot dezvolta simptome clinice de insuficienţă cardiacă mai devreme sau pot necesita ventilaţie mecanică prelungită comparativ cu nou-născuţii la termen.

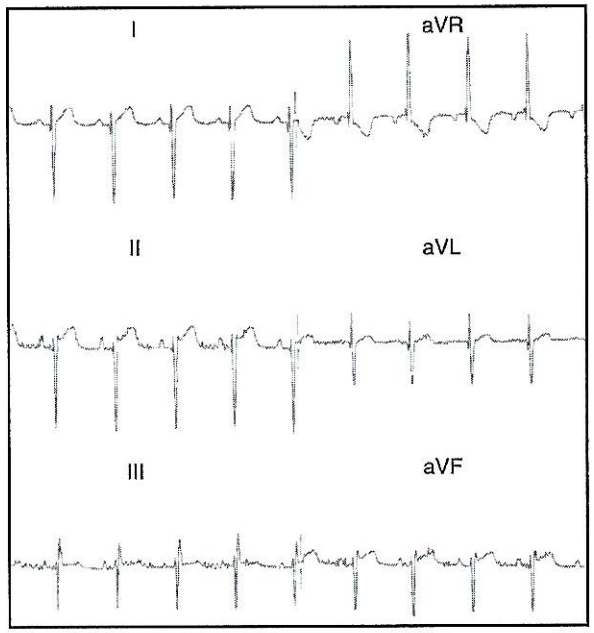


Figura 41.15. Axa superioară („nord-vest") pe electrocardiogramă (numai derivaţiile frontale ale axelor sunt arătate). De notat deflecţia iniţială în sus a complexului QRS (şi subsecvent deflecţia predominant negativă) în axele I si aVF. O axă superioară (0-180 grade) este prezentă la 95% din pacienţii cu defecte de pernuţă endocardică.

Defectele septale ventriculare pot apărea oriunde la nivelul septului ventricular şi sunt de obicei clasificate după localizarea lor (Fig. 41.16). Defectele la nivelul septului membranos sunt tipul cel mai comun. Diagnosticul defectului septal ventricular este iniţial suspectat la examinarea fizică a copilului; ecocardiografia confirmă diagnosticul şi localizarea defectului la nivelul septului ventricular. Deoarece multe dintre aceste defecte (aproximativ 90%, în funcţie de tipul anatomic şi dimensiune) se pot închide spontan în primele câteva luni de viaţă, intervenţia chirurgicală este de obicei amânată după perioada neonatală. Studiile arată că numai 15% din toţi pacienţii cu defect septal ventricular devin clinic simptomatici. Managementul medical al ICC include tipic diuretice şi suplimentare calorică. Digoxina este folosit în unele instituţii. Falimentul creşterii este cel mai comun simptom al ICC care nu este complet compensat de managementul medical. Când apare, falimentul creşterii reprezintă o indicaţie de reparare chirurgicală a defectului.

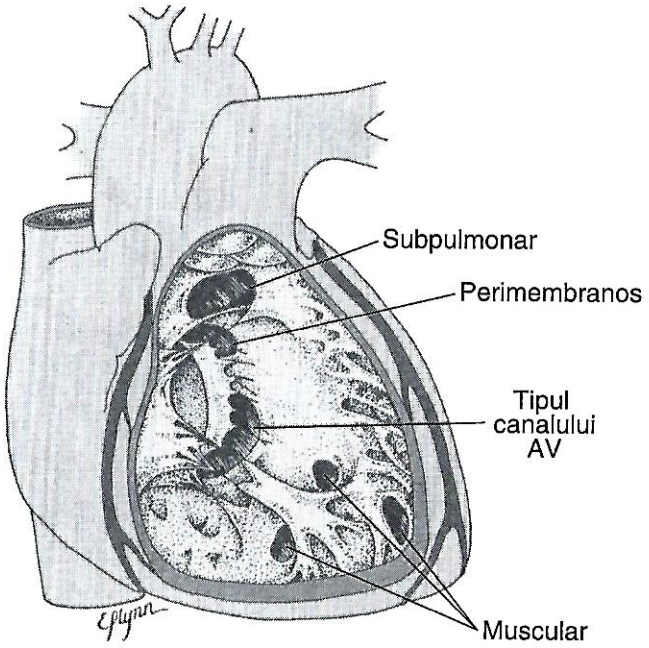


Figura 41.16. Diagrama tipurilor de defecte septale ventriculare văzute din ventriculul drept. AV, arteriovenos (Din Fyler DC, *Nadas' PediatricCardiology.* St. Louis, MO: Mosby; 1992.)

F. **Chirurgia cardiacă neonatală.** În anii trecuți, deoarece chirurgia pe cord deschis era percepută ca fiind cu risc mare în perioada precoce neonatală, nou-născuții bolnavi critic erau cel mai frecvent supuși procedurilor paliative sau managementului medical prelungit. Circulația neremediată și anomaliile hemodinamice reziduale determină frecvent probleme secundare ale cordului, plămânilor, creierului, de asemenea probleme nespecifice ca falimentul creșterii, internări repetate și infecții. În plus, sunt dificil de cuantificat implicațiile psihologice ale familiei copilului cu boală cronică.

Greutatea mică la naștere nu ar trebui considerată o contraindicație absolută pentru intervenția chirurgicală. Într-o singură serie, terapia medicală prelungită la nou născuții cu greutate mică la naștere, aplicată cu scopul de a câștiga creșterea în greutate în prezența unei afectări hemodinamice semnificative, nu a îmbunătățit rata de supraviețuire iar managementul îngrijirii intensive prelungite a fost asociat cu complicații nozocomiale. Credem că nou-născutul simptomatic cu boală cardiacă congenitală ar trebui supus intervenției chirurgicale reparatorii cât mai devreme posibil pentru a preveni sechelele secundare ale leziunilor congenitale la nivelul cordului, plămânilor și creierului.

Actualmente, îmbunătățirile aduse tehnicilor chirurgicale, bypass-ul cardiopulmonar, și îngrijirea intensivă a nou-născutului și copilului au avut ca rezultat ameliorarea semnificativă a mortalității chirurgicale și calității

Tabelul 41.9. Operațiile neonatale comune și sechelele lor precoce

Leziunea	Intervenția chirurgicală (Eponim)	Sechele postoperatorii precoce	
		Comune	Rare
Proceduri corective TVM (transpoziția de vase mari)	Procedura de switch arterial (Jatene) 1. Divizarea și reanastomoza AP la VD și aorta la VS (ventriculi anatomic corectați) 2. Translocația arterelor coronare 3. Închiderea defectului septal dacă este prezent. Scăderea tranzitorie a debitului cardiac 6-12 ore după intervenția cardiacă.	Scăderea tranzitorie a debitului cardiac 6-12 ore după intervenția chirurgicală	Stenoza sau ocluzia de ostium coronarian/moartea subită Pareză hemidiafragm Chilotorax
	Procedura de switch atrial (BUFFLING) 1. Inversarea intraatrială cu retur venos sistemic la VS (către AP) și a returului venos pulmonar la VD (către Ao) 2. Închiderea defectelor septale (dacă sunt prezente)	Tahicardia suraventriculară Sindromul sinusului bolnav Regurgitare tricuspidiană	Obstrucția venoasă sistemică sau pulmonară
TF4	1. Închiderea cu patch a DSV prin ventriculotomie sau prin atriul drept 2. Lărgirea RVOT cu patch infundibular sau rezecția de fascicul muscular 3. ± Valvotomia pulmonară 4. ± Patch transanular VD-AP 5. ± Canal VD-AP	Regurgitare pulmonară (în cazul patch-ului transanular, valvotomiei sau canalului non-valvular). Disfuncție tranzitorie a VD, șunt dreapta-stânga la nivelul PFO, de obicei se rezolvă postoperator pe măsură ce funcția VD se ameliorează.	Șunt rezidual stânga-dreapta la nivelul patch ului DSV Obstrucție reziduală a RVOT (tractului de ejecție al VD) Tahicardia ectopică joncțională Bloc cardiac complet

(continuare)

Tabelul 41.9. Operațiile neonatale comune și sechelele lor precoce *(Continuare)*

Leziunea	Intervenția chirurgicală (Eponim)	Sechele postoperatorii precoce	
		Comune	**Rare**
CoA	Rezecția cu anastomoză cap la cap din subclavie (Waldhausen), sau augumentare cu plasture	Hipertensiune sistemică Absența pulsului la nivelul brațului stâng (în Waldhausen)	Ileus, Pareza hemidiafragmului Pareză de corzi vocale Chilotorax
PDA	Ligaturarea (divizarea) PDA prin toracotomie deschisă și directa vizualizare sau vizualizare toracoscopică video-asistată sau ocluzia cu dispozitiv prin cateteterizare cardiacă	—	Pareza de hemidiafragm Pareza de corzi vocale, Chilotorax Întreruperea AP stângi sau a aortei descendente
TAPVC	**1.** Reanastomoza confluenței venoase pulmonare la fața posterioară a atriului stâng **2.** Divizarea venei conectoare	Hipertensiune pulmonară Debit cardiac scăzut tranzitoriu	Obstrucție venoasă pulmonară reziduală
Trunchi arterial	**1.** Închiderea DSV; atașarea VS la trunchi (neoaorta) **2.** Îndepărtarea AP de la trunchi **3.** Amplasarea unui canal de la VD la AP	Hipertensiune pulmonară reactivă Disfuncție tranzitorie a VD cu șunt dreapta-stânga la nivelul FOP Hipocalcemia (sindrom DiGeorge)	Stenoză sau regurgitare la nivelul valvei truncale DSV rezidual Bloc cardiac complet
Proceduri paliative Sindrom de cord stâng hipoplaztic*	Stadiul I (Norwood) **1.** Conexiunea AP principale la aortă cu reconstrucția arcului aortic **2.** Șunt sistemico-pulmonar **3.** Septectomia atrială	Debit cardiac sistemic scăzut din cauza fluxului sanguin pulmonar excesiv	Obstrucție de arc aortic Defect septal atrial restrictiv
Leziuni complexe cu scăderea fluxului sanguin pulmonar	Șunt sistemico-pulmonar (folosind tub protetic = Blalock modificat – șunt Taussig; folosind artera subclavie = classic Blalock – șunt Taussig)	Flux sanguin pulmonar excesiv și insuficiență cardiacă congestivă medie	Pareză de hemidiafragm Pareză de corzi vocale Chilotorax Serom
Leziuni complexe cu flux sanguin pulmonar excesiv*	Ligatura AP principale, crearea unui șunt sistemico-pulmonar Banda la nivelul AP (constricția prostetică sau cu Silastic a AP principale)		Distrosiunea AP Anevrism de AP principal

TVM, transpoziție de vase mari; AP, arteră pulmonară; VD, ventricul drept; VS, ventricul stâng; Ao, aorta; TF4, tetralogia Fallot; DSV, defect septal ventricular; RVOT, tract de ejecție al VD; FOP, foramen ovale patent și CoAo, coarctația de aorta; PDA, duct arterial permeabil; TAPVC, anomalie totală de conexiune venoasă pulmonară; HLHS, sindrom de cord stâng hipoplastic.

*La pacienții cu ventricul unic, scopul este separarea returului venos pulmonar și sistemic, redirecționând sângele venos sistemic direct în arterele pulmonare (operația Fontan), deși aceasta se realizează în perioada de sugar sau precoce în copilărie.

Sursa: Adaptare după Warnovsky G, Erickson LC, Wessel DL. Cardiac emergencies. In: May HL, ed. *Emergency Medicine.* Boston, MA: Little, Brown and Company; 1992.

vieţii la supravieţuitori. Este dincolo de scopul acestui capitol să descrie procedurile chirurgicale multiple folosite în mod curent în managementul bolilor cardiace congenitale; cititorul este îndrumat la tabelul 41.9 şi tratatele generale de chirurgie cardiacă.

VII. BOLI CARDIACE DOBÂNDITE

A. Miocarditele pot apărea la nou-născuţi ca o boală izolată sau ca o componentă a unei boli generalizate cu hepatită sau/şi encefalită asociată. Miocardita este frecvent rezultatul unei infecţii virale (virus coxsackie, adenovirus, parvovirus şi virusul varicelei sunt cel mai frecvent incriminaţi), dar şi alţi agenţi infecţioşi ca bacteriile, fungii sau condiţiile neinfecţioase ca bolile autoimune pot fi cauze de miocardită. Deşi tabloul clinic (şi în unele cazuri, biopsia endomiocardică) pune diagnosticul, identificarea agentului etiologic specific nu se poate face în cele mai multe cazuri.

Copilul cu miocardită acută prezintă semne şi simptome de ICC (vezi secţiunea IV.B.1) şi/sau aritmie (vezi secţiunea IX). Cursul bolii este frecvent fulminant şi fatal; oricum, restabilirea completă a funcţiei ventriculare poate apărea dacă copilul supravieţuieşte bolii acute. Tratamentul suportiv, inclusiv suplimentarea cu oxigen, diuretice, agenţi inotropi, reducerea postsarcinii şi ventilaţia mecanică este adesea folosit. În cazurile severe, suportul mecanic al miocardului cu ECMO sau device-urile de asistare ventriculară pot fi luate în considerare. Trebuie avut grijă la administrarea digoxinei, datorită potenţialului de accentuare a aritmiilor şi a blocului cardiac complet.

B. Ischemia miocardică tranzitorie cu disfuncţie miocardică poate apărea la orice nou-născut cu istoric de asfixie perinatală. Disfuncţia miocardică poate fi asociată cu boală autoimună maternă ca lupusul eritematos sistemic. Un suflu de regurgitare mitrală sau tricuspidiană este adesea prezent. Un nivel seric ridicat al creatinkinazei, fracţia MB sau al troponinei cardiace poate fi util în determinarea prezenţei afectării cardiace. Tratamentul suportiv este dictat de severitatea disfuncţiei miocardice.

Cardiomiopatia dilatativă şi hipertrofică reprezintă un complex rar şi multifactorial de boli, a căror discuţie completă nu reprezintă scopul acestui capitol. Diagnosticul diferenţial include boli primare (ex. cauze genetice, cum ar fi boli metabolice, de stocaj şi neuromusculare) sau secundare (ex. stadiile finale ale infecţiilor, cauze ischemice, endocrine, nutriţionale, droguri). Cititorul este îndrumat către texte de cardiologie pediatrică pentru o discuţie mai completă.

C. Cea mai comună cardiomiopatie hipertrofică prezentă la nou-născuţi este cea întâlnită la nou-născuţii din mame diabetice. Ecocardiografic şi hemodinamic, aceşti copii sunt identici celor cu alte tipuri de cardiomiopatie hipertrofică. Dar în cazul lor cardiomiopatia se rezolvă în 6-12 luni. Prezenţa unui suflu sistolic de ejecţie, cu sau fără ICC, la nou-născutul din mamă diabetică, trebuie să ridice suspiciunea de boală cardiacă congenitală, inclusiv cardiomiopatie hipertrofică. Tratamentul este suportiv şi se adresează în particular simptomelor de ICC. Propanololul a fost folosit cu succes la unii pacienţi cu obstrucţie severă. Cei mai mulţi pacienţi nu necesită îngrijire specifică şi nici urmărire cardiacă pe termen lung (vezi Capitolul 2).

VIII. FARMACOLOGIE

A. PGE1 a fost utilizată încă din anii 1970 pentru a menţine patenţa ductului arterial la pacienţii cu circulaţie pulmonară sau sistemică duct-dependentă. PGE1 trebuie administrată ca perfuzie parenterală continuă. Doza obişnuită de start este 0,05-0,1 μg/kg/minut. Odată ce efectul terapeutic a fost obţinut, doza poate fi scăzută progresiv până la 0,025 μg/kg/min fără pierderea efectului terapeutic.

Răspunsul la PGE_1 este de obicei imediat dacă patenţa ductului arterial este importantă pentru statusul hemodinamic al copilului. Eşecul răspunsului la PGE_1 poate semnifica faptul că diagnosticul iniţial nu a fost corect, că ductul arterial este neresponsiv la PGE_1 (de obicei numai la copii mai mari) sau este absent. Locul infuziei nu are nici un efect semnificativ asupra răspunsului ductal la PGE_1. Reacţiile adverse la PGE_1 includ apneea (10-12%), febra (14%), roseaţa cutanată (10%), bradicardie (7%), convulsii (4%), tahicardie (3%), stop cardiac (1%) şi edem (1%). Vezi Tabelul 41.10 pentru recomandările de diluţie şi protocolul de dozaj pentru PGE_1.

B. Perfuzia cu amine simpatomimetice este baza terapiilor farmacologice prin care se imbunătăţeste debitul cardiac şi sunt discutate în detaliu în altă parte în această carte (vezi Capitolul 40). Catecolaminele, endogene (dopamina, epinefrina) sau sintetice (dobutamina, isoproterenol) au efect prin stimularea receptorilor adrenergici vasculari şi miocardici. Aceşti agenţi trebuie administraţi ca perfuzie parenterală continuă. Pot fi administraţi în combinaţie la nou-născutul bolnav critic pentru a maximiza efectele pozitive ale fiecărui agent, şi a minimiza efectele negative. În timp ce primesc perfuzie cu catecolamine, pacienţii trebuie atent monitorizaţi, de obicei cu monitor electrocardiografic şi cateter arterial. Anterior începerii perfuziei cu amine simpatomimetice, trebuie făcută repleţia vasculară dacă este necesar, deşi aceasta poate ulterior compromite o leziune congenitală cu supraîncărcare volemică preexistentă. Reacţiile adverse la perfuzia cu catecolamine includ tahicardia (care creşte consumul miocardic de oxigen), aritmiile atriale

Tabelul 41.10. Sugestie de preparare a prostaglandinei

Adăugaţi 1 fiolă (500 μg/ml) la	Concentraţia (μg/mL)	ml/oră × greutatea (kg), necesarul de infuzat la ritm de 0,1 μg/kg/minut
200 ml	2,5	2,4
100 ml*	5,0	1,2
50 ml	10,0	0,6

*De obicei cea mai convenabilă diluţie, oferă o pătrime din necesarul de menţinere al fluidului. Pentru nou-născuţi, se diluează de obicei cu soluţii care conţin dextroză.
Sursa: Adaptare după Warnovsky G, Erickson LC, Wessel DL. Cardiac emergencies. In: May HL, ed. *Emergency Medicine*. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1992.

Tabelul 41.11. Amine simpatomimetice

Medicament	Doza uzuală (μg/kg/min)	Efect
Dopamină	1–5	↑ debitul urinar, ↑ FC (uşor), ↑ contractilitatea
	6–10	↑ FC, ↑ contractilitatea, ↑ TA
	11–20	↑ FC, ↑ contractilitatea, ↑ RVS, ↑ TA
Dobutanina	1–20	↑ FC (uşor), ↑ contractilitatea, ↓ RVS
Epinephrina	0,05–0,50	↑ FC, ↑ contractilitatea, ↑ RVS, ↑ TA
Isoproterenol	0,05–1,00	↑ FC, ↑ contractilitatea, ↓ RVS, ↓ RVP

Aceste perfuzii pot fi diluate în soluţii intravenoase conţinând glucoză şi/sau ser fiziologic. Pentru nou născuţi, ar trebui utilizate soluţiile care conţin dextroză, cu sau fără ser fiziologic. Calcularea soluţiilor pentru administrare intravenoasă:

$$6 \times \frac{\text{doza dorită (μg/kg/minut)}}{\text{rata de perfuzie dorită (ml/oră)}} \times \text{greutatea (kg)} = \frac{\text{mg substanţă}}{\text{100 ml soluţie}}$$

FC, frecvenţa cardiacă; TA, tensiune arterială; RVS, rezistenţa vasculară sistemică; RVP, rezistenţa vasculară pulmonară.

şi ventriculare, şi creşterea postsarcinii prin vasoconstricţie periferică (care poate scădea debitul cardiac). Vezi Tabelul 41.11 pentru recomandările de diluţie si dozaj ale aminelor simpatomimetice.

C. Agenţi de reducere a postsarcinii

1. **Inhibitorii de fosfodiesterază ca Milrinona** sunt compuşi de bipiridină care inhibă selectiv ciclul nucleotid fosfodiesterazei. Aceşti agenţi non glicozidici şi non simpatomimetici îşi exercită efectul asupra performanţei cardiace prin creşterea adenozin monofosfatului ciclic (AMPc) în muşchiul vascular şi miocard, dar o fac independent de β-receptori. AMPc imbunătăţeşte contracţia miocardică reglând calciul prin două mecanisme: (i) activarea protein kinazelor (care catalizează transferul grupărilor fosfat din adenozin trifosfat (ATP) ducând la intrarea mai rapidă a calciului prin canale şi (ii) activarea pompelor de calciu în reticulul sarcoplasmic rezultând eliberarea calciului.

   Sunt trei efecte majore ale inhibitorilor de fosfodiesterază: (i) inotropi pozitivi cu creşterea contractilităţii miocardice şi a debitului cardiac ca rezultat al creşterii, AMPc mediate, a fluxului de calciu transsarcolemal; (ii) vasodilataţia, cu creşterea contractilităţii arteriolare şi venoase ca urmare a creşterii preluării calciului şi scăderii disponibilităţii acestuia pentru contracţie; şi (iii) creşte lusitropismul sau îmbunătăţirea proprietăţilor de relaxare în timpul diastolei.

Indicaţiile de administrare includ scăderea debitului cardiac cu disfuncţie miocardică şi rezistenţă vasculară sistemică crescută neînsoţită de hipotensiune severă. Efectele adverse sunt minime şi includ tipic nevoia de perfuzii volemice (5-10 ml/kg) după administrarea dozei de încărcare. Ca urmare, multe instituţii evită folosirea dozei de încărcare şi încep perfuzia direct cu doza dorită. Vezi Anexa A pentru informaţii legate de dozaj.

Folosirea inhibitorilor de fosfodiesterază după chirurgia cardiacă în populaţia pacienţilor pediatrici a arătat creşterea indexului cardiac şi scăderea RVS fără o creştere semnificativă a frecvenţei cardiace. Inhibitorii de fosfodiesterază reprezintă droguri de linia a doua (după dopamină) care se folosesc frecvent în tratamentul debitului cardiac scăzut la nou-născuţi, sugari şi copii după bypass cardiopulmonar.

2. **Alte vasodilatatoare** îmbunătăţesc debitul cardiac în principal prin scăderea impedanţei la ejecţia ventriculară; aceste efecte sunt în mod special folositoare după chirurgia cardiacă la copii şi adulţi când RVS este în mod particular crescută.

   Nitroprusiatul de sodium este cel mai utilizat pe scară largă ca agent de reducere a postsarcinii. Acţionează ca donor de oxid nitric, crescând guanozin monofosfatul ciclic intracelular (GMPc), cu efecte de relaxare a musculaturii netede vasculare în vene şi arteriole. Per total, efectul este de scădere a presiunii de umplere atrială şi a RVS concomitent cu creşterea debitului cardiac. Efectul vasodilatator al nitroprusiatului apare în câteva minute de la administrarea intravenoasă. Metaboliţii principali ai nitroprusiatului sunt tiocianatul şi cianidul; toxicitatea tiocianatului este rară la copii cu funcţie hepatică şi renală normală, iar monitorizarea concentraţiilor de cianid şi tiocianat la copii poate să nu fie corelată cu semne clinice de toxicitate.

   La nou-născuţii cu debit cardiac scăzut, se poate obţine o creştere a debitului urinar şi o îmbunătăţire a perfuziei celulare cu instituirea nitroprusiatului, dar poate apărea şi scăderea semnificativă a tensiunii arteriale, necesitând precauţie în utilizarea lui.

   Mulţi alţi agenţi au fost utilizaţi ca vasodilatatori arteriali sau venoşi pentru a trata hipertensiunea, pentru a reduce postsarcina ventriculară şi RVS şi pentru a îmbunătăţi debitul cardiac. **Un al doilea vasodilatator, nitroglicerina**, are efect ce se instalează rapid şi timp de înjumătăţire scurt (~2 minute). Toleranţa se poate dezvolta după câteva zile de perfuzie continuă. Nitroglicerina este utilizată pe scara largă în unităţile cardiace de adulţi, pentru pacienţi cu boală cardiacă ischemică; experienţa la pacienţii pediatrici este limitată. **Hidralazina** este mult mai des folosită pentru hipertensiune; timpul de înjumătăţire relativ lung limitează utilizarea lui postchirurgical, la pacienţii instabili hemodinamic. Inhibitorul enzimatic de conversie al angiotensinei **enalaprilul** are de asemenea un timp de înjumatăţire relativ lung (2-4 ore) ceea ce limitează utilizarea lui în condiţii acute. **Beta-blocanţii** (ex. propranolol, esmolol, labetalol), deşi reduc excelent tensiunea arterială, pot avea efecte nedorite pe funcţia ventriculară. **Blocanţii de calciu** (ex. verapamilul) pot cauza hipotensiune acută severă şi bradicardie la nou-născuţi şi trebuie folosit rar. Toţi vasodilatatorii administraţi

intravenos trebuie utilizaţi cu precauţie la pacienţii cu boală pulmonară moderată sau severă; utilizarea lor se poate asocia cu creşterea şuntului intrapulmonar şi scăderea acută a PaO_2.

D. Digoxina (vezi Anexa A) este un agent important folosit în terapia ICC şi aritmiei. Doza de „digitalizare" (de 30 μg/kg în 24 ore pentru nou-născutul la termen şi 20 μg/kg în 24 ore pentru prematur) este de obicei folosită numai în tratamentul aritmiilor şi insuficienţei cardiace severe. Jumătate din această doză totală de digitalizare (DTD) poate fi administrată IV, intramuscular (IM) sau oral (PO), fiind urmată de o pătrime din DTD la fiecare 8 sau 12 ore pentru următoarele 2 doze. Doza de întreţinere iniţială de o pătrime sau o treime din DTD (5-10 μg/kg/zi) poate fi ajustată în funcţie de răspunsul clinic al pacientului, disfuncţia renală şi toleranţa la această substanţă (vezi Anexa A pentru detalii suplimentare). Copiii cu simptome medii, boală miocardică primară, disfuncţie renală sau cu potenţial de bloc atrioventricular pot fi digitalizaţi folosind numai doza de întreţinere (cu omiterea dozei de încărcare). Doza de întreţinere este divizată în două administrări egale, la interval de 12 ore.

Toxicitatea digoxinei se manifestă cel mai comun cu tulburări gastrointestinale, somnolenţă şi bradicardie sinusală. Cea mai severă toxicitate a digoxinei poate cauza bloc atrioventricular de grad înalt şi ectopie ventriculară. Copiilor suspectaţi de toxicitate digitalică trebuie să li se măsoare nivelul seric al digoxinei şi dozele următoare trebuie suspendate. Nivelul terapeutic este <1,5 ng/ml, cu probabilitatea apariţiei toxicităţii la valori >4,0 ng/ml. La copii, în particular, nivelele de digoxină nu se corelează întotdeauna cu eficacitatea terapeutică sau cu toxicitatea.

Toxicitatea digoxinei la nou-născuţi este de obicei manageriabilă prin suspendarea administrării dozelor următoare până când semnele de toxicitate dispar şi tulburările electrolitice (ca hipokalemie) care pot potenţa efectele toxice sunt corectate. Aritmiile ventriculare severe asociate cu toxicitatea digoxinei pot fi tratate cu fenitoină 2-4 mg/kg la 5 minute sau lidocaină 1 mg/kg doză de încarcăre, urmată de perfuzia cu 1-2 mg/kg/oră. Blocul atrioventricular este de obicei non-responsiv la atropină, bradicardia severă poate fi refractară la aceste terapii şi necesită temporar pacing cardiac.

Utilizarea preparatelor de anticorpi digoxinei specifici Fab (antigen binding fragments) (Digibind; Burroughs Wellcome Fund, Research Triangle Park, NC) este rezervată acelor pacienţi cu intoxicaţie severă dovedită, cu digoxinei şi cu simptome clinice de bloc atrioventricular sau aritmie refractară. Calcularea dozei Digibind în miligrame se face după cum urmează: (concentraţia serică a digoxinului în nanograme/ml × 5,6 × greutatea în kg/1.000) × 64. Doza se administrează într-o singură priză prin perfuzie intravenoasă. O a doua doză de Digibind se poate administra acelor pacienţi care continuă să aibă semne clince de toxicitate reziduală.

E. Diureticele (vezi Anexa A) sunt frecvent folosite la pacienţii cu ICC, în combinaţie cu digoxină. **Furosemidul**, 1-2 mg/kg/doză, de obicei determină o creştere bruscă a diurezei în prima oră de la administrare. Dacă nu apare nici un răspuns în decurs de o oră, o a doua doză (dublă faţă de prima) trebuie administrată. Utilizarea cronică a furosemidului determină litiaza tractului urinar ca rezultat al efectelor calciurice. Un efect diuretic mai potent poate fi obţinut prin combinaţia dintre un tiazid şi un diuretic „de ansă" ca furosemidul. Combinaţia de diuretice se poate complica cu hiponatremie şi hipokalemie. Suplimentarea cu potasiu intravenos sau oral (3-4 mEq/kg/zi) sau cu antagonist de aldosteron trebuie să însoţească utilizarea diureticelor tiazidice şi/sau de „ansă" pentru a evita pierderea excesivă de potasiu. Este important de monitorizat nivelul seric al sodiului şi potasiului când iniţiem sau schimbăm doza medicaţiei diuretice. Când schimbăm administrarea intravenoasă cu cea orală, doza de furosemid trebuie crescută cu 50-80%. Furosemidul poate creşte nefro sau ototoxicitatea aminoglicozidelor folosite simultan. Discuţia detaliată a diureticelor alternative (clorotiazida, spironolactone) se găseşte în altă parte a cărţii (vezi Anexa A).

IX. ARITMIILE

A. Evaluarea iniţială. Când evaluăm orice nou-născut cu aritmie este esenţial să observăm şi statusul electrofiziologic şi hemodinamic. Dacă copilul are perfuzie deficitară şi/sau hipotensiune, trebuie asigurat un acces venos optim şi trebuie aplicat protocolul de resuscitare corespunzător stadiului bolii. Ca întotdeauna, **tratamentul de urgenţă al şocului precede diagnosticul definitiv.** Trebuie accentuat faptul că există rar o situaţie în care să fie justificată omiterea ECG-ului cu 12 derivaţii pentru evaluarea unui copil cu aritmie, excepţiile fiind fibrilaţia ventriculară sau torsada vârfurilor acompaniate de instabilitate hemodinamică. Aceste aritmii necesită frecvent defibrilare imediată dar sunt extrem de rare la nou născuţii şi **copii mici.**

În aproape toate circumstanţele, terapia adecvată pe (termen scurt şi lung) depinde de diagnosticul electrofiziologic precis. Determinarea mecanismului aritmiei se face cel mai adesea prin compararea unui ECG 12 cu ritm anormal cu un ECG 12 în ritm sinusal al aceluiaşi pacient. Deşi **undele de ritm** generate de un monitor cardiac pot fi dovezi de susţinere ale diagnosticului final, ele nu sunt în mod tipic diagnostice şi nu trebuie să reprezinte unica documentare a aritmiei, atunci când este posibil.

Cele trei mari categorii de aritmii întânlite la nou-născuţi sunt: (i) tahiaritmiile, (ii) bradiaritmiile şi (iii) ritmurile neregulate. Un algoritm pentru abordarea diagnosticului diferenţial al tahiaritmiilor poate fi consultat în cele mai multe cazuri. Când analizăm un ECG pentru a identifica mecanismul aritmiei, ar trebui aplicată o abordare treptată care să conducă în trei mari direcţii: (i) **rata** (variabilă, prea rapidă, prea lentă), (ii) **ritmul** (regulat sau neregulat, paroxismal ori gradual), şi (iii) **morfologia QRS.**

B. Diagnosticul diferenţial şi managementul iniţial la pacientul stabil hemodinamic

1. Tahicardia cu complex QRS îngust

a. TSV sunt cele mai comune aritmii simptomatice la copii, inclusive la nou-născuţi. TSV-urile au de obicei (i) o rată >200 bătăi/minut, frecvent fixă, fără variabilitate bătaie-bătaie (ii) debut şi final rapid (în ritm sinusal) şi (iii) complexe ventriculare normale pe ECG-ul de suprafaţă. Sugarul poate fi iniţial asimptomatic, dar ulterior poate deveni iritabil, confuz şi refuză alimentaţia. ICC de obicei nu se dezvoltă înainte de 24 ore de la debutul TSV continuă; oricum, insuficienţa cardiacă apare la

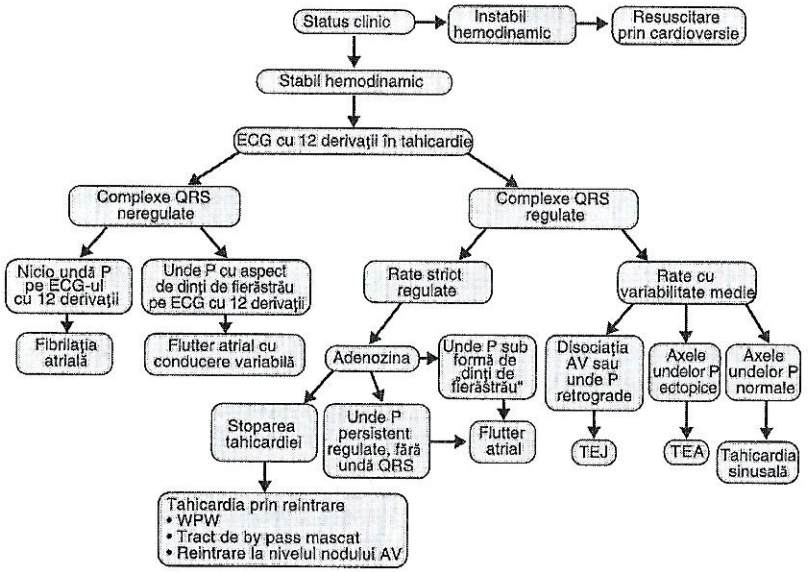


Figura 41.17. Algoritm pentru diagnosticul diferențial al tahicardiei cu complexe înguste, cel mai comun tip de aritmie apărută la nou născuți. De notat că, indiferent de mecanismul tahicardiei, dacă pacientul este instabil hemodinamic, sunt necesare măsuri imediate de resuscitare, inclusiv cardioversie. De asemenea, tratamentul cu adenozină este util atât terapeutic cât și diagnostic. În general, tahicardiile care cedează după administrarea adenozinei, sunt de tip reintrare. ECG, electrocardiograma; AV, atrioventricular; TEJ, tahicardia ectopică joncțională; TEA, tahicardia ectopică atrială; TS, tahicardia sinusală; WPW, sindrom Wolff-Parkinson-White.

20% din pacienți după 36 ore și la 50% după 48 ore. TSV la nou născuți este aproape întotdeauna reversibilă, implicând fie o cale atrioventriculară accesorie și nodul atrioventricular, fie se datorează flutterului atrial.

Aproximativ jumătate din acești pacienți vor avea preexcitație (unde delta) pe ECG când nu au un episod de tahicardie (sindrom WPW; vezi Fig 41.18). Mai puțin comun, circuitul reintrant poate fi la nivelul atriului însuși (flutter atrial) sau în nodul atrioventricular (AV) (tahicardia reintrantă AV). Pacienții cu TSV pot avea asociată o boala cardiacă structurală (10-15%); evaluarea pentru bolile cardiace structurale trebuie luată în considerare la toți nou născuții cu TSV. Altă cauză rară de TSV la nou-născuți este tahicardia atrială ectopică în care caracteristicile distinctive sunt axa undei P anormală, axa QRS normală și variabilitate semnificativă a ratei generale.

Tratamentul medical pe termen lung a TSV la nou-născuți se bazează pe diagnosticul electrofiziologic subiacent. Terapia cu beta blocante este terapia inițială de elecție la pacienții cu TSV. Propanololul este folosit ca terapie inițială și cronică la pacienții cu TSV determinată de sindromul WPW, pentru a evita potențiala facilitare a conducerii anterograde (atrioventriculare) prin calea accesorie. Tratamentul cu propranolol se poate asocia cu apnee și hipoglicemie; prin urmare, nou născuții aflați în tratament cu propranolol, mai ales cei prematuri, ar trebui monitorizați continuu cardiorespirator și ar trebui să aibă determinate seriat nivele serice de glucoză pentru 1-2 zile. Dacă pacientul este menținut cu succes în ritm sinusal, tratamentul se continuă pentru 6-12 luni.



Figura 41.18. Sindromul Wolff-Parkinson-White. De notat deflecția inițială „nedeslușită" a undei QRS și intervalul scurt PR care poate apărea în orice derivație. Aici apare doar derivația I.

Digoxina este de asemenea folosită în mod curent în tahicardia non-WPW, fără ICC. Se evită însă administrarea ei în sindromul WPW deoarece are potențial de creștere a conducerii anterograde prin calea accesorie. Manevrele vagale (pungi de plastic cu gheață aplicate pe față pentru a iniția „reflexul de scufundare") pot fi încercate la nou-născuții stabili. Presiunea directă la nivel ocular ar trebui evitată.

Adăugarea sau substituția cu alt antiaritmic cum ar fi amiodarona singură sau în combinație poate fi necesară și ar trebui instituită numai după consultarea cu un cardiolog pediatru. La nou-născuți, verapamilul ar trebui folosit foarte rar deoarece a fost asociat cu moarte subită în această populație de pacienți.

***In utero,* TSV** poate fi suspicionată când este decelată o alură ventriculară fetală foarte rapidă la examenul de rutină. Diagnosticul este confirmat de ecocardiografia fetală. În acest moment se indică evaluare pentru detectarea unei boli cardiace congenitale sau a hidropsului fetal. Tratamentul *in utero* al fătului imatur poate fi realizat prin tratarea mamei cu un antiaritmic care trece bariera placentară. Digoxina, flecainida și alte antiaritmice sunt terapii de success. Eșecul controlului TSV fetale în prezența hidropsului fetal reprezintă indicație de naștere. Operația cezariană pentru nașterea fătului cu TSV persistentă poate fi necesară deoarece în această situație, alura ventriculară fetală nu mai este un indicator de încredere al suferinței fetale.

b. Tahicardia sinusală la nou-născuți se definește ca alură ventriculară persistentă >2 deviații standard față de media pentru vârstă cu complexe

ECG normale inclusiv morfologia şi axa undei P normale. Tahicardia sinusală este comună şi apare în mod particular ca răspuns la afectării sistemice ca anemia, stresul, febra, nivele ridicate ale catecolaminelor circulante, hipovolemia şi toxicitatea xantinelor (aminofilina). Un indiciu important al existenţei tahicardiei sinusale, în plus faţă de morfologia normală pe ECG, este că rata nu este fixă ci mai degraba variază în timp cu 10-20%. Managementul medical constă în identificarea şi tratarea cauzei subiacente.

2. **Tahicardia cu complexe largi**

a. Tahicardia ventriculară la nou născuţi este relativ rară şi se asociază în mod obişnuit cu stări medicale severe inclusive hipoxemie, şoc, diselectrolitemii, toxicitate digoxinică şi toxicitatea catecolaminelor. Rar este cauzată de anomalii ale sistemului de conducere electric al inimii cum ar fi sindromul QT_c prelungit şi tumorile intramiocardice. Acest model al ECG ului poate fi simulat de TSV la pacienţii cu sindrom WPW la care există conducere anterogradă prin calea anormală (TSV cu „aberaţii"). Tahicardia ventriculară este un ritm potenţial instabil cu consecinţe hemodinamice. Cauza subiacentă trebuie rapid detectată şi tratată. Pacientul stabil hemodinamic trebuie tratat cu bolus de lidocaină, 1-2 mg/kg, urmat de infuzia de lidocaină, 20-50 μg/kg/minut. Cardioversia directă (pornind cu doze de 1-2 J/kg) ar trebui folosită dacă pacientul este compromise hemodinamic, deşi va fi frecvent ineficientă dacă este prezentă acidoza. Acidoza severă (pH <7,2) ar trebui tratată prin hiperventilaţie sau/şi cu bicarbonat de sodiu anterior cardioversiei. Fenitoina, 2-4 mg/kg poate fi administrată dacă aritmia se datorează toxicităţii digoxinice (vezi secţiunea VIII.D).

b. Fibrilaţia ventriculară la nou născuţi este aproape întotdeauna o aritmie agonică (preterminală). Are un traseu neregulat pe EKG, cu complexe QRS neidentificabile. Nu există pulsuri periferice sau zgomote cardiace la examinarea fizică. Resuscitarea cardiopulmonară trebuie instituită iar defibrilarea trebuie executată (doza de start 1-2 J/kg). Un bolus de lidocaină, 1 mg/kg, urmată de perfuzia cu lidocaină trebuie efectuate. Odată ce nou născutul a fost resuscitat, problemele subiacente ar trebui evaluate şi tratate.

3. **Bradicardia**

a. Bradicardia sinusală la nou-născuţi nu este rară, în special în timpul somnului sau manevrelor vagale, cum ar fi mişcarile intestinale. Dacă perfuzia şi tensiunea arterială sunt normale, bradicardia tranzitorie nu reprezintă o problemă. Bradicardia sinusală persistentă poate fi secundară hipoxemiei, acidozei şi presiunii intracraniene ridicate. În final, bradicardia sinusală stabilă poate să apară în toxicitatea digitalică, hipotiroidism sau disfuncţia de nod sinusal (de obicei o complicaţie a chirurgiei cardiace).

b. Blocurile cardiace

i. **Bloc atrioventricular de gradul I** apare când intervalul PR este >0,16 secunde. La nou-născuţi, este cauzat de tulburări de conducere nespecifice, medicaţie (ex. digoxin), miocardită, hipotiroidism sau asocierea cu anumite tipuri de boli cardiace congenitale (ex. canal atrioventricular complet sau inversie ventriculară). În general, nu este indicat niciun tratament specific.

ii. **Blocul atrioventricular de gradul II** se referă la eşecul **intermitent** al conducerii impulsului atrial către ventriculi. Două tipuri au fost descrise: (i) Mobitz I (fenomenul Wenckebach) şi (ii) Mobitz II (eşec intermitent al conducerii undei P, cu interval PR constant). Blocul atrioventricular de grad doi poate să apară în asociere cu TSV, toxicitatea digitalică şi tulburările de conducere nespecifice. Nu este necesar nici un tratament specifi, în afara diagnosticării şi tratării bolii de bază.

iii. **CHB** se referă la absenţa completă a conducerii oricărei activităţi atriale către ventriculi. CHB are în mod tipic o rată ventriculară scăzută, constantă care este independentă de rata atrială. CHB este frecvent detectat *in utero* ca bradicardie fetală. Deşi CHB poate fi secundară traumei chirurgicale, varianta congenitală se împarte în două mari categorii. Cele mai comune cauze includ (i) defecte anatomice (inversie ventriculară şi canal atrioventricular complex) şi (ii) expunerea fetală la anticorpi materni legaţi de o boală reumatologică sistemică ca lupusul eritematos. Prezenţa CHB fără boală cardiacă structurală ar trebui să alerteze clinicianul pentru a investiga prezenţa unei boli reumatologice la mamă. În cazurile de CHB *in utero* cauzat de anticorpi materni legaţi de lupusul eritematos, prognosticul este sumbru. Dacă există risc mare de a dezvolta CHB (făt în antecedente cu CHB, avorturi, ecocardiografie fetală anormală), trebuie luat în considerare tratamentul cu dexametazonă, azatioprină, gamaglobulină IV sau plasmafereza pe parcursul sarcinii.

Simptomele legate de CHB sunt cauzate atât de severitatea malformaţiei cardiace asociate (când este prezentă) cât şi de gradul bradicardiei. Din fericire, fătul cu CHB se adaptează bine prin creşterea volumului bătaie şi va ajunge de obicei la termen fără dificultate. Nou născuţii cu CHB congenital izolat au frecvent AV >50 bătăi/minut, sunt asimptomatici şi se dezvoltă normal intrauterin.

4. **Ritmurile neregulate**

a. Contracţiile atriale premature (PACs; vezi Fig. 41.19) sunt comune la nou-născuţi, de obicei benigne şi nu necesită terapie specifică. Cele mai multe PACs determină QRS cu morfologie normală (vezi Fig, 41.19 A), fiind distincte de contracţiile ventriculare premature (PVCs). Dacă PAC apare în timp ce nodul atrioventricular este parţial repolarizat, pe ECG-ul de suprafaţă poate apărea traseul depolarizării ventriculare aberant condus (vezi Fig. 41.19B). Dacă bătaia prematură apare când nodul atrioventricular este refractar (cum ar fi la începutul ciclului cardiac, curând după descărcarea sinusală normală), impulsul nu va fi condus la ventriculi („blocat") şi va da, prin urmare, impresia de bradicardie sinusală marcată (vezi Fig. 41.19C).

b. PVCs (Fig. 41.20) sunt „complexe QRS largi" care apar când un focus ventricular stimulează o contracţie spontană anterioară celei conduse normal de la nivelul nodului sinusal. PVC urile izolate nu sunt rare la un

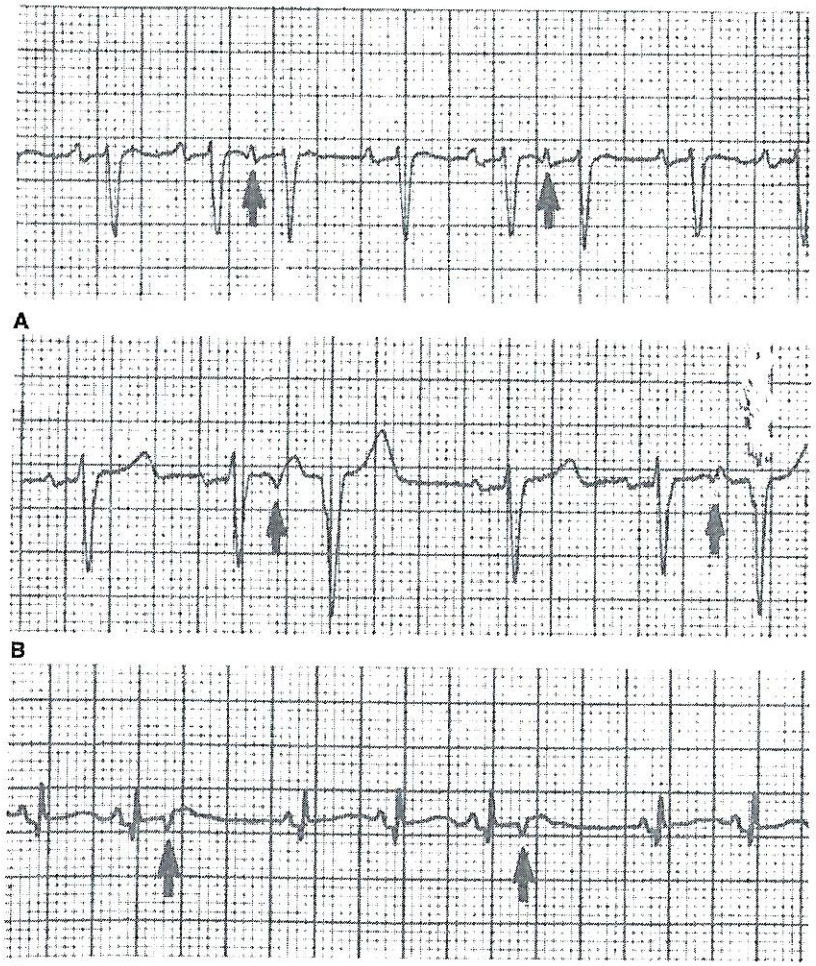


Figura 41.19. Contracţii atriale premature (*săgeata*) care determină (**A**) depolarizare ventriculară precoce, cu complex QRS normal. *B:* Depolarizare ventriculară precoce cu „aberaţie" a complexului QRS. **C:** Blocare la nivelului nodului atrioventricular (Din Fyler DC, ed. *Nadas' Pediatric Cardiology*. St. Louis, MO: Mosby; 1992.)

nou născut normal şi în general nu necesită tratament. Deşi PVC apar sporadic, ocazional sunt grupate, la fiecare a doua bătaie (bigeminism; Fig 41.20A) sau la fiecare a treia bătaie (trigeminism) şi aşa mai departe. Aceste PVC mai frecvente nu sunt în mod tipic mai îngrijoratoare decât cele izolate, deşi frecvenţa mai mare implică o investigare diagnostică mai extinsă. PVC pot fi cauzate de toxicitatea digitalică, hipoxemie, diselectrolitemii, catecolamine sau toxicitatea xantinelor. PVC care apar



Figura 41.20. Contracţia ventriculară prematură (PVCs). **A:** PVCs alternând cu contracţii sinusale normale (bigeminism ventricular) nu indică de obicei patologie semnificativă. **B:** Perechile de PVCs („cuplate") sunt cu potenţial de tulburare de ritm serioasă şi necesită investigare ulterioară.

grupat două sau mai multe (cum ar fi cuplete, triplete etc., vezi Fig. 41.20B) sunt patologice şi de „grad mare"; pot fi marker de miocardită sau disfuncţie miocardică şi trebuie luată serios în considerare evaluarea ulterioară.

C. Tratamentul de urgenţă administrat pacienţilor compromişi hemodinamic. Cu toate terapiile descrise mai jos, este important să avem echipament de resuscitare uşor accesibil înainte de a utiliza aceste antiaritmice. Este important să existe un aparat ECG ataşat la pacient pentru a documenta conversia la ritm sinual, acolo unde este posibil. Dependenţa de monitoarele de la patul pacientului duce frecvent la pierderea oportunităţii de a găsi informaţii importante pentru diagnosticul aritmiilor.

1. **Tahicardia**

a. Adenozina. Adenozina a devenit medicaţia de primă intenţie pentru managementul acut. Aceasta blochează tranzitoriu conducerea la nivelul nodului AV, permiţând cuparea ritmurilor rapide reintrante care implică nodul AV. Trebuie administrată foarte rapid în bolus IV deoarece timpul său de înjumătăţire este de 10 secunde sau mai puţin. Datorită timpului scurt de înjumătăţire, adenozina este o medicaţie relativ sigură; dar anumite raportări au arătat că poate să cauzeze bloc AV destul de sever cât să necesite pacing, aşa încât trebuie folosită cu precauţie şi numai după consultarea cu un cardiolog pediatru. Adenozina, prin efectul acut asupra nodului AV, este de asemenea, folosită frecvent ca test diagnostic. Pacienţii care răspund prin terminarea abruptă a TSV au tahicardie reintrantă care implică nodul AV; cei cu TSV prin flutter atrial vor avea bloc AV acut şi flutter uşor vizibil, cu reapariţia TSV în 10-15 secunde.

b. Cardioversia. La pacienţii instabili hemodinamic, **terapia de primă linie** este cardioversia sincronizată. Se începe cu energie de 1 J/kg şi poate

fi crescută la o doză de 2 ori mai mare dacă nu se obține efectul scontat. Trebuie avut grijă să evităm arsurile tegumentare și arcul electric de curent în afara corpului prin utilizarea exclusivă a gelului de transmisie electrică cu padele. Poziția padeleleor trebuie să fie antero-posterioară dacă este posibil.

c. Pacing transesofagian. Când este valabil, pacing-ul esofagian de suprastimulare reprezintă o manevră efectivă pentru stoparea tahiaritmiilor. Proximitatea atriului stâng de esofagul distal permite impulsurilor electrice generate în esofag să fie transmise la țesutul atrial. Burscpacingul poate ulterior să rezolve tahiaritmia reintrantă.

2. **Bradicardia.** Opțiunile terapeutice pentru bradiaritmia simptomatică sunt mai limitate. Un pacemaker transvenos este o masură temporară la nou născuții cu simptome severe cât timp sunt pregătiți pentru amplasarea unui pacemaker epicardic permanent; pacemaker-ul transvenos la nou-născuții mici este tehnic dificil de montat și frecvent necesită fluoroscopie. Sunt disponibile mai multe pacemakere transcutanate (Zoll), dar utilizarea lor pe termen lung trebuie evitată din cauza arsurilor cutanate. Perfuzia cu isoproterenol poate crește temporar rata ventriculară și debitul cardiac la un nou născut cu ICC. Tratamentul de elecție pentru disfuncția de nod sinusal este pacing-ul transesofagian la o rată adecvată, dar aceasta poate fi realizată cu conducere atrioventriculară intactă și nu este efectivă la pacienții cu CHB. Pentru nou-născuții cu bradicardie tranzitorie (datorată tonusului vagal crescut), atropina IV poate fi folosită.

Bibliografie

Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, et al. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult.* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006;30(3):114–120.

Burkhardt BE, Stiller B, Grohmann J. Stenting of the obstructed ductus venosus as emergency and bridging strategy in a very low birth weight infant with infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous connection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84(5):820–823.

Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant with tetralogy of Fallot. *Heart* 2009;95:142–147.

Gewillig M, Boshoff DE, Dens J, et al. Stenting the neonatal arterial duct in duct-dependent pulmonary circulation: new techniques, better results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:107–112.

Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890–1900.

Jonas RA. *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease.* London, United Kingdom: Arnold; 2004.

Keane JF, Lock JE, Fyler DC. *Nadas' Pediatric Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2006.

Kovalchin JP, Silverman NH. The impact of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004;25(3):299–306.

Liske MR, Greeley CS, Law DJ, et al. Report of the Tennessee Task Force on Screening Newborn Infants for Critical Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 2006;118(4):e1250–e1256.

Mai CT, Riehle-Colarusso T, O'Halloran A, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2005–2009: featuring critical congenital heart defects targeted for pulse oximetry screening. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(12): 970–983.

Mavroudis C, Backer C. *Pediatric Cardiac Surgery.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2003.

Rein AJ, Omokhodion SI, Nir A. Significance of a cardiac murmur as the sole clinical sign in the newborn. *Clin Pediatr* 2000;39(9):511–520.

Saar P, Hermann W, Müller-Ladner U. Connective tissue diseases and pregnancy. *Rheumatology* 2006;45(suppl 3):iii30–iii32.

Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004113.

Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left

42 Produse de transfuzie folosite pentru nou-născuți

Steven R. Sloan

PUNCTE CHEIE

- Componentele sângelui trebuie să fie transfuzate când există indicație clinică de a crește nivelul oxigenului și coagularea.
- Pacienții imunodeprimați ca cei cu deficiențe imune congenitale sau nou-născuții cu greutate foarte mică au risc pentru boala grefă contra gazdă asociată transfuziei și necesită hematii iradiate (RBC) și trombocite.
- Nou-născuții cu risc pentru Citomegalovirus (CMV) ar trebui să primească produse de sânge sterile CMV, cum ar fi sânge de la donatori fără Ac- anti CMV și componente sangvine deleucocitate.
- Riscul transmiterii infecțiilor prin transfuzie este foarte scăzut.
- Riscul major fiind datorat contaminării bacteriene a trombocitelor.

I. TRANSFUZII DE SÂNGE INTEGRAL ȘI TRANSFUZII DE COMPONENTE ALE SÂNGELUI

A. Principii generale. Există șase tipuri de componente ale sângelui cum ar fii: masa eritrocitară (RBC), masa trombocitară, plasma congelată, plasma proaspăt congelată (FFC), crioprecipitat (CRYO), masa granulocitară. În anumite cazuri este folosit sângele integral sub formă de sânge integral reconstituit. Cel mai frecvent se folosesc componente ale sângelui deoarece fiecare componentă are condiții de păstrare specifice și în plus eficientizează utilizarea sângelui donatorilor. O altă categorie de produse de sânge sunt cele folosite pentru transplant de celule stem hematopoietice cum ar fii: sângele din cordonul ombilical (UCB), și derivate de sânge purificate ca imunoglobulinele intravenoase.

B. Efecte secundare

1. **Boli infecțioase.** O gamă largă de boli infecțioase pot fi transmise prin transfuzii de sânge. În SUA prin antecedentele personale patologice și teste de laborator se investighează boli ca: HIV, HBV, HCV, SIFILIS, HTLV tip 1 și tip 2, Boala Chagas (CDC), WEST NILE. Chestionarele medicale sunt exclusiv utilizate pentru a identifica boli cum ar fii: Malaria, Babesioza și virusul Zika cu toate că testele de laborator pentru Babesioză și virusul Zika sunt încă în curs de cercetare. Riscul de a contacta o boală infecțioasă

Tabelul 42.1. Riscurile curente de boli infecțioase în transfuziile de sânge

Agent patogen	Riscul unitar
Virusul imunodeficienței umane (HIV)	1 la 2.135.000
Virusul hepatitic C (HCV)	1 la 1.935.000
Virusul Hepatitic A	1 la 1.000.000
Virusul hepatitic B (HBV)	1 la 205.000-488.000
Virusul West Nile (WNV)	Niciunul
Parvovirus B 19	1 la 10.000

Sursa: Preluare din Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(5):702–707.

transmisă prin transfuzie de sânge este foarte scăzut, chiar prea scăzut pentru a fi măsurat cu acuratețe. Cu toate acestea în America acest risc a fost calculat și este afișat în Tabelul 42.1. Riscurile depind de prevalența bolii și de testele efectuate, de aceea diferă în alte țări.

Citomegalovirus (CMV) poate fi transmis prin sânge dar asta se întâmplă rar, dacă sângele este deleucocitat și testele pentru Ac-anti CMV sunt negative. Studiile pe animale sugerează că varianta bolii Creutzfeldr-Jacob (vCJD) poate fi de asemenea transmisă prin transfuzii de sânge și câteva cazuri probabile de (vCJD) transmisă prin transfuzie la om au fost raportate.

C. Considerații speciale

1. **Sânge donat direcționat sau desemnat.** Sângele donat de membrii familiei sau prieteni pentru anumiți pacienți este recunoscut în mod obișnuit ca fiind sânge cu destinație specială. Donațiile direcționate au un risc mic de transmitere a bolilor infecțioase. În plus, în cazul unor boli hemolitice, sau trombopenie autoimună a nou-născutului, copilul are anticorpi materni care sunt îndreptați împotriva antigenelor moștenite patern în celulele sângelui. În aceste cazuri, sângele poate avea aceleași antigene, făcându-l incompatibil cu cel al copilul. În cele din urmă, sângele ales specific de la rude poate induce un răspuns imun împotriva antigenului leucocitar uman (HLA) și a altor antigene. Acest lucru ar complica terapiile viitoare dacă rudele ar fi luate în considerare ca și donatori ale altor țesuturi pentru pacient mai târziu de-a lungul vieții. Din aceste motive, unele centre medicale nu oferă sânge cu destinație specială către pacienți.
2. **Leucoreducția și iradierea.** Sângele întreg, trombocitele și celulele roșii (RBC) pot fi leuco-reduse prin filtrare și/sau iradiere, pentru a reduce incidența unor complicații specifice.
3. **Leucoreducția.** Filtrele de leucoreducție elimină aproximativ 99,9% dintre celulele albe ale sângelui din RBC și trombocite. În plus, majori-

tatea trombocitelor colectate prin afereză sunt leuco-reduse chiar și fără filtrare. Beneficiile leucoreducției includ următoarele:
a. Rata scăzută a reacțiilor febrile la transfuzie
b. Rata transmiterii CMV prin transfuzie este neglijabilă
c. Potențial redus al unui posibil efect imunomodulator al sângelui transfuzat
d. Imunizarea scăzută a antigenelor pe leucocite, cum ar fi HLA. Acest lucru a fost observat doar pentru unii pacienți oncologici iar relevanța pentru nou-născuți este necunoscută.

Copiii, în special cei prematuri, primesc adesea componente de sânge leucoreduse pentru a scădea transmisia CMV.

4. **Iradierea.** Boala grefă versus gazdă asociată transfuziei (TA-GVHD) apare atunci când limfocitele transfuzate formează un răspuns imun împotriva pacientului și el nu este în măsură să distrugă limfocitele transfuzate. Iradierea componentelor sanguine previne proliferarea limfocitelor și astfel previne TA-GVHD. Nou-născuții prematuri și copiii cu anumite imunodeficiențe congenitale au risc pentru TA-GVHD. Mai mult, pacienții care primesc sânge de la rude de gradul întâi au risc pentru TA-GVHD. De aceea unitățile de sânge de la donatorii direcți trebuie iradiate.

II. CONCENTRATUL ERITROCITAR

A. Principii generale

1. **Mecanismul.** RBC oferă o capacitate de transport a oxigenului pentru pacienții al căror sânge nu este suficient de capabil să transporte oxigenul din cauza anemiei, hemoragiei, sau a unei hemoglobinopatii. Transfuzia pentru hemoglobinopatii este neobișnuită în perioada neonatală, când majoritatea pacienților vor avea cantități semnificative de hemoglobină fetală.

Există mai multe tipuri de unități RBC care variază din punct de vedere al conservanților adăugați. Aditivii chimici previn deteriorarea și ajută la stocarea îndelungată a RBC. Tipurile de unități care sunt în prezent disponibile în Statele Unite sunt următoarele:
a. Unități de soluție anticoagulant-conservant. Aceste unități conțin aproximativ 250 ml dintr-o soluție concentrată de RBC. Hematocritul reprezintă 70-80% dintre aceste unități. În plus, aceste unități conțin 62 mg sodiu, 222 mg citrat și 46 mg fosfat. Trei tipuri de unități sunt în prezent aprobate pentru utilizare în Statele Unite. Acestea sunt după cum urmează:
   i. **CPD.** Acesta conține 773 mg dextroză și are un termen de 21 de zile de stocare
   ii. **CP2D.** Acesta conține 1,546 mg dextroză și are o durată de 21 de zile de stocare
   iii. **CPDA-1.** Acesta conține 965 mg dextroză și 8,2 mg adenină și are o perioadă de valabilitate de 35 de zile. Aceasta este cea mai răspândită soluție anticoagulant-conservantă dar nu este folosită frecvent deoarece majoritatea unităților RBC sunt păstrate în aditivi.

b. Unități de soluție aditivă. Majoritatea unităților RBC utilizate în Statele Unite sunt unități aditive. Patru soluții aditive sunt în prezent aprobate pentru utilizare în Statele Unite. Fiecare dintre aceste unități conține aproximativ 350 ml, au un hematocrit mediu de 50-60% și un termen de valabilitate de 42 de zile. Neonatologii ar trebui să fie conștienți de concentrațiile de glucoză din aceste unități (Tabelul 42.2), pentru că pot afecta în mod semnificativ glicemia și homeostazia neonatală.

Tabelul 42.2. Concentrațiile de glucoză (dextroză) în aditivul pentru celule roșii din sânge - Soluții (mM)

AS-1*	AS-3*	AS-5*	AS-7*	SAGM	MAP	PAGGSM
111	55	45	80	45	40	47

*U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved for use in the United States.
AS, additive solution; SAGM, saline, adenine, glucose, mannitol; MAP, mitogen-activated protein; PAGGSM, phosphate-adenine-glucose-guanosine-saline-mannitol.

2. **În timpul depozitării apar mai multe modificări ale RBC:**
a. PH-ul scade de la 7,4 la 7,55 până la 6,5-6,6 în momentul expirării.
b. Potasiul este eliberat din RBC. Concentrația plasmatică inițială a K este de aproximativ 4,2 mm și crește până la 78,5 mm în unitățile CPDA-1 în ziua 35 și 45-50 mm în unități de soluție aditivă în ziua 42. Unitățile CPDA-1 conțin aproximativ o treime din volumul supernatantului ca unități aditive astfel încât cantitatea totală de potasiu extracelular să fie similară în toate unitățile cu aceeași vechime.
c. Nivelurile 2,3-difosfoglicerol (2,3-DPG) scad rapid în timpul primelor 2 săptămâni de depozitare. Acesta crește afinitatea hemoglobinei pentru oxigen și scade eficiența transportului de oxigen către țesuturi. Nivelurile de 2,3- DPG se refac în câteva ore după transfuzie.

3. **Toxicitatea.** Deși există preocupări teoretice cu privire la faptul că manitolul poate provoca o diureză rapidă, iar adenina poate fi nefrotoxică la prematuri, cazurile raportate nu au evidențiat niciun risc asociat cu unitățile de soluție aditivă. Deși unele spitale încă încearcă să evite unitățile de soluție aditivă pentru nou-născuți, aditivii nu se găsesc în concentrații suficient de mari pentru a provoca daune.

B. Indicații/contraindicații.

Transfuziile cu RBC sunt indicate pentru nou-născuții care au semne sau simptome de hipoxie sau care au nevoie de transfuzie de schimb (vezi Capitolul 45). Un studiu sugerează că transfuziile de RBC la nou-născuții prematuri ajută la dezvoltarea neurologică. Cu toate acestea, un rezultat diferit a fost observat în alte studii iar subiectul este încă în cercetare. În acest moment, factorii declanșatori ai transfuziei RBC pentru nou-născuții prematuri trebuie sa se bazeze pe gravitatea stării pacientului și pot varia de la 8-10 g/dL hemoglobină (Hb) pentru nou-născuții sănătoși până la 15g/dL pentru cei prematuri care necesită un suport substanțial de oxigen.

C. Dozare și administrare.

Doza obișnuită pentru o transfuzie simplă este de 5-15 ml/kg transfuzat cu o viteză de aproximativ 5 ml/kg/oră. Ea poate fi

ajustată în funcție de severitatea anemiei și/sau a capacității pacientului de a tolera creșteri ale volumului intravascular.

D. Efecte secundare

1. Reacții acute la transfuzie

a. Reacții de hemoliză acută la transfuzii. Aceste reacții sunt de obicei cauzate de incompatibilitatea donatorilor de RBC cu anticorpii din plasma pacienților. Anticorpii care sunt în mod obișnuit responsabili pentru reacțiile transfuziei hemolitic acute sunt izo-hemaglutinare (anti-A, anti-B). Aceste reacții sunt rare la nou-născuții care nu fac izo-hemaglutinare până la 4-6 luni. Cu toate acestea, izo-hemaglutininele materne pot fi prezente în circulația neonatală.

i. Simptome. Posibilele simptome includ: hipotensiune, febră, tahicardie, dureri la locul perfuziei, hematurie.

ii. Tratament. Administrați fluide și Furosemid pentru a proteja rinichii. Dacă este necesar, tratați hipotensiunea cu presori și utilizați agenți hemostatici pentru sângerare; poate necesita transfuzii de RBC compatibile.

b. Reacțiile alergice la transfuzii. Acestea sunt neobișnuite la nou-născuți. Reacțiile alergice se datorează anticorpilor din plasma pacientului care reacționează cu proteinele din plasma donatorului.

i. Simptome. Reacțiile alergice ușoare se caracterizează prin urticarie și eventual respirație șuierătoare. Pot apărea și reacții mai severe ca anafilaxia.

ii. Tratament. Aceste reacții pot fi tratate cu antihistaminice, bronhodilatatoare și corticosteroizi, după cum este necesar. Ele sunt de obicei specifice la donatorii individuali. Dacă acestea sunt grave sau repetate, RBC și trombocitele pot fi spălate.

c. Supraîncărcarea volemică. Componentele sanguine au o presiune oncotică ridicată și infuzia rapidă poate provoca un volum intravascular excesiv. Acest lucru poate provoca o deteriorare bruscă a semnelor vitale. Nou-născuții cu anemie cronică pot fi în special predispuși la supraîncărcare volemică prin transfuzii.

d. Hipocalcemia. Infuzia rapidă de componente, în special de plasmă proaspăt congelată poate cauza hipocalcemie tranzitorie secundară transfuziei de citrat. Acesta poate provoca hipotensiune arterială.

e. Hipotermia. Sângele rece poate provoca hipotermie. Transfuzia prin încălzitoare de sânge poate preveni acest lucru.

f. Leziunea pulmonară asociată transfuzie (TRALI). Acest proces este adesea datorat anticorpilor din plasma donatorului care reacționează cu antigenele de histocompatibilitate ale pacientului (HLA). Aceste reacții se prezintă ca un compromis respirator și este mult mai probabil să apară în cazul componentelor sanguine care conțin cantități semnificative de plasmă, cum ar fi trombocitele sau FFP. Centrele de sânge minimizează colectarea acestor produse de la donatorii de sex feminin care au dezvoltat anticorpi anti-HLA în timpul sarcini. Acest proces a scăzut în mod substanțial incidența respectivelor reacții.

g. Hiperkaliemia. Concentrațiile extracelulare de potasiu sunt nesemnificative pentru transfuzii simple de 5-20 ml/kg. Cu toate acestea, hiperkaliemia asociată cu transfuzia a fost raportată secundar transfuziilor mari cum ar fi transfuzii de schimb sau transfuzii pentru intervenții chirurgicale majore. Ideal, pentru aceste transfuzii pot fi furnizate unități proaspete de RBC. Dacă unitățile proaspete de RBC nu sunt disponibile, spălarea sângelui va reduce concentrația de potasiu extracelular.

h. Reacțiile febrile non-hemolitice ale transfuziei sunt de obicei datorate citokinelor eliberate din leucocite în unitatea donatoare. Acest lucru se întâmplă mai rar în cazul transfuziilor cu unități deleucocitate.

i. Contaminarea bacteriană poate apărea, dar este rară la transfuzii de RBC.

j. TA-GVHD. Limfocitele din componentele sângelui donatorului pot genera un răspuns imun împotriva pacientului. Pacienții sunt expuși riscului dacă sunt incapabili de a genera răspunsuri imune împotriva limfocitelor transfuzate. Astfel de pacienți includ nou-născuții prematuri, sugarii cu imunodeficiențe congenitale și pacienții care au în comun tipuri de HLA cu donatorii, cum se întâmplă cel mai des când oamenii donează sânge pentru rude. TA-GVHD poate fi prevenită prin iradiere. Filtrele de leucoreducție nu îndepărtează suficiente limfocite pentru a prevenii TA-GVHD.

k. Enterocolita necrozantă nu apare datorită transfuziilor, în ciuda multiplelor raportări ale unei asocieri temporare. Nu transfuziile, ci anemia în sine este cauza cea mai probabilă a enterocolitei necrozante.

E. Considerații speciale. Expunerile donatorului pot fi reduse la minimum prin rezervarea unei unități proaspete de RBC pentru un nou-născut la prima sa transfuzie. Transfuziile ulterioare pot utiliza probe din respectiva unitate până când acestea sunt epuizate sau expiră. Acest lucru este util pentru sugarii prematuri la care se așteaptă să necesite mai multe transfuzii simple pentru anemia de prematuritate.

III. PLASMA PROASPĂT CONGELATĂ/PLASMA DECONGELATĂ

A. Principii generale. Cele două produse plasmatice congelate cel mai frecvent disponibile sunt FFP și plasma decongelată. Ambele componente sunt utilizate pentru a remedia probleme de coagulare. Conținutul este următorul:

1. Fiecare componentă are aproximativ 1 unitate/ml de factor de coagulare, cu mențiunea că plasma decongelată poate avea aproximativ 2/3 din nivelele celor mai stabili factori: V și VIII.
2. 160-170 mEq/l de sodiu și 3,5-5,5 mEq/l potasiu.
3. Toate proteinele plasmatice inclusiv albumină și anticorpi
4. 1.440 g citrat de sodiu

B. Indicații. FFP și plasma decongelată sunt indicate pentru a corecta coagulopatiile cauzate de deficiențele de factori. Deși plasma conține proteine și albumine, aceste componente nu sunt indicate pentru extinderea volumului intravascular sau pentru înlocuirea anticorpilor, deoarece alte componente sunt mai sigure pentru aceste indicații (a se vedea Capitolul 43).

C. Dozare și administrare. 10-20 ml/kg este de obicei o doză potrivită iar aceasta ar putea fi repetată la fiecare 8-12 ore, în funcție de starea clinică.

D. Efecte secundare. Multe dintre efectele secundare ale transfuziei cu RBC pot apărea, și la transfuziile plasmatice, cu unele diferențe în profilul de risc al plasmei:

1. Nu se produce hiperkaliemie.
2. TRALI are o probabilitate mai mare deoarece produsele din plasmă conțin mai mulți anticorpi care pot provoca TRALI.
3. Reacțiile hemolitice acute care implică hemoliza celulelor RBC transfuzate sunt extrem de puțin probabile. Cu toate acestea, dacă plasma conține anticorpi incompatibili (ex. plasma de grup O transfuzată la un pacient din grupa A), teoretic ar putea apărea o reacție hemolitică acută. Din acest motiv, plasma transfuzată ar trebui să fie compatibilă cu grupul de sânge al pacientului.
4. **Hipocalcemia indusă de citrat** poate să apară după infuziile de plasmă. Cantitatea de citrat este puțin probabil să provoace hipocalcemie tranzitorie în cele mai multe situații, dar acest lucru se poate întâmpla în cazul infuziilor rapide ale unor cantități mari de plasmă.

IV. TROMBOCITELE

A. **Principii generale.** Trombocitele pot fi preparate din donări de sânge integral sau colectate prin aferează. Dacă sunt colectate prin aferează, o alicotă este obținută pentru o transfuzie neonatală. Adesea, doar o porțiune dintr-o unitate trombocitară derivată de sânge integral este transfuzată la nou-născuți, dar majoritatea băncilor de sânge nu au alicote de trombocite derivate din sânge integral.

B. **Conținutul.** Fiecare unitate de trombocite derivate din sânge integral conține cel puțin 5×10^{10} trombocite în aproximativ 50 ml de plasmă anticoagulată, inclusiv proteine și electroliți. Deoarece plachetele sunt păstrate la temperatura camerei timp de până la 5 zile, pot exista nivele relativ scăzute ale celor mai puțin stabili factori de coagulare V și VIII.

C. **Indicații.** Nu există studii suficiente, dar în unitatea de terapie intensivă neonatală (UTINN) pacienții cu risc crescut de hemoragie intracraniană ar trebui probabil să fie menținuți la un număr de trombocite de 50.000-100.000 plachete/mm3. Pentru informații suplimentare, vezi Capitolul 47.

D. **Dozare și administrare.** O doză de aproximativ 5 ml/kg ar trebui să crească numărul de trombocite cu aproximativ 30.000/mm^3.

E. **Efecte secundare.** Efectele secundare ale transfuziilor FFP pot apărea și în cazul transfuziilor de trombocite. În plus:

1. Trombocitele sunt mai susceptibile de a fi contaminate cu bacterii care provoacă reacții septice deoarece trombocitele sunt păstrate la temperatura camerei. Pentru acest motiv, băncile de sânge din Statele Unite testează unitățile pentru bacterii sau tratează unitățile de trombocite pentru a inactiva bacteriile.
2. Problemele stocurilor pot limita abilitatea de compatibilitate dintre trombocitele de tip ABO și pacienți. Plasma ABO incompatibilă într-o unitate de trombocite poate provoca rar o reacție hemolitică de transfuzie. Din acest motiv, unele bănci de sânge elimină plasma din unitățile de trombocite care conțin anticorpi incompatibili cu pacientul sau evită plachetele cu titruri ridicate ale acestor anticorpi.

F. **Considerații speciale.** Trombocitele pot fi concentrate prin centrifugare rezultând un volum de 15-20 ml și apoi trebuie resuspendate. Unele unități nu sunt resuspendate cu succes, și chiar dacă produsul trombocitar pare acceptabil, trombocitele s-ar putea să fi fost activate și să nu funcționeze corect pentru pacient.

V. GRANULOCITELE

A. **Indicații** (vezi Capitolul 49). Transfuziile de granulocite sunt considerate o terapie controversată care poate aduce beneficii pacienților cu neutropenie severă sau neutrofile disfuncționale și o infecție bacteriană sau fungică care nu răspunde la terapia cu antimicrobiene. Cele mai multe granulocite sunt administrate pacienților cu neutropenie secundară transplanturilor de celule progenitoare hematopoietice (CPH). În orice caz, copiii septici cu boală granulomatoasă cronică pot, de asemenea, beneficia de transfuzii de granulocite. Transfuziile de granulocite sunt o terapie temporară până când pacientul începe să producă neutrofile sau până la o altă terapie curativă care poate fi administrată.

B. **Dozare și administrare.** 10-15 ml/kg. Poate fi necesară repetarea dozei la fiecare 12-24 de ore.

C. **Efecte secundare.** În plus față de toate efectele adverse potențiale asociate cu transfuziile RBC, transfuziile de granulocite pot provoca simptome pulmonare și trebuie administrate încet pentru a reduce la minimum șansele de a suferi reacții adverse. În plus, granulocitele pot transmite CMV. Prin urmare, donatorii ar trebui să fie negativi serologic pentru CMV dacă pacientul este expus la risc de boala cu CMV.

D. **Considerații speciale.** Colecțiile de granulocite trebuie să fie programate în mod special, iar granulocitele trebuie transfuzate cât mai curând posibil după colectare și nu mai târziu de 24 de ore de la prelevare.

VI. SÂNGELE INTEGRAL

A. **Principii generale.** Sângele integral conține RBC și factori de coagulare în plasmă. Puține unități sunt stocate ca sânge integral. Sângele integral poate fi reconstituit dintr-o unitate de RBC și FFP.

B. **Indicații.** Sângele integral este de obicei utilizat pentru transfuzii de schimb la nou-născuți. De asemenea, poate fi utilizat ca înlocuitor pentru componentele sanguine în Oxigenarea Membranei Extracorporale (ECMO) pentru circuite primare sau pentru bypassuri cardiopulmonare, dar acest lucru poate duce la o retenție crescută a fluidului și perioade mai lungi de recuperare postoperatorie. Sângele integral poate fi util pentru nou-născuți imediat după deconectarea de la un circuit cardiopulmonar by-pass pentru chirurgia cardiacă.

C. **Efecte secundare.** Toate efectele adverse ale componentelor sanguine individuale pot apărea la transfuzia cu sânge integral.

D. **Considerații speciale.** Sângele integral trebuie transfuzat atunci când este relativ proaspăt deoarece sângele integral este păstrat la 1°-6°C și factorii de coagulare se descompun la această temperatură. Când se utilizează imediat după Bypassul cardiopulmonar, sângele nu trebuie să fie mai vechi de 2-3 zile. Când este folosit în alte situații, sângele integral nu trebuie să fie mai vechi de 5-7 zile. Trombocitele din sângele integral vor fi eliminate rapid după transfuzie, și sângele integral reconstituit nu are cantități trombocitare mari.

VII. IMUNOGLOBULINA INTRAVENOASĂ

A. Principii generale. IGIV este o soluție concentrată purificată de imunoglobuline cu stabilizatori cum ar fi zaharoza. Cele mai multe produse conțin peste 90% imunoglobulină G (IgG) și cantități mici de imunoglobulină M (IgM) și imunoglobulină A (IgA). Sunt disponibile mai multe mărci de IGIV.

B. Indicații. IGIV poate avea un efect imunosupresiv care este util pentru tulburări alloimune cum ar fi trombocitopenia alloimună neonatală și posibila anemie hemolitică alloimună. Ambele tulburări sunt datorate anticorpilor materni ai antigenelor de pe celulele nou-născuților (vezi Capitolele 26 și 47).

IGIV poate fi, de asemenea, utilizată pentru a înlocui imunoglobulinele pacienților care au deficit de imunoglobuline, așa cum se întâmplă în cazul anumitor sindroame imunodeficitare congenitale.

Unele studii au încercat să determine dacă IGIV este utilă ca profilaxie sau tratament al septicemiei neonatale. Rezultatele din aceste studii sunt mixte și nu există suficiente dovezi pentru utilizarea de rutină a IGIV în cazul sepsisului (vezi Capitolul 49).

1. **Imunoglobulinele hiperimune.** Titruri de imunoglobuline specifice sunt disponibile pentru câțiva agenți infecțioși, inclusiv virusul varicelo-zosterian și virusul sincițial respirator. Aceste imunoglobuline pot să fie utile pentru nou-născuții cu risc crescut pentru aceste infecții.

C. Dozare și administrare. IGIV (non-specifice bolii) sunt de obicei administrate în doze de 500-1.000 mg/kg. Dozele pentru imunoglobulinele specifice bolii trebuie să respecte recomandările producătorului.

D. Efecte secundare. Rarele complicații includ tahicardie tranzitorie sau hipertensiune arterială. Din cauza proceselor de purificare, IVIG existente au un risc neglijabil de transmitere a bolilor infecțioase.

VIII. SÂNGELE DIN CORDONUL OMBILICAL

A. Principii generale. SCO este singurul sânge derivat din sângele neonatal. SCO conține CPH și este utilizat pentru transplanturile CPH. SCO poate fi utilizat pentru transplanturi autologe în care pacientul primește același sânge pe care el sau ea l-a donat sau poate fi utilizat pentru transplanturi alogene în care SCO este infuzat unei persoane care nu a donat SCO.

B. Donații ale SCO. SCO se colectează de la placentă și cordonul ombilical imediat după naștere și clamparea cordonului ombilical. În cazul în care mama și copilul sunt sănătoși, sângele din cordonul ombilical poate fi colectat fără nici un fel de impact asupra nou-născutului. SCO poate fi colectat pentru prelucrare, înghețare și depozitare în bănci private care percep o taxă pentru acest serviciu. O unitate SCO stocată într-o bancă privată poate fi utilizată de către nou-născutul care a donat-o sau de către alte persoane desemnate de familie. SCO are șanse foarte mici de a fi necesar pentru nou-născutul donator deoarece el sau ea poate folosi propriul SCO dacă dezvoltă o boală malignă pentru care se indică un transplant autolog atunci când pacientul este copil.

O singură unitate SCO conține o doză insuficientă pentru transplanturi la adolescenți sau adulți, deși abordările pentru extinderea

celulelor din sângele cordonului ombilical sunt în curs de investigare. SCO poate fi procesat, înghețat și stocat de o bancă publică. Astfel de bănci nu percep taxe pentru acest serviciu. O unitate SCO într-o bancă publică este disponibilă pentru orice pacient care ar putea să o folosească și poate fi o sursă valoroasă de celule stem pentru un copil cu malignitate sau pentru un copil cu unele boli hematologice congenitale.

C. Dozare și administrare. Întregul sânge din cordonul ombilical este utilizat pentru copiii mai mici, și sângele din două cordoane ombilicale sau al unui cordon ombilical extins poate fi folosit pentru transplanturi la pacienți mai mari. Sângele din cordon este de obicei infuzat în venele centrale ca parte a unui protocol de transplant de celule hematopoietice.

D. Efecte secundare. Se pot produce toate reacțiile adverse pentru alte componente ale sângelui în cazul transfuziei de SCO. Cu toate acestea, conținutul de plasmă este scăzut și TRALI este improbabil. Deoarece SCO nu poate fi leuco-redus, reacțiile febrile sunt mai frecvente față de alte componente ale sângelui. Deoarece SCO nu poate fi iradiat iar pacienții sunt imunosupresați, riscul de GVHD este semnificativ.

Bibliografie

Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, et al. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(suppl 5):93–96.

Ferrer-Marin F, Stanworth S, Josephson C, et al. Distinct differences in platelet production and function between neonates and adults: implications for platelet transfusion practice. *Transfusion* 2013;53:2814–2821.

Kelly AM, Williamson LM. Neonatal transfusion. *Early Hum Dev* 2013;89:855–860.

Whyte RK. Neurodevelopmental outcome of extremely low-birth-weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Semin Perinatol* 2012;36:290–293.

43 Sângerarea

Stacy E. Croteau

PUNCTE CHEIE

- Nivelurile normale de proteine pro- şi anticoagulante sunt dependente de vârstă. Balanţa fiziologică a proteinelor pro- şi anticoagulante şi a trombocitelor funcţionează diferit în cazul nou-născutului comparativ cu copilul mai mare sau cu adultul. În ciuda acestei „hemostaze de dezvoltare", nou-născutul *sănătos* nu este predispus la hemoragie sau tromboză.
- Probele de sânge din cordonul ombilical pot fi trimise pentru testarea coagularii; dacă acestea nu au fost obţinute, este aleasă metoda punctionării vaselor. Punctionarea călcâiului sau a arterelor ar trebui evitate.
- O treime dintre pacienţii cu hemofilie severă au mutaţii *de novo*, astfel încât doar istoria familială nu este suficientă pentru a exclude diagnosticul.
- Vitamina K este esenţială pentru producerea normală a mai multor factori de coagulare. Lipsa de administrare a acesteia la nou-născuţi creşte riscul de sângerare severă în primele câteva zile sau săptămâni de viaţă.

I. ETIOLOGIE

A. Factori de coagulare deficitari

1. **Deficienţele tranzitorii** ale factorilor procoagulanţi II, VII, IX şi X dependenţi de vitamina K şi ale proteinelor anticoagulante C şi S sunt caracteristice pentru perioada neonatală şi pot fi accentuate ca urmare a:
   a. Administrării parenterale totale a alimentelor sau a antibioticelor sau lipsa administrării de vitamina K la nou-născuţii prematuri
   b. Nou-născuţii la termen pot dezvolta deficit de vitamina K în ziua 2 sau 3 de viaţă dacă aceştia nu primesc suplimentar vitamina K parenteral, datorită depozitelor insuficiente şi aportului inadecvat.
   c. Boala hepatică poate interfera cu producţia factorilor de coagulare din ficat.
   d. Expunerea transplacentară la anumite medicamente poate provoca sângerări în primele 24 de ore de viaţă.
   i. Fenitoina (Dilantina), fenobarbitalul şi salicilaţii interferă cu efectul vitaminei K asupra sintezei factorilor de coagulare.
   ii. Warfarina şi compuşii aferenţi, administraţi mamei, interferă cu sinteza factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K atât prin

Aceasta este o revizie a capitolul din ediţia a şaptea scris de Ellis J. Neufeld.

ficatul matern cât şi prin cel fetal; sângerarea nu poate fi reversibilă imediat prin administrarea de vitamină K.

2. **Tulburări de coagulare**
   a. Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate fi cauzată de infecţie, şoc, anoxie, enterocolită necrotizantă (NEC), tromboză venoasă renală (RVT) sau utilizarea cateterelor vasculare.
   b. Oxigenarea membranară extracorporeală (ECMO) la nou-născuţii cu boală cardiopulmonară critică este un caz special de coagulopatie prin consumul de factori de coagulare în circuitul bypass, plus terapia anticoagulantă (vezi Capitolul 39).

3. **Anomaliile înnăscute ale factorilor de coagulare**
   a. X-linkate (se exprimă predominant la bărbaţi, femeile afectate ar trebui sa ridice suspiciuni cu privire la sindromul Turner, la anomalii parţiale X sau la inactivarea cromozomilor X nonrandom). **O treime dintre pacienţii cu hemofilie severa au „noi mutaţii", astfel încât doar istoria familială nu poate exclude diagnosticul.**
      i. Nivelurile de factor VIII sunt scăzute la nou-născuţii cu hemofilie A şi afectează (1 din 5.000 de bărbaţi).
      ii. Hemofilia B, sau boala de Crăciun, se datorează unei deficienţe de factor IX şi afectează (1 din 25.000 de bărbaţi).
   b. Automozal dominante (se exprimă atât la băieţi cât şi la fete dacă au un părinte afectat)
      i. Boala Von Willebrand (VWD) este cauzată de niveluri scăzute sau activitatea funcţională scăzută a factorului von Willebrand (VWF), care acţionează ca un purtător pentru factorul VIII şi joacă un rol important în agregarea plachetară. VWD este cel mai frecvent defect de coagulare transmis ereditar (la 1% din populaţie, după nivelurile analizate). Nivelurile neonatale de VWF sunt crescute la nou-născuţii normali comparativ cu copiii mai mari.
      ii. Disfibrinogenemia (foarte rară) se datorează mutaţiilor fibrinogenului structural.
   c. Autozomal recesive (afectează atât băieţii cât şi fetele născute din părinţi purtători). În ordinea frecvenţei, deficienţele factorilor XI, VII, V, X, II, fibrinogenul şi factorul XIII sunt toate codificate de genele autozomale. Factor XII este un caz special deoarece deficienţa sa provoacă timp partial de tromboplastină (PTT) prelungit, dar nu sângerare. Deficienţa factorilor combinaţi V şi VIII este cauzată de o mutaţie a genei de transport, nu de mutaţii ale genei factorului V şi factorului VIII.
      i. Deficitul sever de factor VII sau factor XIII poate provoca hemoragie intracraniană la nou-născuţi. Sângerarea din cordonul ombilical este de asemenea o caracteristică a deficienţei factorului XIII.
      ii. Deficitul de factor XI este incomplet recesiv, deoarece heterozigoţii pot avea probleme imprevizibile de sângerare la intervenţii chirurgicale sau traume.
      iii. VWD de tip III (rară, se datorează absenţei complete a VWF).

B. Afecţiuni trombocitare (vezi Capitolul 47)

1. **Tulburările calitative** includ condiţiile ereditare (ex. deficienţa bazinului de a stoca trombocite, trombastenia lui Glanzmann, sindromul

Bernard-Soulier, VWD de tip trombocitar) şi tulburări tranzitorii care rezultă în urma utilizării de catre mamă a agenţilor antiplachetari.

2. **Tulburările cantitative includ următoarele:**
   a. Trombocitopenie imună (purpură trombocitopenică idiopatică maternă [ITP] sau trombocitopenie aloimună neonatală [NAIT])
   b. Preeclampsia maternă sau hemoliza, enzimele hepatice crescute şi trombocitele scăzute (HELLP) (vezi Capitolul 3) sau insuficienţa vasculară utero-placentară severă
   c. CID
   d. Sindroame ereditare de insuficienţă a măduvei, inclusiv anemia Fanconi şi trombocitopenia amegacariocitară congenitală
   e. Leucemie **congenitală**
   f. Sindroame înnăscute de trombocitopenie, inclusiv sindromul trombocitelor-gri şi macrotrombocitopeniile (ex. tulburări legate de MYH9, Sindromul May-Hegglin)
   g. Consumul de trombocite, adică, tromboza asociată cateterismului, RVT, NEC, sau anomalii vasculare, cum ar fi fenomenul Kasabach-Merritt (KMP) de la hemangioendoteliomul kapoşiform sau angiomul cu smocuri
   h. Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) se datorează anticorpilor dezvoltaţi la contactul complexului de heparină cu factorul plachetar IV. Este o reacţie probabil rară la nou-născuţi, deşi anticorpul poate fi detectat prin test imun cu anticorpi marcaţi enzimatic (ELISA) după o intervenţie chirurgicală cardiacă.

C. Alte potenţiale cauze de sângerare

1. Anomaliile **vasculare** pot provoca sângerari la nivelul sistemului nervos central, tractului gastro-intestinal (GI) sau hemoragie pulmonară.
2. **Trauma** (vezi Capitolul 6)
   a. Ruptura splinei sau a ficatului asociată cu naşterea pelviană
   b. Sângerările retroperitoneale sau intraperitoneale pot apărea ca echimoze scrotale.
   c. Hematom subdural, cefalohematom sau hemoragie subgaleală (acestea din urmă pot fi asociate cu extracţia prin vid)

II. DIAGNOSTICAREA SÂNGERĂRII LA NOU-NĂSCUT

A. Istoricul

1. Antecedentele familiale de coagulare sau sângerare excesivă
2. Medicamentele materne (ex. aspirină, fenitoină)
3. Sarcina şi istoricul naşterii
4. Antecedentele materne legate de un copil anterior cu o tulburare de coagulare
5. Boli, medicamente, anomalii sau proceduri efectuate pe copil

B. Examinarea

Decizia crucială în diagnosticarea şi gestionarea copilului cu sângerare constă în stabilirea faptului că acesta este bolnav sau nu (Tabelul 43.1).

1. În cazul unui copil bolnav. Luaţi în considerare CID, infecţia virală sau bacteriană şi boala hepatică. Riscul hipoxic/ischemic poate duce la CID.

Tabelul 43.1. Diagnosticul diferenţial al hemoragiei la nou-născuţi

Evaluarea clinică	Studii de laborator			Diagnosticul probabil
	Trombocitele	PT	PTT	
„Bolnav"	D–	I+	I+	DIC
	D–	N	N	Consumul de trombocite prin (infecţie, enterocolită necrozantă, tromboză venoasă renală, KMP)
	N	I+	I+	Boală de ficat
		N	N	Integritatea vasculară compromisă asociată cu hipoxie, prematuritate, acidoză, hiperosmolalitate
„Sănătos"	D–	N	N	Trombocitopenie imună, infecţie ocultă, tromboză, hipoplazie osoasă sau medulară (rară), sau o boală infiltrativă a măduvei osoase
	N	I+	I+	Boala hemoragică a nou-născutului (deficit de vitamina K)
	N	N	I+	Deficienţe ereditare de factor de coagulare
	N	N	N	Sângerări cauzate de factorii locali (traume, anomalii anatomice), anomaliile calitative ale trombocitelor (rar), deficienţa factorului XIII (rar), boala von Willebrand

PT, timp de protrombină; PTT, timp de tromboplastină parţială; D–, a scăzut; I+ a crescut; DIC, coagulare intravasculară diseminată; N, normal; KMP, fenomen Kasabach-Merritt.
Sursa: Modificare după Glader BE, Amylon MO. Bleeding disorders in the newborn infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991.

2. În cazul unui copil sănătos. Luaţi în considerare deficienţa de vitamină K, deficienţele factorului de coagulare izolat, sau trombocitopenia imună. Trecerea sângelui matern la copil, prin tractul GI nu va determina simptomatologie pentru copil.
3. **Peteşii, mici echimoze superficiale sau sângerări ale mucoaselor** sugerează o problem a trombocitelor sau boala von Willebrand.
4. **Vânătăile mari** sugerează deficienţa factorilor de coagulare, CID, boli

hepatice, sau deficit de vitamină K.

5. **Splina mărită** sugerează o posibilă infecție congenitală sau o eritroblastoză.
6. **Icterul** sugerează o infecție, o boală hepatică sau o resorbție a unui hematom mare.
7. **Aspectele anormale ale retinei** sugerează o infecție (vezi Capitolul 48).

C. **Teste de laborator**

Probele de sânge din cordonul ombilical pot fi trimise pentru testarea coagulării dacă există suspiciuni pentru o tulburare ereditară de sângerare la naștere. Puncționarea călcâielor și arterelor ar trebui evitată la pacienții cu risc de diateză hemoragică; puncția venoasă este metoda aleasă dacă probele de sânge din cordonul ombilical nu sunt obținute (Tabelul 43.2).

1. **Testul Apt** este folosit pentru a exclude sângele matern. În cazul în care copilul este bine și se observă numai „sângerare GI", se efectuează un test Apt din aspiratul gastric sau din scaun pentru a exclude prezența sângelui matern înghițit de făt în timpul efortului de naștere sau de la

Tabelul 43.2. Valori normale ale testelor screening de laborator la nou-născuți

Teste de laborator	Nou-născuții prematuri primesc Vitamina K	Nou-născuții la termen primesc Vitamina K	Copilul cu vârsta de 1-2 luni
Numărul trombocitelor/l	150.000–400.000	150.000–400.000	150.000–400.000
PT (secunde)*	14–22	13–20	12–14
PTT (secunde)*	35–55	30–45	25–35
Fibrinogen (mg/dl)	150–300	150–300	150–300

PT, timp de protrombină; PTT, timp parțial tromboplastină.
Valorile normale pot varia de la laborator la laborator, în funcție de particularitatea reactivilor utilizați. La sugarii la termen care au primit vitamina K, valorile PT și PTT se încadrează, în general, în intervalul normal al adulților, în câteva zile (PT) de viață. Prematurii mici (sub 1.500 g) au tendința de a avea valori mai mari ale PT și PTT decât copiii mai mari. La sugarii cu nivel al hematocritului >60%, raportul dintre sânge și anticoagulant (citrat de sodiu 3,8%) în tuburi ar trebui să fie mai degrabă 19:1 decât raportul obișnuit de 9:1; în caz contrar, rezultatele false vor fi obținute din cauza cantității de soluție anticoagulantă care se calculează pentru un volum specific de plasmă. Sângele obținut din catetere heparinizate nu ar trebui să fie utilizat. Cele mai bune rezultate se obțin atunci când sângele provenit dintr-o puncție venoasă curată este permis să se strecoare direct în tubul din ac sau setul pentru vena scalpului. Nivelurile factorilor II, VII, IX și X sunt scăzuți. Copilul la termen care nu primește vitamina K trei zile are niveluri asemănătoare unui copil prematur. Nivelurile factorilor XI și XII sunt mai mici la sugari prematuri decât la sugarii la termen și sunt responsabili pentru PTT prelungit. Fibrinogenul, factorul V și factorul VIII sunt normali la sugarii prematuri și cei la termen. Factorul XIII este variabil.
Sursa: Date din valori de laborator normale la the Hematology Laboratory, The Children's Hospital, Boston; Alpers JB, Lafonet MT, eds. *Laboratory Handbook*. Boston, MA: The Children's Hospital; 1984.

un sân care sângerează. Dacă se dorește confirmarea prezenței sângelui în lapte matern se poate folosi o pompă pentru muls, sau se poate aspira stomacul copilului înaine și după alăptare.
a. Procedură. Se amestecă o parte din scaunul cu sânge sau din vomă cu cinci părți de apă; se centrifughează și se separă supernatantul roz limpede (hemolizat); se adaugă 1 ml de hidroxid de sodiu 1% (0,25 M) la 4 ml de hemolizat.
b. Rezultat. Hemoglobina A (HbA) se schimbă de la roz la maro galben (sânge matern); hemoglobina F (HbF) rămâne roz (sânge fetal).

2. **Frotiul de sânge periferic** este utilizat pentru a evalua numărul, mărimea și granularea trombocitelor și prezența sângelui roșu cu celule fragmentate (RBC), așa cum se vede în CID. Trombocitele mari reflectă fie o macrotrombocitopenie congenitală, fie trombocite tinere, sugerând o imunizare sau trombocitopenie distructivă.
3. **Numărul de trombocite**

Sângerările cauzate de trombocitopenie au un risc semnificativ mai mare dacă numărul de trombocite este 20.000-30.000/mm^3; cu toate acestea, sângerarea cu numărul de trombocite până la 50.000/mm3 poate fi observată la NAIT. Acești aloanticorpi îndreptați împotriva antigenului plachetar HPA1 (cunoscut și ca PLA1) interferă cu receptorul de fibrinogen de pe suprafața trombocitelor, glicoproteina IIb la IIIa determinând afectarea funcțională (vezi Capitolul 47).

4. **PT** este un test al sistemului de coagulare „extrinsec", care integrează activarea factorul X prin factorul VII și factorul de țesut. Factorul Xa, cu factorul Va drept cofactor, activează protrombina (factorul II) pentru a forma trombina. Trombina scindează fibrinogenul până la fibrină.
5. **PTT** este un test al sistemului de coagulare „intrinsec" și al activării factorului X de către factorii XII, XI, IX și VIII, precum și factorii din aval ai căii comune de coagulare (factor V, protrombină și fibrinogen).
6. **Fibrinogenul** poate fi măsurat pe aceeași probă folosită pentru PT și PTT. Poate fi scăzut în cazul bolilor hepatice și al stărilor consumptive. Testul funcțional obișnuit este scăzut în disfibrinogenemie.
7. **Analizele D-dimer** măsoară produșii de degradare ai fibrinei găsiți în plasmă. D-dimerii sunt derivați ai fibrinei cross-linkate generate de acțiunea plasminei asupra cheagului de fibrină. Nivelurile normale variază în funcție de specificitatea testului utilizat (spital-laborator dependente). Nivelurile sunt crescute la pacienții cu afecțiuni hepatice care au probleme de eliminare a produselor fibrinice divizate, tromboembolism și CID. Rezultate fals pozitive ale D-dimerilor se întânlesc frecvent în unitățile de terapie intensivă datorită coagulării superficiale a sângelui la nivelul cateterelor dar și altor cauze care dau rezultate pozitive acestui sensibil test.
8. **Analiza factorilor specifici și panelul von Willebrand** pentru pacienții cu istoric familial pozitiv **pot fi măsurate în sângele din cordonul ombilical sau prin puncție venoasă după naștere.** Trebuie utilizate norme specifice vârstei.
9. **Timpul de sângerare este alterat la toți pacienții, dar mai ales la nou-născuți.** Acest test măsoară raspunsul sângerării la o tăietură standard a

lamei de ras. Aparatul nu este adecvat pentru sugari şi nu trebuie folosit niciodată. Prelungirea acestui timp nu este predictivă pentru sângerarea chirurgicală.

10. Analiza funcţiei trombocitare utilizând instrumente precum PFA100 poate să fie utilă ca un test de screening pentru VWD sau disfuncţie plachetară în unele cazuri dar pentru rezultatele pozitive sunt necesare teste de comfirmare. Pentru că testele de trombocite funcţionale sunt cel mai bine trase prin ace de mari dimensiuni, evaluarea este posibilă şi mai târziu în copilărie dar dacă membrii familiei sunt afectaţi atunci se face şi testarea nou-născuţilor.

III. TRATAREA NOU-NĂSCUŢILOR CU TESTE DE COAGULARE ANORMALE FĂRĂ SÂNGERARE CLINICĂ.

În general, tratăm copiii cu boli clinice sau sugarii cu greutate <1.500 g cu plasmă proaspătă congelată (FFP, 10 ml/kg) dacă PT sau PTT sau ambele sunt ≥2 ori faţă de normalul pentru vârstă, şi cu trombocite (10-15 ml/kg) (vezi secţiunea IV.C) dacă numărul de trombocite este ≤20.000/mm^3 (a se vedea secţiunea IV.C Capitolul 42). Acest lucru va varia în funcţie de situaţiile clinice, parametrii laboratorului, intervenţiile chirurgicale iminente şi aşa mai departe. Unii nou-născuţi vor primi trombocite dacă numărul lor de trombocite este <50.000/mm^3, în special în NAIT. În cazuri rare ca KMP, se încearcă corecţia numărului de trombocite în absenţa sângerării dar acest lucru poate duce de fapt la agravarea anomaliei şi la apariţia simptomelor vasculare.

IV. TRATAMENTUL SÂNGERĂRII

A. Terapii de substituţie

1. **Vitamina K_1** (Aquamephyton). Se administrează intravenos (IV) sau intramuscular (IM) 1 mg/doză în cazul în care copilul nu a primit vitamina K la naştere. Nou-născuţilor care primesc nutriţie total parenterală şi celor care primesc antibiotice timp de mai mult de două săptămâni ar trebui să li se administreze 0,5 mg de vitamina K_1 (IM sau IV) pe săptămână pentru a preveni epuizarea vitaminei K. Dacă sângerarea este minimă, trebuie administrată vitamina K (mai degrabă decât FFP) în cazul unui PT sau PTT prelungit datorită deficienţei vitaminei K. FFP ar trebui să fie rezervat pentru sângerarea semnificativă sau emergentă; corecţia cu ajutorul vitaminei K poate dura 12-48 de ore.
2. **FFP şi crioprecipitatele** (vezi Capitolul 42). Se administrează FFP (10 ml/kg) intravenos pentru sângerarea activă şi se repetă la fiecare 8-12 ore dacă este necesar. O dozare de 1 ml/kg/oră este o alternativă, în special dacă există probleme de echilibru lichidian. FFP înlocuieşte toţi factorii de coagulare; totuşi, 10 ml/kg de FFP va creşte treptat nivelurile de factori cu aproximativ 20% din controlul adulţilor, astfel încât deficienţele factorului specific trebuie tratate cu factori concentraţi când sunt disponibili. Crioprecipitul conţine numai factorul VIII, VWF, fibrinogen şi factorul XIII. Crioprecipitarea este cea mai practică sursă de fibrinogen sau factor XIII pentru nou-născuţi până se stabileşte un diagnostic specific.
3. **Trombocitele** (vezi Capitolul 47). În absenţa distrugerii plachetare (cum ar fi în CID, distrugerea imunităţii sau sepsis), 1 unitate de plachete de

la un donor aleator trebuie să crească numărul de trombocite cu 50.000-100.000/mm^3 la un nou-născut. Numărul de trombocite va scădea în decurs de 3-5 zile, cu excepţia cazurilor în care creşte producţia trombocitelor proprii. Pentru distrugerea aloimună a trombocitelor, ar trebui să fie transfuzate trombocite materne sau plachete de la un donator cunoscut şi compatibil dacă este disponibil. În caz de sângerare plachetele transfuzate ar trebui alese de la donatori aleatorii.

4. **Sângele integral proaspăt** (vezi Capitolele 42 şi 45). Sângele integral nu mai este disponibil în majoritatea instituţiilor. Transfuzia iniţială poate fi de 10 ml/kg, dar ar trebui să fie adaptată la situaţia clinică. Componente reconstituite (FFP, celule roşii sanguine [PRBC], crioprecipitat şi trombocite) sunt mai flexibile şi mai uşor de dozat decât sângele integral proaspăt.
5. **Concentrate de factori de coagulare** (vezi Capitolul 42). Factorii concentraţi sunt disponibili pentru factorii VIII, IX, VII şi XIII. Când este cunoscută deficienţa factorului VIII sau IX, concentraţia plasmatică ar trebui să fie crescută la nivele normale pentru adulţi (50-100% din plasma combinată) sau 0,5/1,0 unităţi/ml) pentru a opri sângerarea gravă. Dacă diagnosticul este clar se recomandă concentrat de factor VIII şi factor IX. Dacă este vorba de VWD considerată severă ar trebui folosit un concentrat de factor VIII derivat din plasmă care conţine VWF. Concentratul VWF recombinant a fost recent autorizat în Statele Unite, dar nu a fost testat în sfera neonatală.

B. Tratamentul tulburărilor specifice

1. **CID.** Copilul are de obicei stare modificată şi poate avea peteşii, hemoragie GI, hemoragii apărute la locutile de venopuncţie, semne de infecţie, asfixie sau hipoxie. Numărul de trombocite este scăzut; PT şi PTT sunt mărite. Fibrinogenul este scăzut, iar D-diimerii sunt crescuţi. RBC fragmentate sunt observate pe frotiul de sânge. Tratamentul implică următoarele etape:
   a. Identificarea şi tratarea cauzei principale (ex. sepsis, NEC, herpes). Acesta este întotdeauna cel mai important factor în tratamentul CID.
   b. Confirmaţi că vitamina K_1 a fost administrată.
   c. Administraţi trombocite şi FFP după cum este necesar pentru a menţine numărul de trombocite 50.000/ml şi pentru controlul sângerării. FFP conţine proteine anticoagulante, care pot încetini sau opri consumul continuu.
   d. Pentru sângerări persistente luaţi în considerare următoarele:
      i. Transfuzia de sânge integral proaspăt citrat sau sânge integral reconstituit (PRBC, trombocite, FFP)
      ii. Transfuzia continuă cu trombocite, PRBC şi FFP după cum este necesar mai ales dacă schimbul nu este posibil.
      iii. Administrarea de crioprecipitate (1-2 unităţi la 10 kg) în caz de hipofibrinogenemie.
   e. Pentru coagulopatia consumptivă secundară trombozei vaselor mari fără sângerare concomitentă, luaţi în considerare tratamentul cu heparină nefracţionată (UFH) perfuzabilă **fără bolus** (ex. 20-25 unităţi/kg/oră ca perfuzie continuă) pentru a menţine un nivel UFH de 0,35-0,7 unităţi/ml. Verificaţi nivelurile la 4 ore după iniţiera terapiei şi la 4 ore după fiecare schimbare a ratei de perfuzare. Administraţi trombocite şi FFP după iniţierea heparinei pentru a menţine un număr de trombocite ≥50.000/ml şi pentru a furniza antitrombină şi proteine anticoagulanteesenţiale funcţiei heparinei.

Anticoagularea este în general contraindicată în prezența hemoragiei intracraniene. Atunci când CID se manifestă simultan ca hemoragie și tromboză, heparinizarea este complicată; consultați imediat un expert (consultați Capitolul 44).

2. **Boala hemoragică a nou-născutului (HDN).** Apare la 1 din 200-400 de nou-născuți cărora nu li s-a administrat vitamina K profilactic.
   a. La nou-născutul sănătos, **HDN poate să apară atunci când copilului nu i s-a administrat vitamina K.** Copilul s-ar putea să fi născut într-o sală de nașteri aglomerată, acasă sau să fie transferat din altă parte. Este posibil să apară sângerări și vânătăi după 48 ore de la naștere. Nivelul plachetar este normal, iar PT și PTT sunt prelungite. Dacă există sângerări active, se administrează 10 ml/kg de FFP și o doză de 1 mg de vitamină K IV.
   b. Dacă mama a fost tratată cu fenitoină (Dilantină), primidonă (Mysoline), methsuximidă (Celontin) sau fenobarbital, copilul poate avea deficit de vitamina K și poate sângera în primele 24 ore. Mama trebuie să primească 10 mg de vitamina K IM cu 24 de ore înainte de naștere. Doza obișnuită de vitamină K_1 (1 mg) trebuie administrată sugarului postpartum și repetată în 24 de ore. Nou-născutul ar trebui să aibă PT, PTT și numărul de trombocite monitorizate dacă apar semne de sângerare. Infuzați FFP în caz de sângerare.
   c. Deficitul HDN. Apare la 4-12 săptămâni de viață datorită deficitului de vitamină K. Deși testele de sânge arată că sugarii alăptați au un potențial risc pentru HDN, HDN nu a fost raportată la sugari care au primit IM vitamina K la naștere. Vitamina K_1, 1 mg/săptămână pe cale orală în primele 3 luni de viață pentru sugari, poate prevenii HDN tardiv. Copiii care primesc antibiotice cu spectru larg sau cei cu malabsorbție (boli hepatice, fibroză chistică) prezintă un risc mai mare pentru deficitul de vitamină K și boala hemoragică.

Bibliografie

Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:95–104.

Arnold PD. Coagulation and the surgical neonate. *Paediatr Anaesth* 2014;24:89–97.

Avila ML, Shah V, Brandão LR. Systematic review on heparin-induced thrombocytopenia in children: a call to action. *J Thromb Haemost* 2013;11:660–669.

Kenet G, Chan AK, Soucie JM, et al. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;16(suppl 5);168–175.

Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013;161: 3–14.

Revel-Vilk S. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:450–454.

44 Tromboza neonatală

Katherine A. Sparger și Munish Gupta

PUNCTE CHEIE

- Tromboza neonatală este o cauză rară, dar semnificativă a mortalității și morbidității neonatale.
- Prezența unui cateter intravascular este cel mai important factor de risc pentru tromboza neonatală și este asociat cu marea majoritate a evenimentelor trombotice. Tromboza venoasă renală este cea mai comună cauză a trombozei asociate non-cateterului la nou-născuți și poate duce la insuficiență renală pe termen lung.
- În general, se recomandă ca nou-născuții cu semnificație clinică să fi supuși unei evaluări a trombofiliei. Frecvența și contribuția protrombotică moștenită și dobândită la starile tromboembolice ale nou-născuților rămân greu de înțeles.
- Heparina nefracționată și heparina cu greutate moleculară mică (ex. enoxaparina) sunt terapii de primă linie pentru tratamentul nou-născuților cu tromboză semnificativă clinic.
- Se poate lua în considerare tromboliza cu activator de plasminogen tisular (tPA) pentru tromboza care amenință viața organelor, a membrelor sau pune în pericol supraviețuirea, deși riscurile asociate trebuie cântărite cu atenție.

I. FIZIOLOGIE

A. Fiziologia trombozei

1. **Trombina este proteina primară procoagulantă**, care transformă fibrinogenul într-un cheag de fibrină. Căile intrinseci și extrinseci ale coagulării în cascadă duc la formarea de trombină activă din protrombină.
2. **Inhibitorii coagulării** includ antitrombina, cofactorii de heparină, proteina C, proteina S, α2-macroglobulina și calea factorului inhibitor tisular. Activitatea antitrombinei este potențată de heparină.
3. **Plasmina este enzima fibrinolitică primară**, care degradează fibrina printr-o reacție din care rezultă produși de degradare ai fibrinei și D-dimeri. Plasmina este formată din plasminogen cel mai important fiind tPA și numeroase enzime.
4. La nou-născuți, factorii care afectează fluxul sanguin sunt compoziția sângelui (care duce la hipercoagulabilitate) și integritatea endoteliului vascular care favorizează formarea trombilor.

B. Caracteristici fiziologice unice ale hemostazei la nou-născuți

1. *In utero,* proteinele de coagulare sunt sintetizate de făt cât mai devreme la aproximativ 10 săptămâni vârstă gestațională și nu traversează placenta.
2. Atât căile trombogenice cât și cele fibrinolitice sunt modificate la nou-născuți în comparație cu copilul și adultul în vârstă, ceea ce a dus la o vulnerabilitate crescută atât pentru hemoragie cât și pentru tromboza patologică. Cu toate acestea, în condiții fiziologice sistemul hemostatic atât la prematuri cât și la nou-născuții la termen se află în echilibru, iar nou-născuții sănătoși nu prezintă clinic tendințe de hipercoagulare sau hemoragie.
3. Concentrațiile majorității proteinelor procoagulante, în special a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K, sunt reduse la nou-născuți comparativ cu cele ale adulților; iar nivelurile unor factori procoagulanți cum ar fi factorul VIII și fibrinogenul sunt de obicei normale sau chiar crescute. În comparație cu adulții, nou-născuții au o capacitate scăzută de a genera trombină, iar valorile timpului de protrombină (PT) și tromboplastina parțial activată (PTT) sunt prelungite.
4. Concentrațiile majorității proteinelor antitrombotice și fibrinolitice sunt de asemenea, reduse, inclusiv proteina C, proteina S, plasminogenul și antitrombina, deși concentrația de α2-macroglobulină este crescută. Inhibarea trombinei prin plasmină este diminuată comparativ cu cea din plasma adulților.
5. Numărul de trombocite și durata de viață a acestora par a fi similare cu cele ale adulților. Timpul de sângerare, evaluarea globală a funcției și interacțiunii plachetare cu endoteliu vascular, sunt mai scurte la nou-născuți decât la adulți, sugerând adeziunea și agregarea plachetară mai rapidă.

II. EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

A. Epidemiologie

1. Tromboza apare mai frecvent în perioada neonatală decât la oricare altă vârstă în copilărie.
2. Prezența unui **cateter vascular** este cel mai mare factor de risc pentru tromboza arterială sau venoasă. Cateterele vasculare indwelling sunt responsabile pentru mai mult de 80% din complicațiile trombozei venoase și 90% din tromboza arterială.
3. Studiile de autopsie arată că 20-65% dintre sugarii cu cateter venos ombilical (UVC) care mor, asociază un tromb al cateterului. Venografia sugerează că trombii asimptomatici sunt prezenți la 30% din nou-născuții cu UVC.
4. Cateterizarea arterei ombilicale (UAC) pare să ducă la apariția unor siptome severe datorate obstrucției vaselor care necesită intervenție la aproximativ 1% dintre pacienți. Trombii asimptomatici asociați cateterismului au fost găsiți în 3-59% din cazuri la autopsie, iar în 10-90% din cazuri au fost descoperiți prin angiografie sau ecografie.
5. **Există multipli factori de risc materni, perinatali și neonatali care contribuie la evenimentele trombotice ale nou-născuților.** Factorii materni includ infertilitate, oligohidramnios, preeclampsie, diabet, restricție de creștere intrauterină (RCIU), ruptură prelungită a membranelor, corioamniotită, tulburări autoimune și protrombotice. Factorii de risc perinatali includ operația cezariană de urgență sau nașterea instrumentală și anomalii ale ritmului cardiac fetal. Factorii de risc neonatali includ boli cardiace congenitale, sepsis, asfixie la naștere, sindrom de detresă respiratorie, deshidratare, policitemie, sindrom nefritic/nefrotic congenital, enterocolită necrotizantă, hipertensiune pulmonară și tulburări protrombotice.

6. Sugarii supuși unei intervenții chirurgicale care implică sistemul vascular, inclusiv corecția defectelor cardiace congenitale, prezintă un risc crescut de complicații trombotice. Cateterizările diagnostice sau intervenționale cresc și ele riscul de tromboză.
7. **Tromboza venei renale** este cel mai frecvent tip de tromboză patologică non-cateter-corelată la nou-născuți.
8. Statisticile din Canada, Germania, Olanda și Italia au descris o serie de cazuri de tromboză neonatală.
   a. Incidența trombozei semnificative clinic la sugarii și nou-născuții din unitățile de terapie intensivă (NICU) a fost raportată ca 2,4 la 1.000 de pacienți internați în NICU în Canada, 6,8 la 1.000 de internări în NICU din Olanda, și între 5,8 și 6,6 la 1.000 de internați în NICU în două centre mari din Italia. Incidența în rândul nașterilor vii a fost estimată la 5,1 la 100.000 de nașteri în Germania, 14,5 la 10.000 de nou-născuți în Țările de Jos, și 3.4-6,5 la 10.000 de născuți vii în centrele italiene.
   b. Trei studii au analizat atât trombozele venoase cât și cele arteriale. Dintre toate evenimentele trombotice, procentul de tromboză venoasă renală a variat de la 19% la 44%, alte tromboze venoase au variat de la 33% la 40% și tromboza arterială de la 24% la 34%.
   c. Excluzând cazurile de tromboză venoasă renală, cele trei studii au dovedit că în 67%, 89% și 94% din cazuri tromboza venoasă este asociată cu localizarea pe liniile venoase centrale.
   d. Mortalitatea a fost rară și, în general asociată cu prematuritatea foarte mare cu prezența trombozelor arteriale sau intracardiace mari la nou-născuți.

B. Stări hipercoagulante ereditare

1. **Tulburările protrombotice ereditare** sunt caracteristice familiilor cu istoric pozitiv, vârstă precoce de debut a unor boli recurente și rare sau cu multiple localizări ale evenimentelor trombotice. Deși se estimează că factorul de risc genetic poate fi identificat la 10-50% dintre copiii cu tromboză, incidența acestor tulburări la nou-născuții afectați nu este bine cunoscută.
2. Tulburările protrombotice moștenite importante includ următoarele:
   a. Deficiențele proteinei C, a proteinei S și a antitrombinei par să aibă riscul cel mai crescut pentru boala tromboembolică, dar sunt relativ rare.
   b. Rezistența proteinei C activată, incluzând mutația factorului Leiden și mutația protrombinei G20210A, au o incidență ridicată, în special în anumite populații, dar par să aibă un risc scăzut de tromboză la nou-născuți.

c. Hiperhomocisteinemia, nivelurile crescute ale lipoproteinelor (a) și polimorfismul genei metil- tetrahidrofolat reductaza (MTHFR) sunt relativ frecvente, dar semnificația lor în tromboza neonatală este încă neclară.

3. Multe alte defecte ale anticoagulării, căi fibrinolitice și antifibrinolitice au fost identificate, incluzând anomalii în trombomodulină, inhibitor al căii factorului de țesut, fibrinogen, plasminogen, tPA și inhibitori de activator de plasminogen. Frecvența și importanța acestor defecte în tromboza neonatală este puțin înțeleasă.
4. Incidența trombozei la pacienții heterozigoți pentru cele mai multe trombofilii moștenite este mică; totuși, dovezile tot mai frecvente sugerează că prezența unui al doilea factor de risc crește substanțial riscul de tromboză. Acest al doilea factor de risc poate fi o afecțiune clinică dobândită sau un alt defect moștenit. Pacienții cu defecte unice prezintă tulburări tromboembolice ereditare rareori în perioada neonatală, care apar dacă se produc alte evenimente patologice.
5. Pacienții care sunt homozigoți pentru un singur defect sau dublu heterozigoți pentru defecte diferite pot prezenta de multe ori în perioada neonatală o boală semnificativă datorată trombozei. Prezentarea clasică a tulburărilor protrombotice homozigote este asociată cu **purpura fulminans**, asociată cu deficiența homozigotă a proteinelor C sau S, care se manifestă în decurs de ore sau zile de la naștere, adesea cu prezența leziunilor cerebrale *in utero*.
6. În general, importanța trombofiliilor moștenite ca factor de risc independent pentru tromboza neonatală este încă nedeterminată. Se pare că riscul absolut de tromboză în perioada neonatală la toți pacienții cu trombofilie ereditară non-homozigotă este scăzut. Cu toate acestea, incidența unei trombofilii ereditare printre nou-născuții cu boală trombotică pare să fie substanțial crescută comparativ cu evaluarea trombofiliei în populația generală.

C. Trombofilii dobândite

1. Nou-născuții pot dobândi deficiențe semnificative ale factorului de coagulare prin transferul placentar al anticorpilor antifosfolipidici materni, inclusiv anticoagulantul lupic și anticardiolipina.
2. Acești nou-născuți pot prezenta tromboze semnificative, inclusiv purpură fulminantă.
3. Mamele ar trebui să fie testate pentru prezența anticorpilor autoimuni ca parte a evaluării trombofiliei nou-născuților cu tromboză semnificativă clinic.

III. CONDIȚII CLINICE SPECIFICE

A. Tulburări tromboembolice venoase

1. Considerații generale

a. Majoritatea trombozelor venoase apar secundar **liniilor venoase centrale** (CVLs). Tromboză venoasă spontană (care nu depinde de cateter) poate apărea în venele renale, venele suprarenale, vena cavă superioară sau inferioară, vena portă, venele hepatice și în sistemul venos cerebral.

b. Trombozele venoase spontane apar în mod obișnuit în prezența altor factori de risc. Mai puțin de 1% din evenimentele tromboembolice venoase semnificative din punct de vedere clinic la nou-născuți sunt idiopatice.
c. Tromboza **sinusului venos cerebral** este o cauză importantă a infarctului cerebral neonatal.
d. Corecția chirurgicală a defectelor cardiace congenitale complexe a fost asociată cu un risc crescut de tromboză, în special a venei cave superioare.
e. Este posibil ca frecvența embolismului pulmonar la nou-născuții bolnavi să fie subestimată deoarece semnele și simptomele ar fi similare cu manifestările celorlalte boli pulmonare neonatale comune.
f. Complicații pe termen scurt ale trombozei asociate cu cateterele venoase includ pierderea de acces, embolismul pulmonar, sindromul de venă cavă superioară și insuficiență specifică a organelor.
g. Complicațiile pe termen lung ale trombozei venoase sunt prost înțelese. Tromboza extensivă a venei cave inferioare poate fi asociată cu o rată ridicată de obstrucție parțială persistentă și simptome precum edem al membrului inferior, durere abdominală, tromboflebită la extremitatea inferioară, varice și ulcerul piciorului. Alte complicații pot include chilotorax, hipertensiune portală și embolie.

2. Tromboza venoasă asociată cateterismului

a. Semne și simptome

i. Cel mai frecvent semn inițial al trombozei cauzate de cateter este, de obicei, dificultatea de introducere sau de retragere de pe linie a acestuia.
ii. Semnele suplimentare de obstrucție venoasă includ edematierea extremităților, capului și gâtului sau dilatarea venelor superficiale.
iii. De asemenea, debutul trombocitopeniei în prezența unei CVL, ridică suspiciunea de tromboză.

b. Diagnostic

i. **Doppler-ul cu ultrasunete** pune diagnosticul în cele mai multe cazuri de tromboză venoasă semnificativă. Cu toate acestea la sugarii mici sau cu stări hipovolemice, ultrasunetele nu pot furniza informații suficiente despre mărimea trombului, în plus a fost documentată o rată semnificativă de rezultate fals negative.
ii. Studii contrastante, inclusiv studiile radiografice de linie sau venografie prin intermediul vaselor periferice, pot ajuta la diagnosticarea bolii trombotice asociată cateterului. Cu toate acestea, studiile riscurilor asociate la nou-născuți sunt rareori efectuate secundar îmbunătățirilor tehnologiei cu ultrasunete.

c. Prevenirea trombozei venoase asociate cateterului

i. Se adaugă heparină nefracționată 0,5 U/ml la toate perfuziile compatibile prin CVL.
ii. UVC-urile ar trebui eliminate imediat ce este posibil din punct de vedere clinic și ar trebui să nu rămână în uz mai mult de 10-14 zile. Un cateter central periferic (PICC) se montează în general doar dacă se anticipează necesitatea acestuia >7 zile.

d. Managementul trombozei venoase asociate cateterului

i. **CVL nefuncțional.** Dacă lichidul nu mai poate fi infuzat ușor prin cateter, scoateți cateterul dacă acesta nu este absolut necesar. Dacă continuă accesul lichidului prin cateter, acesta este considerat nece-

sar din punct de vedere clinic; cu toate acestea, blocarea clearence-ului cu agenți trombolitici (ex. tPA) poate fi luată în considerare.

ii. **Obstrucția locală.** În cazul unei tromboze mici ocluzive legate de cateter, o perfuzie cu doză mică de agent trombolitic prin intermediul cateterului poate fi considerată trombolitic local. Dacă perfuzia prin cateter nu este posibilă, CVL trebuie eliminat și terapia cu heparină luată în considerare.

iii. **Tromboză venoasă extensivă.** În prezent, se recomandă ca UVC și CVL asociate cu tromboza extensivă confirmată prin ultrasunete, să fie lăsate în loc timp de 3-5 zile cât durează anticoagularea terapeutică și apoi eliminate pentru a reduce riscul de emboli paradoxali. Trombolitícele sistemice ar trebui să fie rezervate pentru tromboza extensivă non-cateter care afectează organe, membre sau tromboza venoasă care pune viața în pericol.

3. Tromboza venoasă renală

a. Tromboza venoasă renală apare în special la nou-născuții și sugarii mici cel mai adesea în prima săptămână de viață. O proporție semnificativă din cazuri par să rezulte din formarea *in utero* a trombilor.

b. Nou-născuții afectați sunt, de obicei, prematuri și adesea mari pentru vârsta gestațională. Există o incidență crescută în rândul copiilor din mame diabetice, iar băieții sunt mai des afectați față de fete. Un studiu revizuit recent a demonstrat formarea bilaterală a trombilor în venele renale în până la 30% din cazuri.

c. Printre factorii de risc suplimentari se numără asfixia perinatală, hipotensiunea, policitemia, vâscozitatea crescută a sângelui și boala cardiacă cianogenă congenitală.

d. Simptomele prezente în perioada neonatală includ masa flancului, hematuria, proteinuria, trombocitopenia și disfuncțiile renale. Diagnosticul se stabilește prin ultrasonografie cu interogare Doppler. Probele de coagulare pot fi prelungite, iar produsele de degradare ale fibrinei sunt de obicei crescute.

e. Complicațiile pot include hipertensiune arterială, insuficiență renală, hemoragie suprarenaliană, extinderea trombului în vena cava inferioară și moartea.

f. Studiile retrospective au demonstrat că 43-67% dintre nou-născuții cu tromboză venoasă renală au avut cel puțin unul sau mai mulți factori de risc protrombotici. Evaluarea trombofiliei la sugarii cu tromboză de venă renală este justificată.

g. Managementul se bazează în general pe gradul de tromboză.

i. Tromboza venoasă renală unilaterală fără disfuncție renală semnificativă sau extensia în vena cavă inferioară este adesea gestionată prin îngrijire suportivă și monitorizare radiologică atentă

i. Tromboza venoasă renală unilaterală cu disfuncție renală sau extensie în vena cavă inferioară și tromboza bilaterală a venei renale ar trebui să fie tratate cu heparină nefracționată sau LMWH timp de 6 săptămâni până la 3 luni. Rețineți că este posibil ca doza LMWH să fie redusă la pacienții cu insuficiență renală.

iii. Tromboza venoasă renală bilaterală cu disfuncție renală semnificativă trebuie luată în considerare pentru tromboliza cu tPA urmată de anticoagularea cu heparină nefracționată sau LMWH.

4. Tromboza venoasă portală

a. Tromboza venei porte este asociată în primul rând cu sepsisul, omfalita, transfuziile de schimb și prezența unui UVC.

b. Diagnosticul se pune prin Doppler cu ultrasunete și inversarea fluxului în vena portă este o indicație a severității.

c. Rezolvarea spontană este frecventă în 30-70% dintre cazuri; tromboza venoasă portală poate fi asociată cu apariția ulterioară a hipertensiunii portale.

d. În prezent nu există date care să sugereze scăderea anticoagulării timpul pentru rezoluție sau riscul dezvoltării hipertensiunii portale.

5. Tromboza sinusurilor venoase cerebrale

a. Tromboza sistemului sinovenos al creierului este o cauză importantă a infarctului cerebral neonatal și este asociată cu morbidități ca epilepsia, paralizia cerebrală și tulburările cognitive în 10-80% din cazuri. Rata mortalității raportate variază între 2% și 24%.

b. Majoritatea trăsăturilor clinice ale trombozei sinusurilor venoase cerebrale la nou-născuți includ convulsii, letargie, iritabilitate și hrănire necorespunzătoare. Mulți dintre copii prezintă aceste semne în prima zi a primei săptămâni de viață.

c. Sinusul sagital superior, sinusurile transversale și sinusurile drepte sunt cel mai frecvent afectate.

d. Infarctul hemoragic este o complicație frecventă a trombozei sinusurilor venoase și este observat în 50-60% din cazurile de imagistică inițială.

e. Majoritatea cazurilor de tromboză neonatală sinovenoasă sunt asociate cu afecțiuni materne, inclusiv preeclampsie, diabet și corioamniotită, precum și boli sistemice acute ale nou-născuților.

f. Trombofiliile ereditare au fost raportate la 15-20% dintre nou-născuții cu tromboză sinovenoasă.

g. Ecografia și CT-ul pot identifica tromboza sinovenoasă, dar IRM-ul cu venografie este modalitatea imagistică de elecție pentru detectarea optimă a trombozei sinovenoase și a leziunilor cerebrale asociate.

h. Datele privind managementul rămân limitate. În general, nou-născuții cu tromboză a sinusurilor venoase cerebrale fără hemoragie asociată sunt tratați inițial cu anticoagulante ca heparina nefracționată sau LMWH și ulterior LMWH pentru un total de 6 săptămâni până la 3 luni. Dacă este prezentă hemoragia semnificativă, anticoagularea ar trebui să fie rezervată cazurilor cu propagare a trombului.

B. Tromboza aortică semnificativă clinic

1. Considerații generale

a. Trombozele arteriale spontane în absența unui cateter vascular sunt neobișnuite, dar pot să apară la nou-născuții bolnavi. Locațiile potențiale includ arcul aortic, aorta descendentă, artera pulmonară stângă și arterele iliace.

b. Complicații acute ale trombozei arterelor legate de cateter și spontane depind de localizarea trombilor și pot include insuficiență renală, hipertensiune, complicații intestinale, gangrenă periferică, alte insuficiențe de organe și deces.

c. Tromboza arterelor cerebrale este o cauză importantă a infarctului cerebral neonatal.

d. Efectele pe termen lung ale trombozelor arteriale simptomatice și asimptomatice nu sunt bine studiate, dar pot include un risc crescut de ateroscleroză și hipertensiune renală cronică.

2. Tromboza aortică

a. Semne și simptome

i. Un semn inițial este adesea disfuncționalitatea izolată a UAC.

ii. Semnele clinice ușoare includ hematurie microscopică sau brută în absența transfuziilor sau a hemolizei, hipertensiune arterială și scăderea intermitentă a perfuziei sau modificarea culorii la nivelul extremităților inferioare.

iii. Semnele clinice puternice includ persistența culorii modificate a extremităților inferioare sau scăderea perfuziei, diferența de tensiune arterială între partea superioară și cea inferioară, scăderea sau pierderea pulsurilor la nivelul extremităților inferioare, oligurie, în ciuda volumului intravascular adecvat, semne de enterocolită necrotizantă sau insuficiență cardiacă congestivă.

b. Diagnostic

i. Ecografia cu flux Doppler trebuie efectuată în toate cazurile suspecte de tromboză aortică. Dacă semnele de tromboză sunt ușoare și se rezolvă imediat după îndepărtarea cateterului arterial, o ecografie poate să nu fie necesară. Ecografia este investigația diagnostică în cele mai multe cazuri, deși a fost documentată o rată semnificativă de rezultate fals negative.

ii. Din punct de vedere istoric, investigațiile **radiografice cu contrast** au fost efectuate atunci când ecografia era neconcludentă. Aceste studii nu mai sunt recomandate la nou-născuți din cauza riscurilor asociate.

iii. **Ecocardiografia** ar trebui luată în considerare dacă există îngrijorare pentru prezența trombului în inimă, arcul aortic sau proximal de aortă sau dacă există dovezi de insuficiență cardiacă congestivă.

c. Prevenirea trombozei arteriale asociate cateterului

i. Se adaugă heparină nefracționată de la 0,5 până la 1 U/ml în toate perfuziile compatibile prin catetere arteriale pentru a prelungi permeabilitatea. Acest lucru nu a demonstrat că reduce riscul de tromboză.

ii. O revizuire a literaturii sugerează **linii arteriale ombilicale „înalte"** (vârful în aorta descendentă sub artera subclavie stângă și mai sus diafragma) sunt preferabile liniile „joase" (vârful inferior al arterelor renale și mai sus de bifurcația aortică), cu mai puține manifestări clinice complicații ischemice și tendință mai scăzută de a asocia trombi. Nu a fost observată nicio diferență între incidența complicațiilor grave, inclusiv enterocolita necrotizantă și disfuncția renală.

iii. Luați în considerare abordarea unei linii arteriale periferice, mai degrabă decât a unei linii arteriale ombilicale la sugarii cu greutate >1.500 g.

iv. Monitorizați cu atenție semnele clinice privind formarea trombilor atunci când este prezent un UAC, inclusiv evaluări în serie ale culorii extremităților inferioare, pulsurilor și perfuziilor; concordanța dintre presiunea sângelui la nivel superior și la extremitățile inferioare; hipertensiune; oligurie; hematurie microscopică sau brută; și creșterea vâscozității sângelui.

v. UAC-urile trebuie eliminate cât mai curând posibil din punct de vedere clinic. În general se recomandă ca UAC să rămână în uz pentru maxim 5-7 zile. Dacă este necesar un acces arterial continuu, ar trebui plasată o linie arterială periferică.

d. Managementul trombozei arteriale și aortice clinic semnificative

i. **Trombozele aortice** minore cu simptome ușoare pot fi adesea gestionate prin eliminarea promptă a UAC, ducând la o rezolvare rapidă a simptomelor.

ii. În cazul **trombilor mari dar non-ocluzivi** care nu sunt însoțiți de semne de compromis clinic semnificativ, ar trebui eliminat cateterul arterial, apoi terapie anticoagulantă cu heparină nefracționată sau LMWH. Urmărirea acestora se încheie prin efectuarea unor ecografii seriate.

iii. **Trombii aortici ocluzivi mari sau trombi însoțiți de semne de compromis clinic semnificativ** trebuie gestionați agresiv. În cazul în care cateterul este încă prezent și brevetat, considerați că este tromboză locală prin cateter. Dacă însă cateterul a fost deja îndepărtat sau este obstrucționat, se consideră necesară terapia trombolitică sistemică. Cateterul trebuie îndepărtat dacă se află încă în poziție și este obstrucționat.

iv. Trombectomia chirurgicală nu este indicată în general cu excepția trombozei care amenință viața sau membrul, deoarece asociază mortalitate și morbiditate crescută la nou-născuți depășind astfel valorile managementului medical actual. Unele experimente recente sugerează varianta trombectomiei cu reconstrucție vasculară ulterioară, utilă în tromboza arterială periferică semnificativă, deși experiența este limitată.

3. Tromboza arterială periferică

a. Deși rare, ocluziile congenitale ale arterelor periferice mari există și pot prezenta simptome care variază de la perfuzie periferică slabă la necroza extremității unui membru, în funcție de durata și caracterul ocluziei. Simptomele frecvente includ perfuzie scăzută, pulsuri diminuate și paloare. Fenomenele embolice se pot manifesta ca leziuni cutanate sau pete. Diagnosticul poate fi adesea stabilit prin ecografia cu flux Doppler.

b. Cateterele arteriale periferice sunt rareori asociate cu valori semnificative ale trombozei. Perfuzarea slabă la extremitatea distală este des întâlnită și se rezolvă, de obicei, prin retragerea promptă a liniei arteriale. Heparina nefracționată 0,5 până la 1 U/ml administrată cu 1-2 ml/oră este, în general, perfuzată în mod continuu prin toate liniile arteriale periferice. Tratamentul trombozei semnificative sau al perfuziei compromise a extremităților asociate cu un cateter periferic ar trebui să cuprindă anticoagulare cu heparină și luarea în considerare a trombolizei sistemice pentru leziunile extensive. Se indică urmărirea imagistică prin ecografii în serie.

IV. CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE

A. Ecografia cu analiza fluxului Doppler este modalitatea de diagnostic cel mai frecvent utilizată. Avantajele includ obținerea cu relativă ușurință a rezultatelor, neinvazivitatea, și capacitatea de a efectua scanări secvențiale pentru evaluarea progresiei bolii trombotice sau răspunsului la tratament.

B. Deşi utilizate în mod obişnuit, **radiografia de linie şi venografia** pot ajuta la diagnosticare. Imagistica după injectarea substanţei de contrast prin cateterul central poate fi diagnostică pentru trombozele asociate cateterului, deşi explorarea liniei nu va furniza informaţii despre tromboza aflată proximal de vârful cateterului. Venografia cu injectare de contrast prin intermediul vaselor periferice poate fi necesară atunci când alte metode de diagnosticare nu reuşesc să demonstreze amploarea şi severitatea trombozei; extremitatea superioară şi trombozele venelor toracelui superior pot fi deosebit de dificil de vizualizat prin ultrasunete.

V. MANAGEMENT

A. Evaluarea trombofiliei

1. Luaţi în considerare evaluarea trombofiliilor congenitale sau dobândite la nou-născuţii cu manifestări severe sau neobişnuite de tromboză sau cu rezultate pozitive de tromboză în istoricul familial. Beneficiul evaluării sugarilor cu factori de risc cunoscuţi, cum ar fi cateterul central intern, este incert.

2. Evaluarea iniţială ar trebui să includă cercetarea deficienţelor de proteină C, proteină S şi antitrombină, prezenţa rezistenţei la proteina C activată, mutaţia factorului Leiden, mutaţia protrombinei G20210A, şi traversarea anticorpilor materni antifosfolipidici.
   a. Proteina C, proteina S şi deficienţele antitrombinei pot fi evaluate prin măsurarea nivelurilor de antigen sau de activitate. Rezultatele testării nou-născuţilor ar trebui comparate cu referinţa standard pe vârsta gestaţională deoarece valorile fiziologice normale pot fi cu 15% chiar 20% mai scăzute faţă de normalul raportat la adult. În plus, valorile vor fi deprimate fiziologic în prezenţa trombozei active şi pot fi dificil de interpretat. Se recomandă în general ca aceste valori să fie repetate la 2-3 luni după episodul trombotic acut. Ca alternativă odată cu testarea nou-născutului, părinţii pot fi testaţi şi ei pentru statutul de purtător prin măsurarea proteinei C sau S şi a valorilor antitrombinei.
   b. Factorul V Leiden, mutaţiile protrombinei G20210A şi MTHFR pot fi evaluate prin teste genetice specifice la nou-născuţi. Părinţii pot fi testaţi pentru statutul de purtători.
   c. Anticorpi autoimuni, incluzând panoul pentru anticorpii antifosfolipidici, anticardiolipinici şi nivelul anticoagulantului lupic se pot testa la mamă.

3. Dacă testul este negativ, evaluarea ulterioară făcută la un laborator specializat include anomalii sau deficienţe ale homocisteinei, lipoproteinei (a), plasminogenului şi fibrinogenului. Foarte rar observate sunt anomaliile sau deficienţele cofactorului heparinic II, trombomodulină, inhibitorul de plasminogen activator-1, agregarea plachetară şi tPA.

B. Consideraţii generale

1. Precauţii

a. Este important să reţineţi că recomandările şi regimurile de dozare pentru terapiile anticoagulante şi trombolitice la nou-născuţi sunt în mare măsură bazate pe constatările studiilor pe adulţi şi cele pediatrice. Studiile mici de cohortă pe nou-născuţi şi seriile de cazuri au susţinut în continuare consensul experţilor.

b. Se aşteaptă o opţiune rezonabilă pentru evenimentele trombotice care afectează organele, membrele şi pun viaţa în pericol. Clinicienii trebuie să cântărească cu atenţie riscurile şi beneficiile terapiilor anticoagulante şi trombolitice administrate populaţiei neonatale cu risc crescut pentru evenimente trombotice semnificative clinic.
c. Practic, este important să se evite efectuarea de proceduri ca injecţiile intramusculare, puncţii arteriale şi limitarea manipulării fizice a pacienţilor (să nu se aplice terapie fizică) în timpul tratamentului anticoagulant sau terapiei trombolitice. Este la fel de important să se evite indometacinul sau alte medicamente antiagregante în timpul terapiei.
d. Monitorizaţi cu atenţie starea clinică în vederea semnelor de hemoragie, în special hemoragie internă şi intracraniană.

2. Orientări pentru alegerea terapiei

a. Micile tromboze arteriale non-ocluzive sau asimptomatice asociate cateterului pot fi adesea tratate prin îndepărtarea acestuia şi susţinerea autoîngrijirii.
b. Trombii arteriali sau venoşi mari sau ocluzivi pot fi trataţi prin anticoagulare cu heparină nefracţionată sau LMWH. De obicei, curele relativ scurte de anticoagulante sunt suficiente, dar ocazional, poate fi necesară terapia pe termen lung.
c. În cazurile de tromboză masivă arterială sau venoasă cu compromis clinic semnificativ, terapia trombolitică locală sau sistemică ar trebui luată în considerare.

3. Contraindicaţii ale antigoagulării şi terapiei trombolitice

a. În general, **contraindicaţiile absolute** includ chirurgia sistemului nervos central sau ischemia în ultimele 10 zile, proceduri invazive în ultimile 3 zile, convulsii în ultimele 48 de ore şi sângerări active.
b. În general, **contraindicaţiile relative** includ numărul de trombocite <50.000/μl sau <100.000/μl la nou-născuţii cu stare critică, nivelul fibrinogenului <100 mg/dl, raport internaţional normalizat (INR) >2, coagulopatie severă şi hipertensiune arterială.

C. Heparina nefracţionată

1. Consideraţii generale

a. Nou-născuţii la termen au în general clearance mai rapid al heparinei şi nivelurile antitrombinei mai mici comparativ cu adulţii. Aceşti factori duc la o creştere relativă a dozei de heparină necesară pentru a atinge nivelul terapeutic la nou-născuţi. Există, de asemenea, o variabilitate semnificativă a dozei de heparină între pacienţi.
b. Dacă este posibil, heparina nefracţionată trebuie perfuzată printr-o linie intravenoasă (IV) care nu se mai utilizează pentru niciun alt medicament sau fluid.
c. Înainte de începerea tratamentului cu heparină, ar trebui obţinute analize complete ale sângelui (CBC), PT şi PTT care să fie monitorizate în serie pe parcursul tratamentului. Trombocitopenia indusă de heparină (HIT), asocierea secundară a anticorpilor antiplachetari cu heparina, reprezintă complicaţii rare dar extrem de importante ale tratamentului cu heparină la nou-născuţi.
d. Ajustarea ratei de perfuzie a heparinei nefracţionate se bazează pe răspunsul clinic, evaluarea în serie a trombului (de obicei prin ultrasunete); şi monitorizarea analizelor de laborator.

e. Utilizarea PTT pentru a monitoriza efectul heparinei este problematică la nou-născuți datorită variabilității semnificative a concentrațiilor factorului de coagulare și a prelungirii PTT. Nivelul activității heparinei este în general considerat a fi un marker mai sigur. **Activitatea terapeutică a heparinei** pentru tratamentul majorității evenimentelor tromboembolice este considerată a fi un agent anti-factor Xa de la 0,35 până la 0,7 U/mL sau la un nivel de heparină obținut prin titrarea protaminei de 0,2 până la 0,4 U/mL. Cele mai multe laboratoare raportează nivelurile de activitate ale heparinei ca nivel anti-factor Xa.

f. Activitatea heparinei depinde de prezența antitrombinei. Luați în considerare administrarea de plasmă proaspătă congelată (10 mL/kg) când anticoagularea eficientă cu heparină nefracționată este dificil de realizat. Administrarea concentratului de antitrombină poate fi de asemenea luată în considerare, deși dovezile pentru utilizarea sa la nou-născuți sunt limitate.

i. Nivelurile antitrombinei pot fi măsurate direct pentru a ajuta la terapie, deși administrarea de antitrombină exogenă poate crește sensibilitatea la heparină chiar și la pacienții cu niveluri de antitrombină aproape normale.

ii. Rețineți că măsurarea nivelurilor de activitate ale heparinei, spre deosebire de măsurarea PTT, este independentă de prezența antitrombinei. Prin urmare, concentrațiile heparinei pot fi terapeutice chiar dacă anticoagularea eficientă nu a fost realizată datorită deficitului de antitrombină.

2. **Orientări privind dozajul**

a. Heparina nefracționată standard este dată ca un bolus inițial de 75 U/kg IV, urmat de o perfuzie continuă care începe de la 28 U/kg/oră. La nou-născuții prematuri sub 37 de săptămâni de gestație, pot fi luate în considerare doze mai mici, între 25-50 U/kg ca bolus urmat de 15-20 U/kg/oră.

b. Nivelurile activității heparinei și/sau PTT ar trebui măsurate la 4 ore după bolusul inițial și la 4 ore după fiecare modificare a dozei de perfuzie, apoi la fiecare 24 de ore după atingerea unei doze terapeutice de perfuzie (Tabelul 44.1).

3. **Durata tratamentului.** Anticoagularea cu heparină nefracționată poate continua între 10 și 14 zile. Anticoagulantele orale nu se recomandă în general la nou-născuți. Dacă este necesară o anticoagulare pe termen lung, consultați hematologia și luați în considerare trecerea la LMWH.

4. **Inversarea anticoagulării**

a. După terminarea perfuziei cu heparină nefracționată efectele anticoagulante ale tratamentului se vor instala rapid, iar terapia este de obicei suficientă.

b. Dacă este necesară o inversare rapidă, sulfatul de protamină poate fi administrat IV. Protamina pot fi administrată într-o concentrație de 10 mg/ml și într-un ritm care să nu depășească 5 mg/minut. Hipersensibilitatea poate apărea la pacienții care au primit anterior o terapie cu protamină sau insulină care conține protamină.

c. Dozarea. Este prezentată în tabelul 44.2 pe baza cantității totale de heparină primite în ultimele 2 ore.

D. Heparina cu greutate moleculară mică

1. **Considerații generale**

a. În ultimii ani, LMWH, în special enoxaparina (Lovenox), s-a dovedit a fi anticoagulantul de electie pentru nou-născuți pe baza experienței în creștere precum și a dovezilor de siguranță și eficacitate la această populație de pacienți.

Tabelul 44.1. Monitorizarea și reglarea dozelor de heparină nefracționată

PTT (secunde)*	Activitatea heparinei (U/mL)	Bolus (U/kg)	Durata	Rata	Reverificare
<50	0–0,2	50	—	+10%	4 ore
50–59	0,21–0,34	0	—	+10%	4 ore
60–85	0,35–0,7	0	—	—	24 ore
86–95	0,71–0,8	0	—	−10%	4 ore
96–120	0,81–1,0	0	30 minute	−10%	4 ore
>120	>1	0	60 minute	−15%	4 ore

* Valorile parțiale ale tromboplastinei (PTT) pot varia de la un laborator la altul în funcție de reactivul folosit. În general, valori PTT de 1,5 până la 2,5× normale de bază pentru un laborator dat corespund nivelelor de activitate heparină de 0,35 până la 0,7 U/ml.
Sursa: Adaptare după Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 suppl):e737S–e801S.

b. Există câteva **avantaje ale LMWH** față de heparina nefracționată standard o farmacocinetică mai previzibilă, necesită o monitorizare mai rară a analizelor de laborator, necesitate scazută a accesului venos dedicat, administrare subcutanată de două ori pe zi (BID), risc redus de HIT și risc redus de sângerare la dozele recomandate.

Tabelul 44.2. Doza de protamină pentru terapia inversă cu heparină (bazată pe cantitatea totală de heparină nefracționată primită în urmă cu 2 ore)

Timpul de la ultima doză de heparină în (minute)	Doza de protamină (mg/100 U heparină primită)
<30	1,0
30–60	0,5–0,75
60–120	0,375–0,5
>120	0,25–0,375

Doza maximă este de 50 mg. Viteza maximă de perfuzare este de 5 mg/minut de soluție de 10 mg/mL.
Sursă: Adaptare după Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 suppl): e737S–e801S.

c. Doza terapeutică de LMWH este titrată la nivelurile anti-factor Xa. **Nivelurile anti-factor Xa** vizate pentru tratamentul majorității evenimentelor tromboembolice sunt de la 0,50-1,0 U/ml, măsurate la 4-6 ore după administrarea injecției subcutanate. La pacienții cu risc deosebit de ridicat pentru sângerare, concentrațiile țintă sunt de la 0,4 -0,6 U/ml. Atunci când se utilizează pentru profilaxie, valorile țintă sunt de 0,1-0,4 U/ml. După ce au fost atinse valorile terapeutice în 24-48 de ore, acestea trebuie urmărite cel puțin săptămânal împreună cu CBC deoarece poate să apară trombocitopenia.

d. Nou-născuții cu vârsta mai mică de 2 luni au nevoie de o doză mai mare față de copiii de peste 2 luni. În plus, unele studii sugerează doze inițiale mai mari pentru nou-născuții prematuri. Cerințele de dozare pentru menținerea nivelurilor valorilor la copiii prematuri pot fi destul de variabile.

e. Există mai multe tipuri diferite de LMWH iar dozele nu sunt interschimbabile. **Enoxaparina (Lovenox)** are cea mai răspândită utilizare pediatrică.

f. Cazuri de sângerare severă, inclusiv formarea hematoamelor la locul de puncție, sângerări gastrointestinale și hemoragie intracraniană au fost rar raportate în asociere cu utilizarea LMWH la nou-născuți și ar trebui monitorizate îndeaproape.

2. **Indicații de dozare** (Tabelele 44.3 și 44.4)
3. **Inversarea anticoagulării**

a. În mod obișnuit, întreruperea injecțiilor subcutanate este suficientă pentru a inversa anticoagulantul atunci când este necesar din punct de vedere clinic.

b. Dacă este necesară o inversare rapidă, sulfatul de protamină poate fi administrat în interval de 3 zile la 4 ore de la ultima injecție, deși protamina nu poate inversa complet efectele anticoagulante. Administrați 1 mg sulfat de protamină pentru 1 mg LMWH administrat în ultima injecție.

E. Trombolиza

1. Considerații generale

a. Agenții trombolitici acționează prin transformarea plasminogenului endogen în plasmină. Nivelurile plasminogenului la nou-născuți sunt reduse în comparație cu valorile adulților și, astfel, poate fi diminuată eficacitatea agenților trombolitici. Combinația de tratament între plasminogen și administrarea de plasmă proaspăt congelată poate crește efectul trombolitic al acestor agenți.

Tabelul 44.3. Doza inițială de enoxaparin, dependentă de vârstă (în mg/kg/doză SQ)

Vârsta	Doza inițială de tratament	Doza inițială de profilaxie
<2 luni	1,5 la 12 ore	0,75 la 12 ore
>2 luni	1,0 la 12 ore	0,5 la 12 ore

Doza inițială de 2 mg/kg la fiecare 12 ore poate fi luată în considerare la nou-născuții prematuri. SQ, subcutanat.

Sursă: Adaptare după Truven Health Analytics. Micromedex NeoFax Essentials. https://itunes.apple.com/us/app/thomson-reuters-neofax-essentials/id460060130?mt=8; and Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 suppl): e737S-e801S.

Tabelul 44.4. Monitorizarea și ajustarea dozei de enoxaparin bazată pe nivelul anti-factor Xa măsurat la 4 ore după doza de enoxaparin

Nivelul U/mL anti-factor Xa	Durata dozei	Modificarea dozei	Repetați nivelul Anti-Xa
<0,35	—	+25%	4 ore după doza următoare
0,35–0,49	—	+10%	4 ore după doza următoare
0,5–1,0	—	—	24 de ore
1,1–1,5	—	−20%	Înainte de doza următoare
1,6–2,0	3 ore	−30%	Înainte de doza următoare și apoi 4 ore după doza următoare
>2,0	Până la nivelul de 0,5 U/ml	−40%	Înainte de doza următoare; dacă nivelul nu este 0,5 U/ml, se repetă la 12 ore

Sursa: Adaptare după Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 suppl): e737S–e801S.

b. Indicațiile includ tromboza arterială sau venoasă masivă cu dovezi de disfuncție a organelor, viabilitate compromisă a membrelor sau reducerea mortalității datorată trombozei. Agenții trombolitici pot fi, de asemenea, utilizați pentru a restabili permeabilitatea cateterelor vasculare centrale ocluzate. Infuzii locale ale unor doze mici de medicamente trombolitice pot fi de asemenea utilizate pentru tratarea trombozelor ocluzive mici până la moderate din apropierea unui cateter central.

c. Există date minime privind toate aspectele de terapie trombolitică, la populațiile de nou-născuți inclusiv indicații adecvate, siguranță, eficacitate, alegerea agentului, durata terapiei, utilizarea heparinei și parametrii de monitorizare. Recomandările de utilizare se bazează, în general, pe serii mici de cazuri rapoarte, și pe un consens al experților care sugerează că terapia trombolitică la nou-născuți poate fi eficientă, dar cu complicații semnificative.

d. Luați în considerare evaluarea tuturor pacienților pentru hemoragia intraventriculară înaintea inițierii terapiei trombolitice.

2. Orientări privind tratamentul

a. Pregătirea terapiei trombolitice

i. Plasați la capul patului semnul care indică terapia trombolitică.
ii. Trombina topică este disponibilă în unitatea frigorifică.
iii. Notificați banca de sânge pentru a vă asigura disponibilitatea crioprecipitatului.
iv. Notificați farmacia pentru a asigura disponibilitatea acidului amino-caproic (Amicar).
v. Obțineți un bun acces venos. Luați în considerare necesitatea unui mod de acces care permite tragerea frecventă a sângelui pentru a minimiza nevoia de flebotomie.
vi. Luați în considerare consultațiile hematologice.

b. Tromboliza poate fi realizată prin administrare locală sau directă de agenți trombolitici în doze mici prin intermediul unui cateter central sau prin administrarea **sistemică** de agenți trombolitici în doze mai mari. Terapia locală este, în general, limitată la tromboze mici sau moderate. Există date minime care susțin această metodă.

c. TPA recombinant este agentul trombolitic ales pentru nounăscuți. Streptokinaza și urokinaza au fost de asemenea utilizate la nounăscuți, dar tPA este preferat (deși este semnificativ mai scump) datorită unei mai bune lize a cheagului, riscurilor mai mici de reacții alergice și cel mai scurt timp de înjumătățire plasmatică.

d. Obțineți un nivel adecvat de CBC, PT, PTT și fibrinogen înainte de inițierea terapiei.

e. Monitorizați PT, PTT și fibrinogenul inițial la fiecare 4 ore și apoi cel puțin o dată la 12-24 de ore. Monitorizați fiecare hematocrit și numărul de trombocite la 12-24 de ore. Monitorizați tromboza prin imagistică la fiecare 6-24 de ore.

f. Se așteaptă ca fibrinogenul să scadă cu 20-50%. Dacă nu există o scădere a fibrinogenului este nevoie, să se obțină diferiți D-dimeri sau produse divizate din fibrinogen ca dovadă a faptului că a fost atinsă o stare trombolitică.

g. Mențineți nivelul de fibrinogen peste 100 mg/dl și numărul de trombocite peste 50.000 până la 100.000 pentru a minimiza riscurile de sângerare clinică. Administrarea de crioprecipitat 10 ml/kg (sau 1 U/5 kg) sau trombocite 10 ml/kg poate fi necesară. Dacă nivelul fibrinogenului scade sub 100, reduceți doza de agent trombolitic cu 25%.

h. Dacă nu se observă nicio îmbunătățire a stării clinice sau a dimensiunilor trombozei după inițierea terapiei și dacă nivelurile de fibrinogen rămân ridicate, **luați în considerare plasma proaspătă congelată 10 ml/kg**, care poate corecta deficiențele, plasminogenul și alți factori trombolitici.

i. Durata terapiei. De obicei terapia trombolitică este administrată o perioadă scurtă (între 6 și 12 ore), dar poate fi utilizată și pe durate mai lungi cu monitorizare adecvată pentru trombozele refractare. În general, terapia ar trebui să echilibreze balanța între rezoluția trombului și îmbunătățirea semnelor clinice de sângerare.

j. Terapia cu heparină nefracționată concomitentă, de obicei fără doza de bolus, trebuie inițiată în timpul sau imediat după finalizarea terapiei trombolitice.

3. **Dozare** (Tabelele 44.5 și 44.6)

Tabelul 44.5. Terapia sistemică trombolitică

Agent	Sarcină	Infuzie	Notă
tPA	Nici-unul	0,1-0,6 mg/kg/oră pentru 6 ore	Durata optimă este de 6 ore; se poate continua pentru 12 ore sau se repetă după 24 de ore, deși liza cheagului va continua câteva ore după oprirea perfuziei. Doza mai mică pare a fi la fel de eficientă ca și doza mai mare.

Luați în considerare terapia cu heparină nefracționată concomitent la doze de 5-20 U/kg/oră fără bolus. Durata optimă a terapiei este incertă și poate fi individualizată pe baza raspunsului studiilor clinice. tPA, activator de plasminogen tisular.

Tabelul 44.6. Terapia trombolitică direcționată local

Agent	Infuzie	Notă
tPA	0,01-0,05 mg/kg/oră	Durata tratamentului se bazează pe răspunsul studiilor clinice. Tromboliza sistemică a fost raportată la doze de 0,05 mg/kg/oră.

Monitorizați studiile de laborator similare tratamentului sistemic. tPA, activator de plasminogen tisular.

4. **Tratamentul sângerării în timpul terapiei trombolitice**

a. Pentru sângerarea localizată, aplicați presiune, administrați local trombină, și oferiți îngrijire suportivă. Terapia trombolitică nu trebuie neapărat oprită dacă sângerea este controlată.

b. Pentru sângerarea severă, opriți perfuzia și administrați crioprecipitat (1 U/5 kg).

c. În cazul sângerării care amenință viața, opriți perfuzia, dați crioprecipitatul și acidul amino-caproic infuzat (Amicar) (în doza obișnuită de 100 mg/kg IV la fiecare 6 ore) după consultarea hematologiei.

5. **Terapia postrombolitică.** Luați în considerare inițierea heparinei nefracționate fără doza inițială de încărcare sau LMWH. Întrerupeți heparina dacă nu apare nicio refacere a trombului după 24-48 de ore.

F. Tratamentul obstrucției cateterului central

1. **Linii directoare privind tratamentul**

a. Cateterele centrale pot fi obstruate din cauza trombilor sau a precipitatului chimic, care apare adesea secundar alimentației parenterale.

b. Caterele centrale care nu funcționează trebuie îndepărtate ori de câte ori este posibil, cu excepția cazului în care accesul permanent prin cateter este absolut necesar din punct de vedere clinic.

c. tPA poate fi utilizat pentru tromboză și acidul clorhidric (HCl) pentru a încerca blocarea chimică.

d. Procedura generală

i. Instalați agentul ales în cantitatea necesară (1-2 ml) pentru a umple cateterul cu o presiune ușoară. Agentul nu trebuie forțat dacă are rezistență prea mare. Dacă instilația este dificilă, poate fi folosit un robinet cu trei căi pentru a crea vid în cateter: Atașați cateterul la o seringă goală de 10 ml și o seringă de 1 ml conținând agent trombolitic la robinet. Creați vid prin tragerea ușoară a câtorva mililitri în seringa de 10 ml în timp ce pistonul seringii de 1 mL este oprit. În timp ce mențineți presiunea, opriți robinetul în dreptul seringii de 10 ml și permiteți vidului din cateter să tragă soluția din seringa de 1 ml.

ii. Utilizarea HCl pentru clearance-ul cateterului central la nounăscuți se bazează pe date clinice limitate și pe experiență, de aceea ar trebui folosită cu prudență. Volumele sugerate cuprind intervalul de la 0,1 ml la 1 ml de 0,1 soluție molară. Deoarece pot rezulta leziuni grave ale țesuturilor sau extravazarea

Tabelul 44.7. Instilația locală a agenților pentru blocarea cateterului

Agent	Dozare
tPA	0,5 mg/lumen diluat în NS la volumul necesar pentru a umple linia, la max 3 ml
HCl	0,1 M, 0,1-1 ml/lumen

tPA, activator de plasminogen tisular; NS, soluție salină normală; HCl, acid clorhidric.

HCl la administrarea periferică ar trebui luată în considerare părerea unui chirurg înainte de utilizarea HCl.

iii. Așteptați 1-2 ore pentru agenții tPA și 30-60 de minute pentru HCl și încercați să retrageți lichidul prin cateter.

iv. Dacă nu ați reușit, pașii anteriori se pot repeta o singură dată.

v. Dacă spălarea cateterului nu reușește după două încercări, cateterul trebuie eliminat.

e. Se poate lua în considerare perfuzarea continuă cu doze constante de agenți trombolitici pentru tromboza locală care ocluzionează vârful cateterului (vezi textul precedent).

2. **Indicații de dozare** (Tabelul 44.7)

Bibliografie

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e737S–e801S.

Park CK, Paes BA, Nagel K, et al; and the Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management, and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:97–106.

Rashish G, Paes BA, Nagel K, et al. Spontaneous neonatal arterial thromboembolism: infants at risk, diagnosis, treatment, and outcomes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:787–797.

Saxonhouse MA. Thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2015;42:651–673.

Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol* 2009;33:52–65.

45 Anemia

Asimenia I. Angelidou și Helen A. Christou

PUNCTE CHEIE

- O scădere postnatală a hemoglobinei este de așteptat să apară în mod fiziologic la toți nou-născuții datorită suprimării relative a producției de eritropoietină în mediul hiperoxic extrauterin ajungând la valori normale între 8 și 12 săptămâni de viață. Gradul de anemie, precum și perioada de corecție a acesteia, sunt mai dramatice la nou-născuții prematuri.
- Creșterea și dezvoltarea sugarilor sunt probabil afectate de nivelurile scăzute ale hemoglobinei, dar dovezile actuale sunt neconcludente în ceea ce privește hematocritul optim (Hct)/nivelurile țintă ale hemoglobinei.
- Administrarea enterală de fier 2-4 mg/kg/zi nou-născuților prematuri duce la creșterea nivelului de hemoglobină, îmbunătățește stocurile de fier și reduce riscul de anemie feriprivă, dar efectul său asupra neurodezvoltării rămâne neclar. Agenții de stimulare ai eritropoiezei nu sunt recomandați în mod obișnuit deoarece au un beneficiu limitat în reducerea numărului și volumului de transfuzii la sugarii prematuri după ce se utilizează criterii stricte de transfuzie. Cu toate acestea, utilizarea lor poate fi asociată cu rezultate îmbunătățite ale neurodezvoltării acestea fiind abordate în studiile clinice în curs de desfășurare la sugarii prematuri.
- O asociere între transfuziile de celule roșii din sânge (RBC) și enterocolita necrozantă (NEC) a fost raportată și se află în observație dar studiile clinice randomizate controlate nu susțin o relație cauzală.

I. FIZIOLOGIA HEMATOLOGICĂ A NOU-NĂSCUTULUI. Schimbări semnificative apar în masa de celule roșii (RBC) a unui sugar în timpul perioadei de nou-născut și în lunile următoare. Evaluarea anemiei trebuie să țină cont de acest proces de dezvoltare, precum și de nevoile fiziologice ale copilului.

A. Dezvoltarea normală: anemia fiziologică a copilăriei

1. *În utero*, saturația fetală a oxigenului aortic este de 45%, nivelurile de eritropoietină sunt mari, iar producția de RBC este rapidă. Ficatul fetal este locul principal în care se produce eritropoietina.
2. După naștere, saturația oxigenului fetal este de 95%, iar eritropoietina este nedetectabilă. Producția de RBC până în ziua 7 este <1/10 din nivelul produs *in utero*. Numărul de reticulocite este scăzut, iar nivelul hemoglobinei scade și el (Tabelul 45.1).
3. În ciuda scăderii nivelurilor de hemoglobină, raportul hemoglobinei A/

Tabelul 45.1. Modificările hemoglobinei la sugari în primul an de viață

Săptă-mâna	Nivelul hemoglobinei		
	Copiii la termen	Copiii prematuri (1.200-2.500 g)	Prematurii mici (<1,200 g)
0	17,0	16,4	16,0
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0

Sursa: Din Glader B, Naiman JL . Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991

hemoglobină F crește, iar nivelurile de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG) (care interacționează cu hemoglobina A pentru a scădea afinitatea sa pentru oxigen, astfel crescând eliberarea de oxigen în țesuturi) sunt ridicate. Ca rezultat, nivelurile de oxigen livrate către țesuturi vor fi crescute. Această „anemie" fiziologică nu este o anemie funcțională prin faptul că furnizarea de oxigen către țesuturi este optimă. Fierul din RBC-urile degradate este stocat.

4. Între 8 și 12 săptămâni de viață nivelurile de hemoglobină ajung la vârf (Tabelul 45.2), oxigenarea tisulară este afectată, producția de eritropoietină renală este stimulată, iar producția de RBC crește.

Tabelul 45.2. Hemoglobina Nadir la bebeluși în primul an de viață

Maturitatea copilului la naștere	Nivelul hemoglobinei Nadir	Timp Nadir (săptămâni)
Copiii la termen	9,5–11,0	6–12
Copiii prematuri (1.200–2.500 g)	8,0–10,0	5–10
Prematurii mici (<1.200 g)	6,5–9,0	4–8

Sursa: Din Glader B Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991.

5. Sugarii care au primit transfuzii în perioada neonatală au valori minime de hemoglobină mai mici ca în mod normal datorită producției ridicate de hemoglobină A.
6. În această perioadă de eritropoieză activă, depozitele de fier sunt rapid consumate. Stocurile de fier sunt suficiente timp de 15-20 de săptămâni pentru sugarii la termen. Ulterior nivelul hemoglobinei scade dacă nu se administrează fier.

B. **Anemia de prematuritate** reprezintă o exacerbare a anemiei fiziologice (vezi Tabelele 45.1 și 45.2).

1. Depozitele de RBC și de fier sunt scăzute datorită greutății mici de la naștere; cu toate acestea, concentrațiile de hemoglobină ale prematurilor sunt similare cu cele ale nou-născuților la termen.
2. Prematurii ating mai rapid nivelul minim de hemoglobină comparativ cu nou-născuții la termen datorită următoarelor considerente:
   a. Supraviețuirea RBC este scăzută în cazul prematurilor comparativ cu cea a copiilor la termen.
   b. Există o rată de creștere relativ mai rapidă a copiilor prematuri comparativ cu cei născuți la termen. De exemplu, un nou-născut prematur care câștigă în greutate 150 de grame pe săptămână necesită o creștere de aproximativ 12 mL în volumul total de sânge/săptămână.
   c. Mulți nou-născuți prematuri au cantitatea de celule roșii și depozitele de fier reduse datorita flefotomiei iatrogene pentru testele de laborator. Acest process a fost oarecum ameliorat prin utilizarea microtehnologiei.
   d. Deficitul de vitamina E este frecvent întâlnit la sugarii mici datorită hipooxigenării.
3. Nivelul hemoglobinei la copiii prematuri este mai mic comparativ cu nou-născuții la termen deoarece eritropoietina este produsă de un sugar la termen cu o hemoglobină de 10-11 g/dl, iar la un prematur la valori ale hemoglobinei de 7-9 g/dl.
4. Administrarea de fier înainte de vârsta de 10-14 săptămâni nu crește nivelul hemoglobinei și nu diminuează rata de reducere a anemiei. Cu toate acestea, fierul este stocat pentru utilizare ulterioară.
5. Odată cu atingerea valorii superioare, producția de RBC este stimulată, iar depozitele de fier sunt epuizate rapid, deoarece prematurul stochează mai puțin fier față de un copil la termen.

II. ETIOLOGIA ANEMIEI NEONATALE

A. **Pierderea de sânge** se manifestă prin valori normale sau scăzute ale Hct, numărul reticulocitelor normal sau crescut și un nivel normal al bilirubinei (cu excepția cazului în care hemoragia este oprită). Dacă pierderea de sânge este recentă (ex. la naștere), Hct și numărul de reticulocite pot fi normale, iar copilul poate fi în stare de șoc. Hct va scădea ulterior datorită hemodiluției. În cazul în care hemoragia este cronică, Hct și reticulocitele voi fi scăzute, iar copilul normovolemic.

1. **Cauzele obstetricale ale pierderii de sânge** includ următoarele malformații de placentă și cordon:
   a. Abruptio placentae (dezlipirea placentară)

b. Placenta praevia
c. Incizia placentei la cezariană
d. Ruperea vaselor anormale (ex. vasa previa, inserție velamentoasă de cordon sau ruptura vaselor comunicante într-o placentă multilobulară)
e. Hematomul cordonului provocat de varice sau anevrism
f. Ruptura cordonului (mai frecventă în cazul cordoanelor scurte și al cordoanelor dismature)

2. **Pierderea ocultă de sânge**
a. Sângerarea feto-maternă poate fi cronică sau acută. Se întâlnește în 8% din toate sarcinile, iar în 1% din sarcini, volumul sanguin pierdut poate atinge 40 ml. Diagnosticul acestei patologii este dat de petele Kleihauer-Betke din frotiul matern pentru celule fetale. Transfuzia cronică feto-maternă este sugerată de un număr de reticulocite >10%. Multe condiții pot predispune la acest tip de sângerare:
i. Malformații placentare – corioangiom sau coriocarcinom
ii. Condiții obstetricale – amniocenteza traumatică, versiune cefalică externă, versiune cefalică internă, naștere pelviană
iii. Sângerare feto-maternă spontană
b. Sângerare fetoplacentară
i. Corioangiom sau coriocarcinom cu hematom placentar
ii. Operația cezariană, cu copilul ținut deasupra placentei
iii. Circulara strânsă de cordon sau prolabarea de cordon ombilical.
c. Transfuzia geamăn-geamăn
d. Secvența anemie-policitemie în sarcina gemelară (TAPS), o formă neobișnuită de transfuzie cronică între gemeni monocorionici caracterizată prin diferențe mari de hemoglobină între fețI în lipsa discordanței lichidului amniotic.

3. Sângerarea în perioada neonatală se poate datora următoarelor cauze:
a. Sângerarea intracerebrală asociată cu următoarele:
i. Prematuritate
ii. Al doilea geamăn
iii. Naștere pelviană
iv. Naștere rapidă
v. Hipoxie
b. Cefalhematom masiv, hemoragia subgaleală sau hemoragia caput succedaneum
c. Sângerare retroperitoneală
d. Ruptură hepatică sau splenică
e. Hemoragia suprarenală sau renală
f. Sângerarea gastrointestinală (sângele matern înghițit la naștere sau în timpul suptului trebuie exclus prin testul Apt) (vezi capitolul 43)
i. Ulcer peptic
ii. NEC
iii. Cateterul nasogastric
g. Sângerarea din ombilic

4. **Cauzele iatrogene.** Pierderea excesivă de sânge poate rezulta din prelevarea de probe de sânge cu înlocuire necorespunzatoare.

B. Hemoliza se manifestă prin scăderea Hct, creșterea numărului de reticulocite, si un nivel crescut al bilirubinei.

1. Hemolize imune (vezi capitolul 26)
a. Incompatibilitate în sistem Rh
b. Incompatibilitate în sistem ABO
c. Incompatibilitate minoră de grup sanguin (ex. c, E, Kell, Duffy)
d. Boală maternă (ex. lupus), boală hemolitică autoimună, artrită reumatoidă (test Coombs direct pozitiv la mamă și la nou-născut, numărul de anticorpi la antigenul Rh, AB etc.), sau medicamente.

2. **Tulburări hepatice RBC**
a. RBC cu defecte de membrană, cum ar fi sferocitoza, elliptocitoza, sau mastocitoza
b. Defectele metabolice deficiența de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) (hemoliză neonatală semnificativă datorată deficienței G6PD se observă, de obicei, numai la bărbații cu deficiență mediocră sau asiatică G6PD; negrii din Statele Unite au o incidență de 10% a deficienței G6PD dar rareori au probleme neonatale semnificative cu excepția unei infecții sau a unui medicament), deficiență de piruvat-kinază, deficit de 5-nucleotidază și deficit de glucoză-fosfat izomerază
c. Hemoglobinopatii
i. sindroamele de talasemie α și γ
ii. anomaliile structurale ale lanțului α și γ

3. **Hemoliza dobândită**
a. Infecție – bacteriană sau virală
b. Coagulare intravasculară diseminată
c. Deficit de vitamina E și alte anemii nutriționale
d. Anemie hemolitică microangiopatică, hemangiom, stenoza arterei renale si coarctația severă a aortei

C. Producția redusă de RBC se manifestă prin scăderea Hct, scăderea numărului de reticulocite și nivel normal al bilirubinei.

1. **Sindromul Diamond-Blackfan**
2. **Leucemie congenitală** sau altă tumoră
3. **Infecții**, în special rubeolă și parvovirus (vezi Capitolele 48 și 49)
4. **Osteopetroza**, care duce la eritropoieză inadecvată
5. **Supresia indusă de droguri a producției de RBC**
6. **Anemia fiziologică sau anemia de prematuritate** (vezi secțiunile I.A. și I.B)

III. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A ANEMIEI NEONATALE (Tabelul 45.3)

A. Istoria familială trebuie să includă întrebări despre anemie, icter, calculi biliari, și splenectomie.
B. Istoria obstetricală trebuie evaluată.
C. Examenul fizic poate dezvaluii o anomalie asociată și poate furniza sau indica originea anemiei.

1. **Pierderea acută de sânge** duce la șoc, cu cianoză, perfuzie slabă și acidoză.
2. **Pierderea cronică de sânge** produce paloare, dar copilul poate prezenta doar simptome ușoare de suferință respiratorie sau iritabilitate.
3. **Hemoliza cronică** este asociată cu paloare, icter și hepatosplenomegalie.

Tabelul 45.3. Clasificarea anemiei la nou-născut

Reticulocite	Bilirubina	Testul Coombs	Morfologia BRC	Diagnostice posibile
Normal sau ↓	Normal	Negativ	Normal	Anemie fiziologică a copilariei sau prematurității; anemie congenitală hipoplazică; sau de alte cauze (de producție redusă)
Normal sau ↑	Normal	Negativ	Normal	Hemoragie acută (fetomaternă, placentară, de cordon ombilical sau hemoragie internă)
↑	↑	Positiv	Hipocromă microcitară	Hemoragie fetomaternă cronică
			Sferocite	Hemoliza imună (incompatibilitatea grupului de sânge sau maternă autoanticorpi)
Normal sau ↑	↑	Negativ	Sferocite	Sferocitară ereditară
			Eliptocite	Eliptocitoza ereditară
			Hipocromă microcitară	Sindromul talasemiei α și γ
			RBC spiculate	Deficiența de piruvat kinază
			Schistocite și RBC fragmentate	Coagularea intravasculară diseminată: alte procese microangiopatice
			Celulele Bite-Heinz organismele cu pată supravitală	Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
			Normal	Infecții; asociate hemoragiei (cefalhematomul)

RBC, celule roșii din sânge; ↓, a scăzut; ↑, a crescut:
Sursa: Adaptare după dr. Glader Bertil, director la departamentul hemato-oncologie, Children's Hospital at Stanford, California, 1991.

D. **Numărul total de celule sanguine.** Capul sanguin capilar este de 3,7% până la 2,7% mai mare decât Hct venos. Încălzirea piciorului a redus diferența de la 3,9% la 1,9%.

E. **Numărul de reticulocite** (crește cu pierdere cronică de sânge și în hemoliză, scade în infecție și în defecte de producție)

F. **Frotiul de sânge** (vezi tabelul 45.3)

G. **Testul Coombs** și nivelul bilirubinei

H. **Testul Apt** (vezi Capitolul 43) asupra sângelui gastrointestinal de origine nesigură

I. **Pregătirea Kleihauer-Betke** a sângelui mamei. La o pierdere a fătului de 50 ml de sânge în circulația maternă va apărea ca 1% din celulele fetale în circulația maternă.

J. **Ultrasonografie craniană și abdominală**

K. **Testarea părinților** – studiile de screening ale numărului total de celule sanguine, frotiului și indiciilor RBC pot fi utile. Testarea fragilității osmotice și nivelurile de enzime RBC (ex. G6PD, piruvat kinaza) pot fi utile în anumite cazuri.

L. **Studii pentru infecție** (toxoplasmoză, rubeola, citomegalovirus și herpes simplex [TORCH]; altele a se vedea Capitolele 48 și 49)

M. **Măduva osoasă** (rareori folosită cu excepția cazurilor de insuficiență a măduvei osoase de hipoplazie sau tumoră)

IV. TERAPIA

A. **Transfuzia** (vezi Capitolul 42). Practicile de transfuzie neonatală s-au schimbat dramatic în ultimii 30 de ani. Datorită nou-născuților prematuri aflați în nevoia de transfuzie (PINT), studiul publicat în 2006 de Kirpalani și colab, care pune în practică utilizarea unor praguri mai mari ale hemoglobinei pentru transfuzarea nou-născuților cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW) a dus la creșterea numărului de nou-născuți transfuzați oferind însă un beneficiu redus, în timp ce o strategie restrictivă de transfuzie nu a fost asociată cu rezultate negative. Un studiu ulterior în 2009, PINT studiu de rezultate (PINTOS), care a evaluat rezutatele neurodezvoltării de la 18 luni la 21 de luni vârstă gestațională corectată a arătat că toate evenimentele negative (deces sau handicap grav al neurodezvoltării mintale, paralizie cerebrală, întârziere cognitivă, dificultăți severe de auz sau deficit vizual) au fost mai frecvent incriminate în cadrul strategiei restrictive, dar diferența nu a atins o semnificație statistică. Noi trebuie să luăm în considerare și posibilele efecte adverse ale transfuziei asupra neurodezvoltării care pot apărea fie din circulația mediatorilor proinflamatori, fie din celulele roșii stocate sau deprimarea eritropoietinei rezultate. Încă rămâne neclar ce nivel fiziologic al hemoglobinei reprezintă pragul limită suficient de redus pentru a amenința creșterea și dezvoltarea creierului infantil în anemia cronică a prematurității. Tabelul 45.4 rezumă pragurile de transfuzie descrise de Cochrane într-o revizuire din 2011.

1. **Indicații pentru transfuzie.** Decizia de transfuzare trebuie să ia în considerare atât starea copilului cât și necesitățile sale fiziologice.
   a. Nou-născuții cu afecțiuni respiratorii semnificative sau boli cardiace congenitale (ex. șunt de la stânga la dreapta) pot avea nevoie ca Htc-ul să fie

Tabelul 45.4. Nivelurile hemoglobinei sugerate și pragurile hematocritului pentru transfuzia sugarilor cu anemie de prematuritate

Vârsta postnatală	Suportul respirator	Fără suport respirator
Săptămâna 1	11,5 (35)	10,0 (30)
Săptămâna 2	10,0 (30)	8,5 (25)
Săptămâna 3 și mai în vârstă	8,5 (25)	7,5 (23)

Datele prezentate ca hemoglobină (g/dL) (hematocrit %). Suportul respirator este definit ca FiO_2 >25% sau necesitatea creșterii mecanice a presiunii căilor respiratorii
Sursă: Adaptare după Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD000512.

menținut mai sus de 40%. Transfuzia cu RBC pentru adulți oferă avantajul că această hemoglobină are afinitate scăzută pentru oxigen, și astfel sporește furnizarea de oxigen la țesuturi. Sângele trebuie să fie proaspăt (cu vârsta cuprinsă între 3 și 7 zile) pentru a se asigura o dozare adecvată de 2,3-DPG.

b. Copiii sănătoși, asimptomatici își vor autoregla o anemie ușoară, cu condiția ca aportul de fier să fie adecvat.

c. Nou-născuții cu incompatibilitate ABO care nu fac transfuzie de schimb pot avea hemoliză prelungită și pot necesita o transfuzie la câteva săptămâni după naștere. Acest lucru poate fi ameliorat prin administrarea de imunoglobulină intravenoasă (IVIG). Dacă nu au hemoliză suficientă pentru a necesita tratament cu fototerapie, nu vor deveni suficient de anemici pentru a avea nevoie de o transfuzie (vezi Capitolul 26).

d. Copiii prematuri pot fi destul de confortabili cu niveluri de hemoglobină cuprinse între 6,5 și 7,0 mg/dL. Nivelul în sine nu reprezintă o indicație pentru transfuzie. Crescând, nou-născutul prematur poate manifesta o nevoie de transfuzie prin câștig insuficient în greutate, apnee, tahipnee sau alimentație necorespunzătoare. Sugarul bolnav (cu sepsis, pneumonie sau displazie bronhopulmonară) poate necesita o capacitate sporită de transport a oxigenului și, prin urmare, transfuzia este necesară. Metodele de transfuzie sunt prezentate în Tabelul 45.5. În ciuda eforturilor de a adopta criterii unice de transfuzie, au fost raportate variații semnificative în practicile de transfuzie în rândul unităților de terapie intensivă neonatală (NICU).

e. O asociere între transfuziile de RBC și debutul tardiv al NEC asociată transfuziei, denumită prejudiciu intestinal acut legat de transfuzie (TRAGI), a fost raportată în studiile observaționale și în cele propuse ca mecanism de referință a variabilității oxigenării țesuturilor splanhnice în combinație cu oxigenarea medie a țesuturilor la sugarii prematuri. Cu toate acestea, datele din studiile de control randomizat (RCT) nu sunt acceptate ca relație cauzală între transfuziile de RBC și NEC, acestea sugerând că anemia severă și Hct-ul pre-transfuzie pot juca un rol în NEC asociat transfuziei.

Tabelul 45.5. Instrucțiuni de transfuzie pentru sugarii prematuri

1. Copiii asimptomatici cu Hct ≤18% (hemoglobină ≤6 g/dl) și reticulocite <100.000 celule/μl (<2%)
2. Sugari cu Hct ≤20% (hemoglobină ≤7 g/dl) pe oxigen suplimentar care nu necesită ventilație mecanică, dar au una sau mai multe dintre următoarele caracteristici:
a. ≥24 de ore de tahicardie (ritm cardiac >180 bpm) sau tahipnee (respirație rata >80 respirații pe minut)
b. O cerință de dublare a oxigenului din cele 48 de ore anterioare
c. Acidoza metabolică acută (pH <7,20) sau lactat ≥2,5 mEq/l
d. Creșterea în greutate de <10 g/kg/zi timp de 4 zile în timp ce se administrează ≥120 kcal/kg/zi
e. Dacă copilul va suferi o intervenție chirurgicală majoră în decurs de 72 de ore
3. Sugari cu Hct ≤30% (hemoglobină ≤10 g/dl) care necesită mecanisme minime ventilație, definită ca MAP ≤8 cm H_2O prin CPAP sau ventilație convențională, sau MAP >14 privind ventilația de înaltă frecvență și/sau FiO_2 ≤0,40
4. Sugari cu Hct ≤30% (hemoglobină ≤10 g/dl) care necesită tratament moderat sau ventilație mecanică semnificativă, definită ca MAP >8 cm H_2O pe ventilație convențională sau MAP >14 pe ventilație de înaltă frecvență și/sau FiO_2 >0,40
5. Trebuie luată în considerare o transfuzie în cazul unei pierderi acute de sânge ≥10% asociate cu simptome de scădere a debitului de oxigen, sau dacă este semnificativă se produce hemoragie ≥20% din volumul total de sânge.

Hct, hematocrit; bpm, bătai pe minut; MAP, presiunea medie a căilor respiratorii; CPAP, presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii.
Sursă: Date preluate din Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2009;33(1):29–34.

2. Produsele sanguine și metodele de transfuzie (vezi Capitolul 42)

a. RBC-uri ambalate. Volumul de transfuzie poate fi calculat după cum urmează:

$$\frac{\text{Greutatea în kilograme} \times 3 \text{ volumul de sânge pe kilogram} \times (\text{Hct dorit} - \text{Hct observat})}{\text{Hct sângelui care urmează să fie administrat}} = \text{volumul de transfuzie}$$

Volumul mediu de sânge al nou-născutului este de 80 mL/kg; Hct-ul BRC este de 60% până la 80% și trebuie verificat înainte de transfuzie. Noi transfuzăm în general 15-20 mL/kg; volumele mai mari ar putea fi împărțite în mai multe prize.

b. Sângele integral este indicat atunci când există o pierdere acută de sânge.

c. Este posibil să fie necesară **transfuzia izovolemică** de RBC cu conținut ridicat de Hct pentru sugarii cu anemie severă, când transfuzia obișnuită a unui volumului de RBC necesar pentru a corecta anemia ar avea ca rezultat supraîncărcarea circulației (vezi Capitolul 26).

d. RBC-urile **iradiate** sunt recomandate nou-născuților prematuri care cântăresc <1.200 g. Copiii prematuri pot fi incapabili să respingă limfocitele străine din sângele transfuzat. **Folosim sânge iradiat pentru toți nou-născuții transfuzați. Depleția leucocitelor** prin filtre de generația a treia a redus în mod substanțial riscul de expunere la limfocitele străine și citomegalovirus (CMV). Cu toate acestea, sângele de la donatorii CMV negativi este preferat pentru transfuzii neonatale.

e. Transfuzia de la donator direcționat este solicitată de multe familii. Iradierea celulelor donate direcționat este deosebit de importantă, având în vedere compatibilitatea umană a antigenului leucocitar (HLA) dintre rudele de gradul întâi și potențialul sporit de înmulțire al limfocitelor străine.

f. Din cauza îngrijorării pentru riscul de expunere multiplă asociat cu repetarea transfuziilor la sugari ELBW, **recomandăm transfuzarea stocată cu RBC dintr-o singură unitate rezervată pentru un copil.**

B. Profilaxia

1. **Nou-născuții la termen. Potrivit recomandarilor Academiei Americane de Pediatrie (AAP), sugarii alăptați** ar trebui să primească suplimente de fier începând cu vârsta de 4 luni. Nou-născuții nealăptați ar trebui trimiși acasă de la spital cu o formulă fortificată cu fier (2 mg/kg/zi).

2. **Nou-născuții prematuri** (prevenirea sau ameliorarea anemiei de prematuritate). Următoarea este o descriere a managementului nutrițional obișnuit al prematurului din punctul de vedere al furnizării de substraturi BRC și al prevenției distrugerii suplimentare a acestui substrat.

a. La sugarii prematuri suplimentarea cu **fier** introdusă la debutul reticulocitozei între 4 și 6 săptămâni de viață conduce la creșterea nivelurilor hemoglobinei, îmbunătățește depozitele de fier și reduce riscul de anemie prin deficit de fier după primele 6 luni de viață. Administrarea fierului înaintea vârstei de 3 săptămâni versus întârzierea sa de la 4 săptămâni la 60 de zile nu a adus modificari în cea ce privește rezultatul cognitiv, ci a fost observată o creștere a ratei examenului neurologic anormal la vârsta de 5 săptămâni în grupul studiat. Nu este clar dacă suplimentele de fier administrate prematurilor și copiilor cu greutate mică la naștere au beneficii pe termen lung în cea ce priveste neurodezvoltarea acestora și creșterea economică. Recomandăm în mod curent fierul copiilor prematuri în doză de 2-4 mg de fier elementar/kg/ zi o dată ce se ajunge la hrănire enterală completă (vezi Capitolul 21). Nu există nici un beneficiul hematologic demonstrat în privința depășiri dozei „standard" de fier; de fapt, excesul fierul exogen poate aduce un aport leziunilor oxidative la copiii prematuri.

b. Laptele matern sau formule asemănătoare laptelui matern, în sensul că acestea au un conținut scăzut de acid linoleic pentru a menține un conținut scăzut de acizi grași polinesaturați în RBC.

c. Vitamina E (5-25 UI forma solubilă în apă) se administrează zilnic până la vârsta postconceptuală de 38-40 de săptămâni a copilului (de obicei, administrarea este oprită la descărcarea de gestiune din spital).

d. Acești sugari trebuie urmăriți cu grijă deoarece pot necesita administrarea de suplimente de fier.

e. Metodele și pericolele transfuziei sunt descrise în Capitolul 42.

f. Eritropoietina umană recombinantă (rh-EPO) a fost evaluată ca o măsură promițătoare în ameliorarea anemiei de prematuritate. Studiile în care aceasta a fost urmărită au arătat că rh-EPO stimulează producția de celule roșii și poate scădea frecvența și volumul transfuziilor de RBC administrate sugarilor prematuri. Cu toate acestea, multe studii au arătat că tratamentul cu eritropoietină are un beneficiu limitat în reducerea numărului sau volumului de transfuzii după instituirea unor criterii stricte de transfuzie. O tendință pentru creșterea riscului de retinopatie la prematuri (POR) atât precoce (în prima săptămână de viață) cât și tardiv (dincolo de prima săptămână de viață). Utilizarea eritropoietinei (EPO) a fost raportată în unele studii, dar metaanalizele recente nu au constatat diferențe statistice semnificative în stadiul 3 sau mai avansat al POR între grupurile EPO și placebo. În prezent, profilaxia cu EPO pentru anemie nu se utilizează în mod obișnuit deși aceasta ar putea fi o opțiune utilă în explorarea anemiei pentru familiile care refuză să își dea consimțământul pentru transfuzia de produse de sânge. Strategii complementare pentru conservarea și reducerea pierderilor de flebotomie au contribuit la reducerea semnificativă a transfuziilor prin utilizarea unor criterii standardizate de transfuzie.

Dincolo de eritropoieză, se pare că există un efect benefic al agenților de stimulare a eritropoiezei cu privire la rezultatele neurodezvoltării la copiii prematuri. Un agent RCT de comparare a produșilor stimulatori ai eritropoiezei cu placebo a prezentat o îmbunătățire a rezultatelor cognitive de la 18 la 22 de luni vârstă corectată la copiii prematuri tratați. Studiile de control rabdomizat evaluează în continuare această abordare

Bibliografie

Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2009;33(1):29–34.

Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149(3):301–307.

Kirpalani H, Zupancic JA. Do transfusions cause necrotizing enterocolitis? The complementary role of randomized trials and observational studies. *Semin Perinatol* 2012;36(4):269–276.

Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD005095.

Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014;133(6):1023–1030.

46 Policitemia

Deidre O'Reilly

PUNCTE CHEIE

- Policemia şi hipervâscozitatea sângelui la nou-născuţi pot conduce la simptome precum hipoglicemie, alimentaţie slabă şi iritabilitate; însă majoritatea nou-născuţilor cu policitemie sunt asimptomatici.
- Transfuzia parţială de schimb pentru a reduce hematocritul ar trebui să fie efectuată nou-născuţilor cu niveluri de >65%.
- Transfuzia parţială de schimb va trata probabil simptomele dacă acestea există, dar nu s-a demonstrat că afectează rezultatul neurodezvoltării.

Pe măsură ce hematocritul central venos creşte, creşte vâscozitatea şi scade curgerea sângelui. Când hematocritul creşte până la >60%, se reduce cantitatea de oxigen (Figura 46.1). Nou-născuţii au celule roşii în sânge (RBC) mai mari, cu formă şi caracteristici ale membranelor diferite de cele de tip RBC ale adulţilor. Pe măsură ce creşte vâscozitatea, apare afectarea oxigenării ţesuturilor şi scăderea glucozei în plasmă, ceea ce duce la creşterea riscul de formare a microtrombozei. Dacă aceste evenimente apar la nivel cerebral, renal sau la nivelul glandelor suprarenale, pot rezulta leziuni semnificative. Hipoxia şi acidoza cresc vâscozitatea şi deformarea în continuare. Scăderea perfuziei creşte posibilitatea de apariţie a trombozei.

I. DEFINIŢII

A. Policemia este definită ca hematocrit venos de cel puţin 65%. Măsurătorile hematocritului variază foarte mult în funcţie de locul de recoltare al probei şi de hematocritul capilar care poate fi cu până la 20% mai mare decât cel venos. Hematocritul creşte iniţial după naştere prin transferul placentar al RBC şi apoi scade până la valoarea iniţială în aproximativ 24 de ore. Hematocritul venos mediu al nou-născuţilor la termen este de 53% în sângele din cordonul ombilical, 60% la vârsta de 2 ore, 57% la vârsta de 6 ore şi 52% la 12-18 ore de viaţă.

B. Hipervâscozitatea este definită ca o deviaţie standard a vâscozităţii mai mare de 2 ori decât media. Viscozitatea sângelui, aşa cum este descrisă de Poiseuille, reprezintă raportul dintre forfecare şi stresul la viteza de forfecare şi depinde de factori precum gradientul de presiune de-a lungul vasului, raza, lungimea şi debitul sanguin. Relaţia dintre hematocrit şi vâscozitate este aproape liniară dacă hematocritul este sub 60%, dar aceasta creşte exponenţial la un hematocrit de 70% sau mai mare (Fig. 46.1).

Alţi factori care afectează vâscozitatea sângelui sunt inclusiv proteinele plasmatice cum ar fi fibrinogenul, dar şi fluxul sanguin local şi pH-ul. Sindromul de hiperviscozitate este de obicei observat numai la sugarii cu hematocrit venos peste 60%.

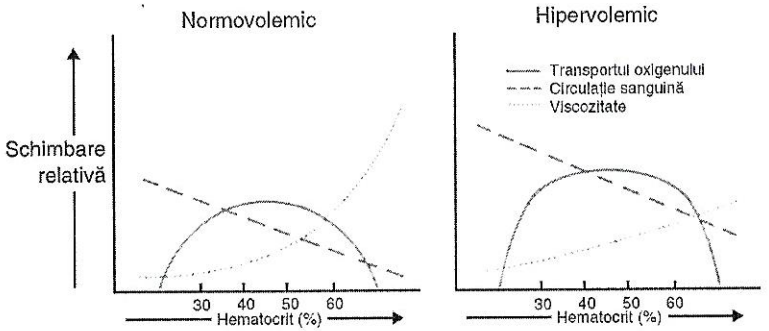


Figura 46.1. Efectul hematocritului asupra vâscozităţii, fluxului sanguin şi transportului de oxigen. (Adaptat după Glader B, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. În: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1991).

II. INCIDENŢĂ.

Incidenţa policitemiei este de 1-5% la nou-născuţi. Policemia este crescută la copiii care au restricţie de creştere intrauterină (RCIU), sunt mici pentru vârsta gestaţională (SGA) şi sunt născuţi postmatur.

III. CAUZELE POLICITEMIEI

A. Transfuzia cu celule roşii placentare

1. **Clamparea întârziată** a cordului ombilical poate avea loc fie intenţionat, fie la naşterile nesupraveghiate.
   a. Când cordonul este clampat la 1 minut după naştere, volumul sanguin al copilului este de aproximativ 80 ml/kg.
   b. Când cordonul este pensat la 2 minute după naştere, volumul de sânge al copilului este de 90 ml/kg.
   c. La nou-născuţii cu policitemie, volumul sângelui pe kilogram corp variază invers proporţional cu greutatea la naştere (Fig. 46.2).
2. **Îndepărtarea cordonului** (împingând astfel mai mult sânge în copil)
3. **Ţineţi copilul sub mama la naştere**
4. **Transfuzia materno-fetală** este diagnosticată prin Kleihauer-Betke tehnica petelor de soluţie acidă pentru a detecta celulele materne în circulaţiea nou-născutului (vezi Capitolul 45).
5. **Transfuzia din doi în doi** (vezi Capitolul 11)
6. **Forţarea uterului este contraindicată înainte de pensarea cordonului**

B. Insuficienţa placentară (creşterea eritropoiezei fetale secundară hipoxiei intrauterine cronice)

1. Nou-născuţii SGA şi RCIU
2. Sindroamele hipertensiunii materne (preeclampsie, boli renale etc.)
3. Nou-născuţii post-mortem
4. Sugarii născuţi de mamele cu hipoxie cronică (boli cardiace, pulmonare)

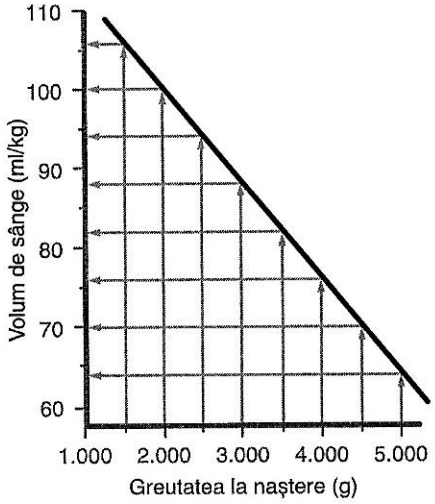


Figura 46.2. Conceptul nomogramă pentru utilizarea clinică, corelarea volumului sanguin per kilogram cu greutatea la naştere la nou-născuţii policitemici. BV, sânge volum. (Preluare din Rawlings JS, Pettett G, Wiswell T, et al. Estimated blood volumes in polycythemic neonates as a function of birth weight. *J Pediatr* 1982; 101: 594-599.)

5. Sarcina la altitudine mare
6. Fumatul matern

C. **Alte condiţii**

1. Copiii din mame diabetice (creşterea eritropoiezei)
2. Unii copii mari pentru vârsta greaţională (LGA)
3. Copiii cu hiperplazie suprarenaliană congenitală, sindrom Beckwith-Wiedemann, tirotoxicoza neonatală, hipotiroidismul congenital, trisomia 21, trisomia 13, trisomia 18
4. Medicamente (utilizarea maternă a propranololului)
5. Deshidratarea sugarului
6. Sepsis (creşterea fibrinogenului, deformare redusă a RBC)

IV. REZULTATELE CLINICE. Majoritatea sugarilor cu policitemie sunt asimptomatici. Simptomele clinice, sindroamele şi anomaliile de laborator care au fost descrise în asociere cu policitemia includ următoarele:

A. **Sistemul nervos central (SNC).** Alimentaţie slabă, letargie, hipotonie, apnee, tremor, anxietate, convulsii, tromboză venoasă cerebrală

B. **Cardiorespirator.** Cianoză, tahipnee, sufluri cardiace, cardiopatie congestivă, cardiomegalie, rezistenţă vasculară pulmonară crescută, proeminenţa desenului vascular pe radiografia toracică

C. **Renal.** Scăderea filtrării glomerulare, scăderea excreţiei de sodiu, tromboza venoasă renală, hematurie, proteinurie

D. **Altele.** Alte tromboze, trombocitopenie, hrănire slabă, icter accentuat, hipoglicemie persistentă, hipocalcemie, infarcte testiculare, enterocolită necrozantă (NEC), coagulare intravasculară diseminată

Toate aceste simptome pot fi asociate cu policitemie şi hipervâscozitate, dar ele nu pot fi cauze ale bolii. Acestea fiind simptome comune în multe tulburări neonatale

V. SCREENING. Screeningul de rutină al tuturor nou-născuţilor pentru policitemie şi/hipervâscozitate a fost susţinut de unii autori. Momentul şi locul prelevării probelor de sânge modifică valoarea hematocritului. În mod obişnuit nou-născuţii nu sunt bine monitorizaţi pentru acest sindrom, deoarece există puţine date care să arate că tratarea pacienţilor asimptomatici cu transfuzie parţială de schimb este benefică pe termen lung.

VI. DIAGNOSTIC. Sângele capilar sau nivelul hematocritului venos periferic ar trebui determinat la orice copil pletoric, sau care are vreo predispoziţie cauzatoare de policitemie, sau oricare dintre simptomele menţionate în secţiunea IV şi nu are o stare generală bună.

A. Încălziţi calcâiul înainte de a recolta sânge pentru determinarea hematocritului capilar deoarece va da o corelaţie mai bună cu hematocritul din vena periferică sau centrală. Dacă hematocritul sanguin capilar este mai mare de 65%, trebuie determinat hematocritul venos periferic.

B. Puţine spitale sunt echipate pentru a măsura vâscozitatea sângelui. Dacă echipamentul este disponibil, testul ar trebui să fie efectuat deoarece unii copii cu hematocrit venos sub 65% vor avea sânge hipervâscos.

VII. CONDUITA TERAPEUTICĂ

A. Odată ce alte cauze ale bolii au fost luate în considerare şi excluse (ex. sepsis, pneumonie, hipoglicemie), orice copil cu simptome care ar putea fi datorate hipervâscozităţii trebuie avut în vedere **pentru transfuzia parţială de schimb dacă hematocritul venos periferic este >65%.**

B. Copiii asimptomatici cu hematocrit veno-periferic de 60-70% **pot fi de obicei trataţi prin creşterea absorbţiei de lichide şi repetarea hematocritul în 4-6 ore.**

C. Mulţi neonatologi efectuează o **transfuzie de schimb atunci când hematocritul periferic venos este >70% în absenţa simptomelor, dar acest lucru reprezintă o problemă controversată.**

D. Următoarea formulă poate fi utilizată pentru a calcula schimbul cu 5% albumină sau soluţie salină normală care va aduce hematocritul de la 50% la

60%. La copiii cu policitemie, volumul sanguin variază invers proporțional cu greutatea la naștere (Fig. 46.2). **De obicei, recoltăm sânge din venele cordonului ombilical și îl înlocuim cu albumină 5% sau cu soluție salină normală într-o venă periferică.** Deoarece studiile randomizate nu arată niciun avantaj al albuminei, pentru schimb sunt preferate soluțiile non-umane cum ar fi soluția salină care are un risc infecțios mai mic. Există multe metode de schimb (vezi Capitolul 26).

$$\text{Volumul schimbului în mL} = \frac{\text{(volum sanguin/kg} \times \text{greutate în kg)} \times \text{(hematocrit actual} - \text{hematocritul dorit)}}{\text{hematocrit actual}}$$

Examplu: Un sugar de 3 kg, hematocrit 75%, volum sanguin 80 ml/kg - pentru a aduce hematocritul la 50%:

$$\text{Volumul de schimb (în ml)} = \frac{(80 \text{ ml} \times 3 \text{ kg}) \times (75 - 50)}{75}$$

$$= \frac{240 \text{ ml} \times 25}{75}$$

$$= 80\text{-ml volum de schimb}$$

Volumul total schimbat este de obicei între 15 și 20 ml/kg corp Acesta va depinde de hematocritul actual al copilului. (Volumul sanguin poate fi de până la 100 ml/kg la sugarii policitemici).

VIII. REZULTATE

A. La sugarii cu policitemie și hipervâscozitate care au viteza fluxului sangvin central scăzută și rezistența vasculară crescută, în urma transfuziei parțiale de schimb, fluxul sanguin central se dezvoltă normal. Ei prezintă, de asemenea, o îmbunătățire a fluxului sanguin sistemic și a transportului de oxigen.

B. Rezultatul neurologic pe termen lung la sugarii cu policitemie asimptomatică/hipervâscozitate, fie că este tratată sau netratată, **rămâne controversat.**

1. Un studiu rabdomizat efectuat pe un număr mic de pacienți a arătat scăderea scorurilor IQ la copiii de vârstă școlară care au avut sindrom de hipervâscozitate neonatală, atât la nou-născuții tratați cât și la cei netratați.
2. Un alt studiu retrospectiv, pe un număr mic de pacienți, a arătat că nu există nicio diferență între rezultatul neurologic al pacienților cu policitemie neonatală asimptomatică, incluzând atât nou-născuții tratați, cât și pe cei netratați.
3. Un mic studiu prospectiv nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește urmărirea între copiii de control și cei cu hipervâscozitate, între cei simptomatici și cei cu hipervâscozitate asimptomatică, și între sugarii asimptomatici tratați cu transfuzii parțiale de schimb și cei care au fost doar urmăriți. Analizele au arătat că alți factori de risc perinatali, rasa, mai degrabă decât policitemia sau transfuzia parțială de schimb, au influențat în mod semnificativ rezultatele pe termen lung.

4. O incidență crescută a NEC a fost raportată după transfuzii parțiale de schimb prin vena ombilicală. NEC nu apare însă într-o analiză retrospectivă a 185 de nou-născuți policitemici care au primit transfuzii parțiale de schimb pe termen lung prin îndepărtarea sângelui din vena ombilicală și reinfuzia unui substituent plasmatic comercial prin venele periferice.
5. Un studiu clinic prospectiv, randomizat, compară transfuzia parțială de schimb cu îngrijirea simptomatică (creșterea aportului de lichide etc.), echilibrul între factorii de risc și etiologia policitemiei va fi necesar pentru a oferi orientări în tratamentul nou-născuților cu policitemie/hipervâscozitate asimptomatică.
6. Transfuzia parțială de schimb va reduce hematocritul, va reduce vâscozitatea, va corecta multe dintre anomaliile fiziologice asociate cu policitemia/dar nu s-a dovedit că aceasta schimbă semnificativ prognosticul pe termen lung al nou-născuților policitemici.

Bibliografie

Ozek E, Soll R, Schimmel MS. Partial exchange transfusion to prevent neurodevelopmental disability in infants with polycythemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD005089.

Sarkar S, Rosenkrantz TS. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:248–255.

Vlug RD, Lopriore E, Janssen M, et al. Thrombocytopenia in neonates with polycythemia: incidence, risk factors and clinical outcome. *Expert Rev Hematol* 2015;8(1):123–129.

47 Trombocitopenia

Emöke Deschmann, Matthew Saxonhouse şi Martha Sola-Visner

PUNCTE CHEIE

- Cea mai frecventă cauză de trombocitopenie uşoară până la moderată şi cu debut precoce la nou-născuţii sănătoşi este insuficienţa placentară, care se manifestă frecvent prin greutate mică pentru vârsta gestaţională la naştere. Acestă trombocitopenie se rezolvă spontan, de obicei în decurs de 10 zile, şi are un prognostic bun. Trombocitopenia la nou-născuţii bolnavi este asociată de obicei cu sepsis sau enterocolită necrotizantă (NEC) şi necesită intervenţie promptă.
- Nou-născuţii cu trombocitopenie severă în prima zi a vieţii, în special dacă sunt bine adaptaţi, ar trebui să fie supuşi screeningului pentru trombocitopenia alloimmună neonatală (NAIT). Transfuziile de trombocite donate aleator (± imunoglobulina intravenoasă [IVIG]) reprezintă prima linie de imunoglobulină pentru aceşti nou-născuţi, cu excepţia cazului în care antigenul trombocitar uman (HPA)-1b1b şi trombocitele 5a5a sunt menţinute în inventarul băncilor de sânge şi sunt imediat disponibile pentru utilizare (aşa cum este cazul în unele ţări europene). În aceste cazuri, acest tip de trombocite reprezintă prima linie de tratament preferată.
- Există variaţii semnificative ale pragurilor de transfuzie plachetară în unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) la nivel mondial. Singurul studiu rabdomizat, controlat până în prezent, pentru a evalua sugarii cu greutate <1.500 g în prima săptămână de viaţă în timpul tratamentului nu a evidenţiat nicio diferenţă în ceea ce priveşte frecvenţa sau severitatea hemoragiilor intraventriculare la nou-născuţii transfuzaţi pentru un număr de trombocite $<60 \times 10^3/\mu L$ faţă de $<150 \times 10^3/\mu L$. Prin urmare, nu există nicio dovadă că transfuziile de trombocite administrate sugarilor fără sângerare cu trombocitopenie moderată (de la 60 la 150 x 103/μL număr de trombocite) sunt benefice în orice moment.
- Riscul de sângerare la nou-născuţii trombocitopenici este multifactorial şi nu este legat de severitatea trombocitopeniei. Actualmente dovezile sugerează că vârsta gestaţională <28 de săptămâni, vârsta postnatală <10 zile şi un diagnostic de NEC sunt predictori mai importanţi ai sângerării decât numărul de trombocite în sine.
- Trombocitele pentru transfuzia neonatală – Studiul 2 (PlaNeT-2) este un studiu prospectiv multicentric randomizat care a comparat siguranţa şi eficacitatea a $25 \times 10^3/\mu L$ faţă de 50×10^3 μL ca praguri ale unei transfuzii de trombocite la pacienţii trombocitopenici din NICU. Studiul este în prezent în etapa de înscriere activă a pacienţilor în mai multe ţări europene.

I. INTRODUCERE. Trombocitopenia neonatală este definită în mod tradiţional ca fiind numărul de trombocite $<150 \times 10^3/\mu l$ şi este clasificată ca uşoară (100-149 × 103/μl), moderată (50-99 $\times 10^3/\mu l$) sau severă ($<50\ 10^3/\mu l$). În orice caz, numărul de trombocite din intervalul 100-149 $\times 10^3/\mu l$ este oarecum mai frecvent printre nou-născuţi comparativ cu adulţii. Cel mai recent şi cel mai amplu studiu vizavi de numărul de trombocite neonatale a demonstrat că numărul de plachete de la naştere creşte odată cu avansarea vârstei gestaţionale. Foarte important, în timp ce numărul mediu de trombocite a fost $\geq 200 \times 10^3/\mu l$ chiar şi la nou-născuţii cei mai prematuri, percentila 5 a fost de $104 \times 10^3/\mu l$ pentru cei ≤32 de săptămâni de gestaţie şi 123 × 103/μl pentru prematurii mari şi nou-născuţii la termen. Aceste constatări sugerează că diferite definiţii ale trombocitopeniei pot fi atribuite sugarilor prematuri. Din acest motiv, urmăriţi cu atenţie şi managementul aplicat unui nou-născut sanatos, trombocitopenia tranzitorie este o abordare acceptabilă, deşi lipsa rapidă a rezoluţiei, agravarea trombocitopeniei sau modificarea stării clinice ar trebui să solicite o evaluare ulterioară.

Incidenţa trombocitopeniei la nou-născuţi variază semnificativ, în funcţie de populaţia studiată. În mod specific, în timp ce incidenţa *globală* a trombocitopeniei neonatale este relativ scăzută (0,7-0,9%), incidenţa printre nou-născuţii din NICU este destul de mare (18-35%). În NICU, numărul mediu de trombocite al unui pacient este mai mic în rândul prematurilor comparativ cu sugarii născuţi la termen sau aproape de termen şi incidenţa trombocitopeniei este corelată invers proporţional cu vârsta gestaţională, ajungând la aproximativ 70% printre nou-născuţii cu o greutate <1.000 g.

II. ABORDAREA NOU-NĂSCUTULUI TROMBOCITOPENIC. Atunci când evaluăm un nou-născut trombocitopenic, primul pas pentru a reduce diagnosticul diferenţial este să clasificăm trombocitopenia ca fiind cu **debut precoce (în primele 72 de ore de viaţă) sau cu debut tardiv (după 72 de ore de viaţă)** şi să stabilim dacă nou-născutul este bolnav sau sănătos clinic. Foarte important, infecţia/sepsisul ar trebui să fie întotdeauna considerate vârful diagnosticului diferenţial (indiferent de timpul de manifestare şi de aspectul sugarului), deoarece orice întârziere a diagnosticului şi tratamentului poate avea consecinţe ameninţătoare de viaţă.

A. Trombocitopenia cu debut precoce (figura 47.1). Cauza cea mai frecventă de trombocitopenie cu debut precoce la un nou-născutul sănătos este insuficienţa placentară, aşa cum se întâmplă la sugarii născuţi din mame cu hipertensiune arterială/preeclampsie sau diabet induse de sarcină şi la cei cu restricţie de creştere intrauterină (RCIU). Această trombocitopenie este întotdeauna uşoară până la moderată, se manifestă imediat sau la scurt timp după naştere şi se rezolvă în decurs de 7-10 zile. Dacă un copil are istoric prenatal de insuficienţă placentară şi trombocitopenie uşoară până la moderată care rămâne stabilă din punct de vedere clinic şi numărul de trombocite se normalizează în decurs de 10 zile, nu mai necesită evaluare suplimentară. Cu toate acestea, dacă trombocitopenia devine severă şi/sau persistă K10 zile, este necesară o investigaţie suplimentară.

Trombocitopenia *severă* cu debut precoce la un copil sănătoas ar trebui să ridice suspiciunea unei trombocitopenii mediate imun, fie autoimună (mama este, de asemenea, trombocitopenică) sau aloimună (dacă mama are un număr normal de trombocite). Aceste varietăţii de trombocitopenie sunt discutate în

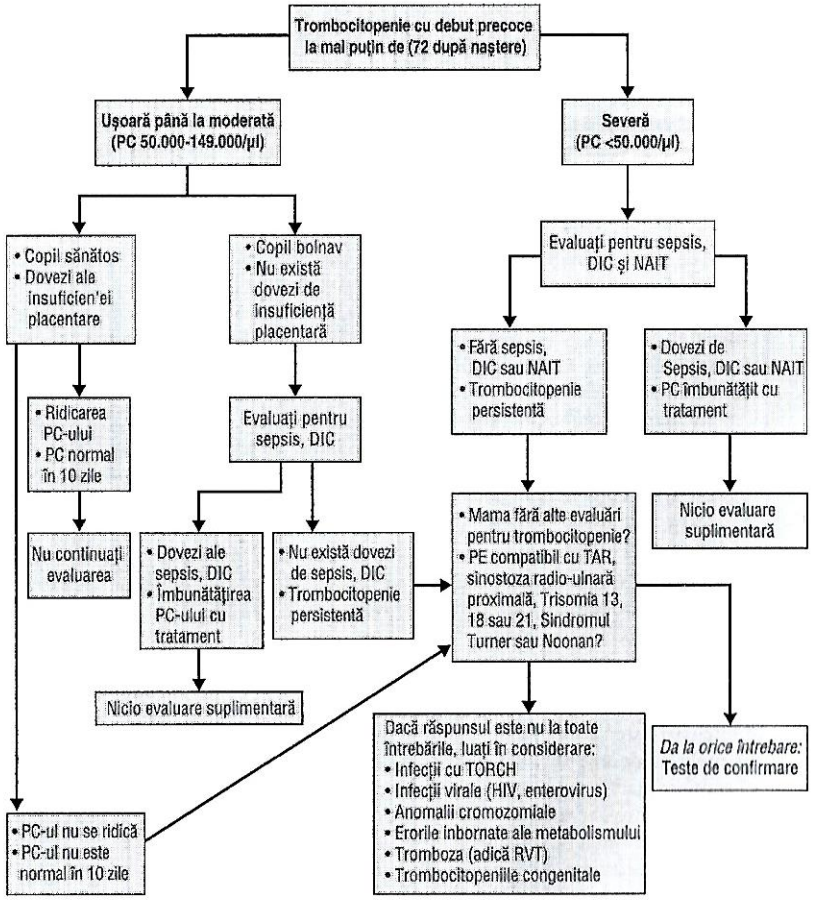


Figura 47.1. Ghiduri pentru evaluarea nou-născuților cu trombocitopenie cu debut precoce (≤72 ore de viață). PC, număr de trombocite; DIC, coagulare intravasculară diseminată; NAIT, trombocitopenie aloimună; Examinare fizică PE; TAR, trombocitopenie-raza absentă; TORCH, toxoplasmoza, altele, rubeola, citomegalovirus și herpes simplex; RVT, tromboza venoasă renală.

detaliu în următorul text. Trombocitopenia cu debut precoce de orice severitate care apare pe un teren *nepotrivit* sau la un nou-născut prematur ar trebui să indice evaluare pentru sepsis, infecții virale sau parazitare congenitale sau coagulare intravasculară diseminată (DIC). DIC este cel mai frecvent asociată cu sepsis, dar poate fi și secundară asfixiei la naștere.

În plus față de aceste considerente, nou-născutul afectat ar trebui să fie examinat cu atenție pentru orice anomalii radiale (sugestive pentru trombocitopenia cu rază absentă [TAR], trombocitopenia amegacariocitară cu sinostoză radioulnară [ATRUS] sau anemie Fanconi). Cu toate ca trombocitopenia asociată cu anemia Fanconi apare aproape întotdeauna mai târziu (în timpul copilariei), au fost raportate și cazuri neonatale. La acești pacienți, de obicei, sunt detectate anomalii ale degetului mare, iar testele de fragilitate cromozomială pun aproape întotdeauna diagnosticul. Dacă copilul are anomalii radiale în mod normal, ar trebui să fie luat în considerare sindromul TAR. Numărul de trombocite este de obicei $<50 \times 10^3/\mu l$, iar numărul celulelor albe este crescut la >90% dintre pacienții cu sindrom TAR, uneori depășind $100 \times 10^3/\mu l$ și imită leucemia congenitală. Sugarii supraviețuiesc în general primului an de viață pentru că numărul de trombocite se îmbunătățește în mod spontan, dar nivelul acestora rămâne scăzut de-a lungul vieții. Incapacitatea unui nou-născut de a-și roti antebrațul la examenul clinic, în asociere cu o trombocitopenie cu debut sever, sugerează diagnosticul rar de trombocitopenie megacariocitară congenitală cu sinostoză radioulnară proximală. Examenul radiologic al extremităților superioare la acești sugari confirmă sinostoza proximală a oaselor radiale și ulmare. Recent au fost descrise alte tulburări genetice asociate cu trombocitopenia cu debut precoce care includ trisomia 21, trisomia 18, trisomia13, sindromul Turner, sindromul Noonan și sindromul Jacobsen, cazuri din sindromul Noonan cu ușoare caracteristici dismorfice și trombocitopenie neonatală severă (care imită trombocitopenia amegacariocitară congenitală). Prezența hepato-splenomegaliei sugerează o infecție vială, deși poate fi și ea observată în sindromul hemofagocitar și în insuficiența hepatică din diferite etiologii. Alte diagnostice, cum ar fi tromboza venoasă renală, sindromul Kasabach-Merritt, și disfuncțiile ereditare ale metabolismului (în principal acidemia propionică și aciduria metilmalonică), ar trebui să fie luate în considerare și evaluate pe baza indicațiilor clinice specifice (hematurie în tromboza venoasă renală, prezența unei tumori vasculare în sindromul Kasabach-Merritt).

B. Trombocitopenia cu debut tardiv (Fig. 47.2). Cele mai frecvente cauze ale trombocitopeniei de orice severitate apărută după 72 de ore de viață sunt sepsisul (bacterian sau fungic) și enterocolita necrotizantă (NEC). Copiii afectați, au de obicei o stare generală proastă prezentând și alte semne sugestive pentru sepsis și/sau NEC. Cu toate acestea, trombocitopenia poate fi primul semn predictiv al acestor procese și poate preceda deteriorarea clinică. Tratamentul adecvat (antibiotice, asistență respiratorie și cardiovasculară susținută, repaus digestiv în caz de NEC și chirurgie în caz de NEC chirurgical) îmbunătățește de obicei numărul de trombocite în 1-2 săptămâni, deși la unii sugari, trombocitopenia persistă timp de câteva săptămâni. Motivele care stau la baza acestei trombocitopenii prelungite sunt neclare.

Dacă septicemia bacteriană/fungică și NEC sunt excluse, infecțiile virale cum ar fi virusul herpes simplex, citomegalovirusul (CMV) sau enterovirusul pot fi luate în considerare. Acestea sunt frecvent însoțite de enzimele hepatice anormale. Dacă copilul are sau a avut recent un cateter central venos sau arterial, trombozele trebuie să facă parte din diagnosticul diferențial. În sfârșit, trombocitopenia indusă de medicamente ar trebui luată în considerare dacă copilul este bine clinic și primește heparină, antibiotice (peniciline, ciprofloxacină, cefalosporine, metronidazol, vancomicină și rifampicină), indometacin, famotidină, cimetidină, fenobarbital sau fenitoină, printre altele. Alte cauze mai puțin frecvente ale trombocito-

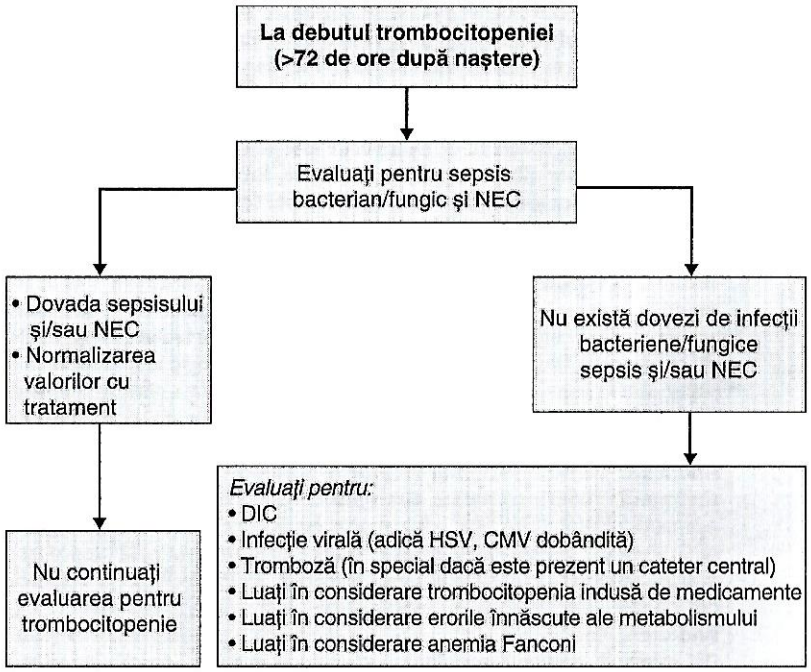


Figura 47.2. Ghiduri pentru evaluarea nou-născuţilor cu trombocitopenie cu debut tardiv (>72 ore de viaţă). NEC, enterocolită necrotizantă; PC, număr de trombocite; DIC, coagulare intravasculară diseminată; HSV, virusul herpes simplex; CMV, citomegalovirus.

topeniei cu debut tardiv includ disfuncţiile ereditare ale metabolismului şi anemia Fanconi (rare).

Metode noi care pot evalua producţia de trombocite şi pot ajuta la investigarea trombocitopeniei au fost recent dezvoltate şi sunt susceptibile de a deveni disponibile pe scară largă pentru medici în viitorul apropiat. Dintre acestea, Fracţionarea plachetară imatură (IPF) măsoară procentajul de trombocite eliberate recent (<24 ore). IPF poate fi măsurată într-o probă de sânge standard contor de celule (Sysmex 2100 XE sau XN Hematology Analyzer), ca parte a numărului total de celule şi poate ajuta la diferenţierea trombocitopeniei asociate cu scăderea producţiei de trombocite la cei cu distrugere plachetară crescută, într-o manieră similară utilizării numărului de reticulocite pentru a evalua anemia. Studii recente au arătat utilitatea IPF în evaluarea mecanismelor de trombocitopenie şi a celor de recuperare plachetară la nou-născuţi. IPF ar trebui să fie deosebit de util pentru evaluare şi ghidarea diagnosticului la sugarii cu trombocitopenie de etiologie neclară.

III. TROMBOCITOPENIA IMUNĂ. Trombocitopenia imună apare datorită transferului pasiv de anticorpi materni în circulaţia fetală. Există două tipuri distincte de

trombocitopenie mediată imun: (i) trombocitopenia aloimună neonatală (NAIT) şi (ii) trombocitopenia autoimună. La NAIT, anticorpul este produs la mamă împotriva unui antigen specific trombocitar uman (HPA) prezent în sângele fetal, dar absent la mamă. Acest antigen este moştenit de făt de la tată. Anticorpul anti-HPA produs în serul matern traversează placenta şi ajunge în circulaţia fetală, ducând la distrugerea trombocitelor, inhibarea dezvoltării megacariocitelor şi la trombocitopenie. În trombocitopenia autoimună, anticorpul este îndreptat împotriva unui antigen prezent pe propriile trombocite ale mamei (autoanticorpi), precum şi pe trombocitele copilului. Autoanticorpul matern traversează de asemenea placenta, ducând la distrugerea trombocitelor fetale şi prin urmare la trombocitopenie.

A. NAIT. NAIT ar trebui să fie luată în considerare la orice nou-născut care prezintă trombocitopenie severă la naştere sau la scurt timp după aceea, în special în absenţa altor factori de risc, semne clinice sau anomalii ale examenului fizic. Într-un studiu efectuat pe mai mult de 200 de nou-născuţi cu trombocitopenie, utilizând un număr plachetar $<50 \times 10^3/\mu L$ în prima zi de viaţă ca indicator de screening s-a identificat NAIT la 90% dintre pacienţi. În plus, combinaţia de trombocitopenie severă neonatală cu o leziune parenchimatoasă (mai degrabă decât intraventriculară) hemoragie intracraniană (ICH) este foarte sugestivă pentru NAIT.

Investigaţii de laborator. Atunci când se suspectează NAIT, trebuie să fie recoltate probe de sânge de la mamă şi tată (dacă sunt accesibile) şi testate pentru confirmare. Screening-ul iniţial de antigen trebuie să includă HPA 1, 3 şi 5. Această evaluare ar trebui să identifice aproximativ 90% dintre cazurile de NAIT. Cu toate acestea, dacă diagnosticul este puternic suspectat şi evaluarea iniţială este negativă, trebuie efectuate teste suplimentare pentru HPA 9 şi 15 (şi HPA 4 dacă părinţii sunt de origine asiatică). Dacă aceste teste sunt pozitive, vor arăta un anticorp din plasma mamei îndreptat împotriva unui antigen trombocitar specific moştenit de la tată. Dacă sângele părinţilor nu poate fi recoltat în timp util, serul neonatal poate fi testat pentru prezenţa anticorpilor antiagreganţi. Cu toate acestea, o concentraţie scăzută de anticorpi în serul nou-născutului datorită cuplării acestora la trombocitele copilului poate duce la rezultate fals negative. Încă nu este sigur dacă există o corelaţie între afinitatea anticorpilor şi severitatea bolii. Datorită complexităţii testelor, evaluările ar trebui efectuate într-un laboratorul de referinţă care dispune de un număr mare de controale tipizate disponibile pentru detectarea anticorpilor şi de o tehnologie adecvată pe bază de ADN de tip antigene multiple.

Studiile imagistice ale creierului (ultrasunetele craniene) ar trebui să fie efectuate atâta timp cât NAIT este suspectată, indiferent de prezenţa sau absenţa afectării neurologice deoarece rezultatele acestor studii vor dicta agresivitatea regimului terapeutic pentru nou-născutul afectat şi pentru sarcinile viitoare ale mamei. Cursul clinic al NAIT este scurt în majoritatea cazurilor, de multe ori rezolvându-se aproape în întregime în 2 săptămâni. Cu toate acestea, pentru a confirma diagnosticul, este important să urmăriţi frecvent numărul de trombocite până la normalizarea acestuia.

Management. Gestionarea NAIT diferă în funcţie de situaţia clinică specifică:

1. NAIT suspectat într-o sarcină neinvestigată
2. Caz cunoscut de NAIT

3. Gestiunea antenatală a femeii gravide cu istoric anterior de NAIT.
   a. ***Gestionarea nou-născutului cu NAIT suspectat într-o sarcină neinvestigată.*** Pe baza datelor recente care demonstrează că o proporție mare din copiii cu NAIT răspund la **transfuziile de trombocite donate aleator, această terapie este în prezent considerată prima linie de tratament pentru sugarii suspectați de NAIT.**
      i. În cazul în care pacientul este stabil din punct de vedere clinic și nu are semne ale unor boli ca ICH, trombocitele se administrează de obicei atunci când numărul lor este $<30 \times 10^3$/ml, deși acest lucru este arbitrar. În cazul unui copil prematur, sau instabil din punct de vedere clinic (cu detresă respiratorie sau infecție) transfuzia de trombocite este de obicei administrată atunci când numărul plachetelor scade sub 50×10^3/ml în timpul primei săptămâni de viață (Tabelul 47.1). În plus față de trombocite, dacă diagnosticul NAIT este confirmat sau puternic suspectat, imunoglobulina intravenoasă (IVIG) (1 g/kg/zi timp de până la 2 zile consecutiv) poat fi perfuzată pentru a mări potențialul pacientului și pentru a proteja transfuzia plachetară. Deoarece în NAIT, numărul de trombocite scade, de obicei, după naștere, IVIG poate fi administrată atunci când numărul trombocitelor este cuprins între 30 și 50×10^3/ml pentru a încerca să se împiedice o scădere suplimentară a acestora.
      ii. Dacă pacientul are semne de ICH, tebuie să menținem un număr de trombocite $>100 \times 10^3$/ml dar acest lucru poate fi dificil la nounăscuții cu NAIT. În toate aceste situații, este important să rețineți că

Tabelul 47.1. Linii directoare pentru transfuzia trombocitelor

Numărătoarea trombocitelor ($\times 10^3/\mu l$)	Instrucțiuni
<30	*Transfuzie in toate cazurile*
30–49	*Transfuzați dacă:* ■ BW 1.500 g și 7 zile vechi ■ Clinic instabil ■ Diagnostic recent al NEC ■ Coagulopatia concomitenta ■ Hemoragia majoră anterioară (IVH de gradul 3 sau 4) ■ Anterior procedurii chirurgicale ■ Perioada postoperatorie (72 ore)
50–100	*Transfuzați dacă:* ■ Sângerare activă ■ NAIT cu sângerare intracraniană ■ Înainte sau după procedurile neurochirurgicale

BW, greutatea la naștere; NEC, enterocolită necrotizantă; IVH, hemoragie intraventriculară; NAIT, trombocitopenie aloimună neonatală.

unii copii cu NAIT nu reușesc să răspundă la terapia cu trombocite donate aleator și IVIG. Din acest motiv, banca de sânge ar trebui imediat avertizată despre orice copil suspect de NAIT și trebuie luate măsuri pentru a asigura o sursă de trombocite negative (fie de la donatori HPA-1b1b și 5a5a, care ar trebui să fie compatibile în >90% din cazuri, fie de la mamă) cât mai curând posibil, dacă nu există un răspuns la terapia inițială. Dacă se utilizează plachete materne, ele trebuie să fie concentrate pentru a scădea cantitatea de anticorpi antiagreganți (prezenți în plasma mamei) care se infuzează nou-născutului. Trombocitele pot fi de asemenea spălate pentru a elimina plasma maternă, dar acest lucru induce plachetelor mai multe daune decât concentrarea lor. De remarcat, în unele țări europene trombocitele HPA-1b1b și 5a5a sunt menținute în inventarul bancar de sânge și sunt imediat disponibile pentru utilizare. În astfel de cazuri, acest tip de trombocite sunt preferate în detrimentul celor aleatoriu donate și/sau IVIG și ar trebui să reperezinte prima linie de terapie.
      iii. Metilprednisolon (1 mg/kg BID timp de 3-5 zile) a fost de asemenea utilizat în cazuri individuale și serii mici de pacienți, dar ar trebui să fie luat în considerare doar în circumstanțe excepționale atunci când copilul nu răspunde la tratamentul cu trombocite aleatorii și IVIG, iar antigenele plachetare potrivite nu sunt disponibile imediat. Nu se vor folosi și nu se va recomanda în mod obișnuit utilizarea steroizilor.
   b. **Managementul nou-născutului cu NAIT cunoscută.** Când avem un nou-născut dintr-o mamă care a avut o sarcină anterioară afectată de NAIT comfirmată, trombocitele potrivite genotipic (ex. trombocite HPA-1b1b) ar trebui să fie disponibile în banca de sânge la momentul nașterii și acestea să reprezinte prima linie de terapie dacă copilul este trombocitopenic.
   c. **Managementul ante-natal al femeilor însărcinate cu antecedente de NAIT.** Mamele care au în antecedente un copil cu NAIT ar trebui să fie urmărite pentru viitoarele sarcini, în clinicile obstetricale specializate. Intensitatea tratamentului prenatal se va baza pe severitatea bolii trombocitopenice și pe prezența sau absența ICH la copiii afectați anterior de boală. Acest lucru este deosebit de important pentru evaluarea riscului de apariție a ICH în sarcina actuală și pentru a minimiza pericolele. Recomandarile actuale includ tratamentul matern cu IVIG (1-2 g/kg/săptămână) ± steroizi (0,5-1,0 mg/kg/zi Prednison), începând de la a 12-a sau a 20-a până la a 26-a săptămână de gestație, în funcție de tipul de afectare apărută la copilul anterior, dacă acesta a suferit o ICH și la ce moment în timpul sarcinii. Cele mai recente studii au arătat că asocierea dintre IVIG și steroizi este cel mai eficient tratament. În ceea ce privește tipul nașterii, pentru a evita ICH indiferent de statusul ICH se recomandă operație cezariană electivă în majoritatea țărilor.

B. **Trombocitopenia autoimună.** Diagnosticul trombocitopeniei autoimune neonatale trebuie avut în vedere la orice nou-născut care are trombocitopenie cu debut precoce și un istoric matern de purpură trombocitopenică imună (ITP) sau o boală autoimună (cu sau fără trombocitopenie). Un studiu retrospectiv al unor paciente obstetricale care au avut PTI (incluzând și un număr mare de mame care au prezentat trombocitopenie tratată în

timpul sarcinilor a demonstrat o incidență relativ crescută a copiilor afectați: douăzeci și cinci la sută dintre nou-născuți au prezentat trombocitopenie la naștere; 9% dintre ei au avut o formă severă de boală, iar 15% au primit tratament pentru aceasta. Alte studii mari au confirmat la această populație o incidență a trombocitopeniei neonatale severe care variază de la 8,9% până la 14,7%, cu apariția ICH la aproximativ 0,0% până la 1,5% dintre nou-născuții afectați. Pe baza acestor date, se recomandă ca toți nou-născuții din mame cu boli autoimune să beneficieze de screeningul numărului de trombocite la naștere sau imediat după aceea. Dacă numărul plachetelor este normal, nu este necesară o evaluare suplimentară. Dacă copilul are o ușoară trombocitopenie, numărul de trombocite trebuie repetat în 2-3 zile, pentru că acesta poate ajunge la valori mai mici între zilele 2 și 5 după naștere. Dacă numărul trombocitelor este $<30 \times 10^3/\mu l$, IVIG (1 g/kg, repetată dacă este necesar) reprezintă prima linie de terapie. Trombocitele aleator donate în asociere cu IVIG ar trebui utilizate dacă sugarul are semne de sângerare activă, deși unii autori le recomandă în plus față de IVIG atunci când numărul de trombocite este $<30 \times 10^3/\mu l$ și asigură numai IVIG pentru un număr de trombocite cuprins între 30 și $50 \times 103/\mu l$. Imagistica craniană (ecografia craniană) trebuie obținută la toți sugarii cu numărul de trombocite $<50 \times 10^3/\mu l$ pentru a evalua ICH. Foarte important, trombocitopenia neonatală secundară ITP matern poate dura săptămâni până la luni și necesită monitorizare pe termen lung și, uneori, o a doua doză de IVIG între 4-6 săptămâni de viață.

Managementul matern. Chiar dacă mama are ITP comfirmată se pare că hemoragia fetală in utero este foarte rară, comparativ cu cea a nou-născutului, dar riscul unei astfel de hemoragii în trombocitopenia aloimună este definitoriu. Din această cauză tratamentul ITP în timpul sarcinii se bazează în mare parte pe riscul hemoragic matern. Un mic studiu prospectiv randomizat a aratat că Betamethazona în doză mică (1,5 mg/zi oral) nu a reușit să prevină trombocitopenia la nou-născut. De asemenea, IVIG administrată prenatal mamei cu ITP, nu a arătat clar o modificare a numărului de trombocite fetale.

Există, în general, o mică corelație între numărul de trombocite fetale și fie numărul de trombocite materne, fie nivelurile de anticorpi trombocitari sau istoricul matern de splenectomie. Cu toate acestea, încercările de a măsura trombocitele fetale înainte de naștere nu sunt recomandate datorită riscurilor asociate. În ceea ce privește modalitatea de naștere, nu există nicio dovadă că operația cezariană este mai sigură pentru fătul cu trombocitopenie comparativ cu nașterea vaginală necomplicată. Având în vedere acest fapt, asociat cu apariția rară a trombocitopenie severă la nou-născuți și riscul foarte scăzut de hemoragie gravă, Raportul Congresului Internațional din 2010 privind investigarea și managementul trombocitopeniei imune primare a concluzionat că trebuie stabilit modul de abordare al pacienților cu PTI prin indicații pur obstetricale. Cu toate acestea, intervențiile care măresc riscul de hemoragie fetală, cum ar fi vidul sau nașterea cu forcepsul trebuie evitate.

IV. TRANSFUZIILE PLACHETARE ÎN NICU. Studii recente au arătat că există o mare variabilitate în practicile de transfuzie neonatală în Statele Unite și în întreaga lume. În mare măsură, acest lucru se datorează numărului scăzut de dovezi științifice în

domeniu. Numai un studiu randomizat a comparat diferite praguri de transfuzie a trombocitelor la nou-născuți, dar s-a limitat la copiii cu greutate foarte mică la naștere (VLBW) în prima săptămână de viață, excluzând pacienții cu trombocitopenie severă (cu numărul de trombocite $<50 \times 10^3/\mu l$). Acest studiu nu a constatat diferențe în incidența sau severitatea hemoragiilor intraventriculare (IVH) între un grup de nou-născuți transfuzați pentru orice număr de trombocite $<150 \times 10^3/\mu l$ și un grup transfuzat numai pentru valori trombocitare mai mici de 60 până la $150 \times 10^3/\mu l$. Pe baza acestor constatări, investigatorii au concluzionat că transfuzarea copiilor VLBW cu un număr de trombocite de 60 până la $150 \times 10^3/\mu l$ nu reduce riscul de apariție a IVH. În studiul contemporan observat multicentric PLANET-1 au fost administrate transfuzii plachetare la un număr mediu de trombocite de $27 \times 10^3/\mu l$. Într-o analiză secundară, a fost evaluată asocierea înte transfuziile plachetare și sângerările minore. Această analiză a arătat că nou-născuții au avut cu 21% mai puține evenimente de sângerare în decurs de 12 ore după transfuzia de trombocite, comparativ cu cele 12 ore anterioare transfuzie. În orice caz, aceste constatări ar trebui interpretate cu prudență (studiul observațional fiind predispus la confuzii și lipsit de control grup), și pentru că aceste rezultate au făcut parte dintr-o analiză secundară. Mai mult, analiza recent realizată de von Lindern și alții a comparat rezultatele sângerării în NICU care foloseau pragurile transfuzionale libere față de NICU-urile care au aplicat restricții ale pragurilor de transfuzie. Studiul nu a evidențiat diferențe semnificative ale rezultatelor cu privire la sângerare în diferite unități.

Relația dintre gradul de trombocitopenie și riscul de sângerare a fost evaluată într-o serie de studii neonatale. Studiul PlaNeT-1 a constatat că 9% dintre nou-născuții trombocitopenici au prezentat un risc clinic semnificativ de sângerare (cel mai frecvent intracraniană). Optzeci și șapte la sută din aceste hemoragii au aparut in primele 2 saptamani de viață, iar 87% au fost la nou-născuți <28 săptămâni de gestație.

O analiză secundară a constatat că un număr mic de pacienți a asociat trombocitopenia cu o creștere ușoară a evenimentelor hemoragice.

Foarte important, cei mai puternici predictori ai hemoragiei au fost vârsta gestațională <28 de săptămâni, vârsta postnatală <10 zile și un diagnostic de NEC, acești factori au o importanță mai mare în determinarea riscului de sângerare comparativ cu numărul de trombocite.

Pe baza acestor dovezi limitate, propunem în prezent administrarea de transfuzii trombocitare la nou-născuți în conformitate cu criteriile prezentate în Tabelul 47.1.

Există un consens mai mare în ceea ce privește produsul trombocitar care ar trebui să fie transfuzat. Majoritatea experților sunt de acord că nou-născuții ar trebui să primească între 10 și 15 ml/kg dintr-o suspensie standard de trombocite, fie un concentrat de trombocite („plachete de la un donator aleator") sau trombocite de afereză. Fiecare unitate de trombocite donate aleator are aproximativ 50 ml de volum și conține aproximativ 10×10^9 trombocite în 10 ml. Nu este nevoie să recoltați mai mult de o unitate donator aleator pentru o transfuzie neonatală deoarece această practică crește numai expunerile donatorilor și induce activarea plachetară, fără niciun beneficiu. Cele mai importante două considerente din neonatologie sunt prevenirea transmiterii infecției CMV prin transfuzii și boală grefă versus gazdă (GVHD). Majoritatea băncilor de sânge furnizează pentru nou-născuți fie produse CMV-negative, fie produse deleucocitate, ambele reduc semnificativ (dar nu elimină) riscul transmisiei transfuziolale a CMV. Administrarea

de produse de sânge CMV-negative și deleucocitate previne în mod eficient transmiterea CMV la sugarii VLBW. GVHD este prevenită în mod eficient prin iradierea produselor sanguine înainte de transfuzie. De notat, cele mai multe cazuri neonatale de GVHD au fost raportate la nou-născuții cu imunodeficiențe subiacente, care au primit transfuzii intrauterine sau în cantități mari (transfuzii de schimb dublu) sau care au primit produse de sânge de la o rudă de gradul întâi. Toate acestea sunt indicații absolute pentru iradierea produselor sangvine.

În momentul deciziei unei transfuzii plachetare, este important pentru neonatologi să fie conștienți de riscurile asociate acestor transfuzii. În cazul în care se transfuzează suspensii de trombocite, riscul de contaminare bacteriană este mai mare decât riscul combinat al tuturor infecțiilor virale pentru care trombocitele sunt testate în mod obișnuit. În plus, transfuziile plachetare pot induce leziuni pulmonare asociate transfuziei (TRALI), un proces caracterizat prin apariția hipoxemiei și a infiltratelor pulmonare bilaterale care apare în decurs de 6 ore de la transfuzie. Având în vedere că nou-născuții au frecvente episoade de decompensare respiratorie datorate diferitelor cauze, este posibil ca TRALI să nu fie recunoscută în NICU. Mai multe publicații recente au arătat, de asemenea, o puternică asociere între numărul de transfuzii trombocitare și rata mortalității în rândul pacienților din NICU. Nu reiese clar din aceste studii dacă această asociere reflectă pur și simplu pacienții bolnavi care primesc mai multe trombocite sau dacă transfuzia plachetară afectează în mod negativ rezultatele. Cu toate acestea, în timp ce așteptăm datele obținute de la studiile bine controlate randomizate (în curs de desfășurare) Studiul PlaNeT-2 compară 25 față de $50 \times 10^3/\mu l$ ca praguri ale transfuziei trombocitare la nou-născuți), deciziile privind transfuzia de trombocite la nou-născuți ar trebui să fie luate cu grijă, cântarind cu atenție riscurile și beneficiile acestor transfuzii asupra fiecărui individ.

Bibliografie

Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr* 1993;123(2): 285–291.

Bussel JB, Sola-Visner MC. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 2009;33(1):35–42.

Cremer M, Solar-Visner MC, Roll S, et al. Platelet transfusions in neonates: practices in the United States vary significantly from those in Austria, Germany, and Switzerland. *Transfusion* 2011;51(12):2634–2641.

Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009;124(5): e826–e834.

von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(5):F348–F352.

Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, et al. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2009;29(2):130–136.

48 Infecțiile virale

Sallie R. Permar

PUNCTE CHEIE

- Infecțiile virale ale fătului și nou-născutului transmise vertical (mamă-copil) pot fi, împărțite după momentul apariției în trei categorii distincte – infecții congenitale, peripartum și postnatale.
- Deși clasic infecțiile congenitale au trecut prin acronimul TORCH (T = toxoplasmoză, O = altele, R = rubeola, C = citomegalovirus, H = virusul herpes simplex), conceptul de obținere a titrului „TORCH" pentru diagnosticare la un copil, este în afara datelor, datorită actualei platforme de testare pentru diagnosticarea virală.
- Când sunt suspectate infecții congenitale sau perinatale, diagnosticul pentru fiecare dintre posibilii agenți infecțioși ar trebui luat în considerare separat, solicitându-se testul de diagnostic cel mai rapid pentru a pune în aplicare terapia cât mai curând posibil.
- Infecția cu citomegalovirus (CMV) este cea mai comună infecție congenitală și de asemenea una dintre cauzele principale ale defectelor congenitale și dizabilităților pediatrice.
- Infecția cu virusul herpes simplex (HSV) neonatal este asociată cu: risc crescut de deces infantil și dizabilități de-a lungul vieții, însă boala poate fi considerabil ameliorată prin utilizarea timpurie a aciclovirului în cazurile suspicionate.
- Infecțiile pediatrice cu HIV-1 au fost reduse semnificativ prin utilizarea terapiei antiretrovirale (ART) materne și/sau a sugarilor, totuși, trecerea prin infecții și accesul limitat la terapia antiretrovirală împiedică eliminarea globală a HIV-1 cu transmitere verticală.
- Infecția sugarilor după expunerea la un antigen de suprafață al hepatitei B (AgHBs) – mama pozitivă poate fi evitată printr-o combinație de imunizare activă a sugarului (vaccinul hepatitic B) și pasivă prin imunoglobulină pentru hepatita B (IGHB).

I. INTRODUCERE. Infecțiile virale transmise pe cale verticală (de la mamă la copil) ale fătului și nou-născutului pot fi în general împărțite în trei categorii distincte în funcție de momentul transmiterii. Primele sunt **infecțiile congenitale,** care pot fi transmise la făt prin intermediul placentei, *in utero*. A doua categorie sunt **infecțiile peripartum**, care sunt dobândite intrapartum sau în timpul nașterii. Ultima categorie cuprinde **infecțiile postnatale**, virușii fiind transmiși în perioada postpartum frecvent prin hrănirea cu lapte matern. Clasificarea infecțiilor

congenitale și perinatale evidențiază aspecte ale patogenezei lor la făt și nou-născut. Când aceste infecții apar la copiii mai mari sau la adulți, ele sunt de obicei benigne. Cu toate acestea, dacă gazda este imunocompromisă sau sistemul imunitar nu este încă dezvoltat, cum ar fi în cazul nou-născutului, clinic simptomele pot fi destul de grave sau chiar fatale. Infecțiile congenitale pot avea manifestări ce pot duce la pierderea spontană a fătului sau pot deveni clinic evidente antenatal la ultrasonografie sau la naștere, în timp ce infecțiile perinatale nu pot deveni evidente clinic decât după primele câteva săptămâni de viață.

Deși clasic infecțiile congenitale au trecut prin acronimul TORCH (T = toxoplasmoză, O = alte, R = rubeolă, C = citomegalovirus, H = virusul herpes simplex), conceptul de obținere a „titrului TORCH" pentru diagnosticarea unui copil este depășit de platformele curente de testare virală. Când sunt suspectate infecții congenitale sau perinatale, diagnosticul pentru fiecare dintre posibilii agenți infecțioși ar trebui luat în considerare separat solicitându-se testul de diagnostic corespunzător cel mai rapid pentru punerea în aplicare a terapiei cât mai curând posibil. Adesea se obțin informații inutile atunci când se încearcă diagnosticarea prin trasarea unui singur eșantion de ser trimis pentru măsurarea titrului „TORCH". Acești anticorpi de tip imunoglobulină G (IgG) sunt obținuți prin transmiterea pasivă la făt și reflectă pur și simplu statusul serologic al mamei. Anticorpii de tip imunoglobulină M (IgM) reflectă infecțiile fetale/infantile, dar cu sensibilitate și specificitate variabilă. Prezentarea următoare este împărțită de agentul patogen în funcție de momentul achiziției infecției (congenitală, peripartum sau postnatală) și în ordinea aproximativă a prevalenței. Un rezumat al evaluărilor de diagnostic pentru infecțiile virale separate este prezentat în Tabelul 48.1.

II. CITOMEGALOVIRUS (CMV) (CONGENITAL, PERIPARTUM ȘI POSTNATAL).

CMV este un virus ADN dublu catenar care determină infecție pe tot parcursul vieții. Este un membru al familiei herpesviridae, foarte specific speciei, și numele său derivă din aspectul histopatologic al celulelor infectate, care au citoplasmă abundentă și ambele incluziuni intranucleare și citoplasmatice. Rata foarte frecventă a infecției congenitale urmată de infecția maternă, afectarea cerebrală și defectele de la naștere au condus Institutul de Medicină să stabilească dezvoltarea cu maximă prioritate a unui vaccin anti CMV.

A. Epidemiologie. CMV este prezent în saliva, urina, secrețiile genitale, laptele matern și sângele/produsele sanguine ale persoanelor infectate și poate fi transmis prin expunerea la oricare dintre aceste surse. Infecția primară (infecția acută) este, de obicei, asimptomatică la nou-născuții mai în vârstă, copii și adulți, dar se poate manifesta și cu simptome asemănătoare celor din mononucleoză, inclusiv febră prelungită și hepatită ușoară. Infecția latentă este asimptomatică, cu excepția cazului în care gazda devine imunocompromisă. Infecția cu CMV este foarte comună, cu o seroprevalență în Statele Unite de 50-85% după vârsta de 40 de ani. Aproximativ 40% dintre femeile însărcinate din Statele Unite sunt infectate, ceea ce este în contrast cu seropozitivitatea de peste 90% în țările subdezvoltate. Totuși, ratele de seroprevalență din SUA sunt dependente de distribuția rasială și geografică. Statele din sud-estul teritoriului au rate de seroprevalență mai mari comparativ cu restul populației din țară și a femeilor latine comparativ cu cele afroamericane care au cea mai mare seroimunitate preconcepție. Infecția CMV primară apare la aproximativ 1% dintre femeile gravide, probabil prin transmitere sexuală sau prin expunere la lichidul mucoaselor copiilor mici

Tabelul 48.1. Tehnici folosite pentru diagnosticarea infecțiilor perinatale

Agent patogen	Test de elecție	Sensibilitate	Costuri	Răspuns
HSV	PCR din leziunile tegumentare	Înaltă	Moderate	Ore
Parvovirus	PCR din sânge	Înaltă	Moderate	Ore*
Parvovirus	IgM	Moderată	Scăzute	Zile
CMV	PCR din urină/salivă	Înaltă	Moderate	Ore*
CMV	Cultură sporită prin centrifugare sau „flacon cu coajă"	Înaltă	Moderate	Zile
HIV	ADN PCR din sânge dacă mama se știe infectată cu HIV	Înaltă	Crescute	Ore*
HIV	ARN PCR din plasmă dacă mama nu este tratată	Înaltă	Moderate	Ore*
HBV	HBsAg din sânge	Înaltă	Scăzute	Ore
HBV	ADN PCR din sânge	Înaltă	Moderate	Ore*
HCV	ARN PCR din plasmă <12 luni	Înaltă	Moderate	Ore*
HCV	RIBA sau ELISA >15 luni	Înaltă	Scăzute	Ore*
VZV	PCR din leziunile cutanate	Moderată	Moderate	Ore
HEV	ARN PCR din sânge sau LCR	Înată	Moderate	Ore*
HEV	Urocultură, exudat orofaringian, coprocultură	Moderată	Crescute	Zile
Rubeola	Urocultură	Moderată	Crescute	Ore
RSV	PCR din secrețiile nazofaringiene	Moderată	Moderate	Ore

HSV, virus herpex simplex, PCR, reacția de polimerizare în lanț, LCR, lichid cefalo-rahidian, IgM, imunoglobulina M, CMV, citomegalovirus, HBV, virus hepatitic B, Ag HBs, antigen hepatitic B de suprafață, HCV, virus hepatitic C, RIBA, recombinant immunoblot assay, ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay, VZV, virus varicelo-zosterian, HEV, virus hepatitic E, RSV, virus sincițial respirator.
*PCR-ul, în general, se face într-o jumătate de zi, dar de multe ori este testul este trimis la un laborator central, necesitând zile pentru a trimite și a prelua datele.

infectați, care conține cantități mari de virus. Infecția maternă primară este un factor de risc ridicat pentru sugari, cu o rată de transmitere fetală de 30-40%. Acest nivel ridicat de transmitere fetală a infecției primare este în contrast cu rata de transmitere de 1-2% la femeile infectate cu CMV înainte de sarcină. În acest context, virusul este transmis după reactivarea virusului matern sau reinfecție. Aproximativ jumătate din infecțiile congenitale se datorează infecției primare materne cu CMV în timpul sarcinii. Deși transmiterea în cazul infecției materne nonprimare poate duce la pierderea auzului, infecția congenitală cu CMV, în situațiile în care imunitatea nu există, contribuie în mod disproporționat la infecțiile simptomatice. Riscul transmiterii la făt în funcție de vârsta gestațională este nesigur, dar infecția în timpul sarcinii timpurii are un risc probabil mai mare de afectare severă a fătului.

CMV congenital apare la aproximativ 1% din toate nașterile vii din Statele Unite și este principala cauză infecțioasă de pierdere a auzului sensorineural (SNHL), de întârziere a dezvoltării și moarte ocazională din copilărie. De fapt, CMV contribuie la mai multe cazuri de surditate din copilărie decât *Haemophilus influenzae* la meningita bacteriană în epoca prevaccinului. Anual, 30-40.000 de copii infectați cu CMV se nasc în Statele Unite (cel puțin 1 din 150 de născuți vii), 10% prezentând simptomatologie de boală la naștere. În plus, 10-15% dintre nou-născuții asimptomatici vor dezvolta sechele semnificative în primul an de viață, cel mai frecvent fiind incriminată pierderea auzului. Prin urmare, peste 5.000 de copii sunt grav afectați sau mor din cauza infecției cu CMV în Statele Unite în fiecare an (1 din 750 nașteri vii). Infecția congenitală CMV este mai frecventă în rândul sugarilor expuși la HIV, iar sugarii coinfectați pot avea o evoluție mai rapidă a bolii HIV-1. Prin urmare, screening-ul pentru infecția CMV congenitală la copiii expuși la HIV este foarte util.

În cele din urmă, numai în situații unice transmisia perinatală sau postnatală de CMV poate duce la boala neonatală, inclusiv infecția postnatală a prematurilor cu greutate foarte mică la naștere și copii cu imunodeficiențe congenitale, cum ar fi imunodeficiența combinată severă (SCID). În unitatea de terapie intensivă neonatală, multe infecții CMV postnatale au fost anterior determinate de transfuzia de produse sanguine seropozitive CMV, care în principiu, a fost eliminată prin utilizarea de produse din sânge seronegative și leucoreduse. În prezent, transmiterea postnatală prin hrănirea cu lapte matern este cel mai frecvent mod de infecție al sugarilor prematuri, care poate duce la o boală asemănătoare sepsisului, pneumoniei și enteritei. O anchetă cu privire la impactul acestei infecții și rezultatele pe termen lung ale neurodezvoltării este în curs de desfășurare.

B. Manifestări clinice. Infecția congenitală poate să apară la naștere sau se poate manifesta mai târziu în copilarie. Doar prematurii cu greutate foarte mică la naștere (<1.500 g) sau sugarii imunosupresați vor avea forme de boală simptomatică în urma infecției CMV peripartum sau postnatală.

1. **Boala congenitală CMV simptomatică** se poate prezenta ca o infecție acută fulminantă care implică multiple organe și sisteme cu mortalitate ridicată de până la 30%. **Semnele** includ peteșii sau purpură (79%), hepatosplenomegalie (HSM) (74%), icter (63%), pneumonie și/sau aspect de „brioșă cu bile ca afinele" care reflectă hematopoieza extramedulară. **Modificările paraclinice** includ niveluri crescute ale transaminazelor hepatice și bilirubinei (la fel de mult ca jumătatea conjugată), anemie și trombocitopenie. Hiperbilirubinemia poate fi prezentă la naștere sau se poate dezvolta în timp și poate persista dincolo de perioada icterului fiziologic. Aproximativ o treime dintre acești copii sunt prematuri și o treime sunt cu restricție de creștere intrauterină (RCIU) și microcefalie.

O a doua prezentare precoce include sugarii care sunt simptomatici, cel mai frecvent cu SNHL, dar fără complicații care pun viața în pericol. Acești copii pot avea, de asemenea, RCIU sau microcefalie disproporționată (48%) cu sau fără calcificări intracraniene. Aceste calcificări pot să apară oriunde în creier, dar sunt descoperite în mod clasic în zona periventriculară. Alte descoperiri ale sistemului nervos central (SNC) pot include dilatarea ventriculară, atrofia corticală și tulburările migrative cum ar fi lisencefalia, pahigiria și demielinizarea, precum și corioretinita în aproximativ 10-15% din cazuri. Bebelușii cu manifestări ale SNC au aproape întotdeauna anomalii de dezvoltare și disfuncții neurologice. Acestea variază de la dizabilități medii de învățare și limbaj sau pierderea ușoară a auzului la scorurile IQ sub 50, anomalii motorii, surditate și probleme vizuale. Pentru că SNHL este cea mai frecventă sechelă a infecției cu CMV (60% în cazul celor simptomatici și 5% din sugari asimptomatici la naștere), orice nou-născut la care a eșuat screeningul auditiv trebuie, de asemenea, să fie examinat pentru infecția CMV. În schimb, copiii cu infecție CMV congenitală documentată ar trebui evaluați pentru pierderea auzului, atât ca nou-născuți cât și pe parcursul primilor 2 ani de viață.

2. **Infecția congenitală asimptomatică** la naștere afectează 5-15% dintre nou-născuți se poate manifesta ca boală tardivă în copilărie, în primii 2 ani de viață. Sechelele includ anomalii de dezvoltare, pierderea auzului, convulsii, retard mental, spasticitate motorie si microcefalie dobândită.
3. **Infecția peripartum și infecția dobândită postnatal** poate să apară (i) prin expunerea intrapartum la virusul din tractul genital matern, (ii) prin expunerea postnatală la laptele matern infectat, (iii) prin expunerea la sânge infectat sau produse din sânge sau (iv) nozocomial prin urină sau salivă. Timpul de la infecție până la manifestarea bolii variază între 4 și 12 săptămâni. Aproape toți copiii la termen care sunt infectați perinatal și postnatal rămân asimptomatici, cu excepția sugarilor sever imunocompromiși. Deși pe termen lung anomaliile de dezvoltare și cele neurologice sunt rareori observate, sindromul de infecție acută ce include neutropenia, anemia, trombocitopenia, și hepatosplenomegalia poate să apară la sugarii prematuri. Datele sugerează că toți sugarii indiferent de vârsta gestațională ar trebui să beneficieze de testare auditivă în primii 2 ani de viață, dacă infecția CMV este documentată.
4. **Pneumonia cu CMV.** CMV a fost asociat cu apariția pneumoniei în special la sugarii prematuri, în vârstă <4 luni. Simptomele și examenele radiologice în pneumonia CMV sunt similare cu cele observate în pneumonia afebrilă de alte cauze la nou-născuți și sugari, inclusiv *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* și virusul sincițial respirator (RSV). Simptomele includ tahipneea, tusea, coriza și congestia nazală. Tirajul intercostal și hipoxemia pot fi prezente și poate apărea apneea. Din punct de vedere radiologic, prezintă hiperinflație, numeroase infiltrate pulmonare

difuze, îngroșarea pereților bronșici și atelectazie focală. Un număr mic de copii pot avea simptome care sunt suficient de severe pentru a necesita ventilație mecanică sau un nivel sporit de suport respirator. Sechelele pe termen lung include probleme pulmonare recurente, inclusiv wheezing, displazie bronhopulmonară (definită ca dependență prelungită de oxigen) și, în unele cazuri, spitalizări repetate pentru detresă respiratorie. Este încă neclar dacă aceaste prezentări reflectă infecția CMV congenitală sau perinatală. În schimb, simpla descoperire a CMV în secrețiile respiratorii ale unui copil prematur nu dovedește cauzalitatea deoarece CMV este prezent în saliva sugarilor infectați.

5. **Infecția cu CMV dobândită prin transfuzie.** În trecut, morbiditatea și mortalitatea semnificativă putea să apară la nou-născuții care primeau sânge sau produși din sânge infectați cu CMV. Deoarece sistemele imune materne celulare și umorale erau considerate utile în prevenirea infecțiilor sau în ameliorarea acestor boli clinice, cel mai grav afectați au fost prematurii și nou-născuții cu greutate mică la naștere născuți din femei seronegative pentru CMV. Mortalitatea a fost estimată a fi de 20% la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Simptomele au apărut de obicei la 4-12 săptămâni după transfuzie; au durat timp de 2-3 săptămâni; și au constat în suferință respiratorie, paloare și hepatosplenomegalie. Au fost observate de asemenea anomalii hematologice ca hemoliza, trombocitopenia, și linfocitoza atipică. CMV dobândit prin transfuzie este acum rar în Statele Unite, prevenit prin utilizarea de sânge/produși din sânge de la donatorii seronegativi pentru CMV sau din produsele leucoreduse filtrate (a se vedea Capitolul 42).

C. **Diagnostic.** Infecția CMV ar trebui să fie suspectată la orice nou-născut care are simptomele tipice ale infecției sau dacă există o istorie maternă a seroconversiei sau o boală febrilă asemănătoare mononucleozei în timpul sarcinii sau constatări ecografice consecvente ce arată infecția cu CMV (intestinul hiperecogen, calcificări intracraniene). Diagnosticul se confirmă dacă se identifică CMV în lichidul amniotic sau în urina, saliva, sângele sau secrețiile respiratorii ale nou-născuților fiind definită ca infecție *congenitală*, dacă se găsește la nou-născut în primele 3 săptămâni de viață și *infecție peripartum sau postnatală* dacă este negativă în primele 3 săptămâni și pozitivă după 4 săptămâni de viață. În funcție de momentul apariției infecției fetale sau infantile, sângele se pozitivează cel mai rapid și este foarte specific pentru boala congenitală când CMV este detectat la un nou-născut; cu toate acestea, nu toți nou-născuții cu infecție congenitală prezintă viremie la naștere. Astfel, detectarea CMV în urină sau în salivă oferă cea mai mare sensibilitate pentru diagnosticare. Un test viral negativ din sânge nu poate exclude infecția cu CMV, dar un test negativ de urină sau salivă la un copil simptomatic netratat 4 săptămâni sau mai mult exclude infecția. Există trei tehnici rapide de diagnostic:

1. **Reacția de polimerizare în lanț pentru CMV (PCR).** CMV poate fi detectat prin PCR în urină, salivă sau sânge. Sensibilitatea și specificitatea utilizării acestui test pentru diagnosticare sunt destul de ridicate pentru urină și salivă, dar dacă PCR în sânge este negativ nu exclude infecția. Saliva este un specimen preferat la sugari din cauza recoltării

ușoare. De fapt, platforma de testare CMV prin PCR bazată pe „pete" de salivă uscată pe hârtie de filtru a fost validată ca fiind foarte sensibilă și specifică, acesteia i se pot adăuga testele actuale de screening ale nou-născuților care utilizează pete de sânge uscat.

2. **Cultură sporită prin centrifugare sau „flacon cu coajă".** Virusul poate fi izolat din salivă și în titru ridicat din urină. În funcție de laboratorul local, specimenul este colectat ca fluid sau cu un tampon Dacron, inoculat în mediu de transport viral, apoi inoculat în țesuturi virale pe mediu de cultură care conține o folie pe care au fost crescute și incubate celulele de cultură tisulară (MRC5). CMV viabil infectează celule, care sunt apoi lizate și colorate cu anticorpi față de antigenul CMV. Virusul poate fi detectat cu o sensibilitate și o specificitate ridicată în interval de 24-72 de ore de la inoculare. Este mult mai rapid decât cultura standard din țesut, care poate dura între 2 și 6 săptămâni pentru replicare și identificare. Un rezultat negativ exclude, în general, infecția cu CMV, cu excepția cazului în care sugarii ar fi putut dobândi infecția în ultimele 2-3 săptămâni.

3. **Antigenul CMV.** Sângele periferic poate fi centrifugat și supernatantul răspândit pe un diapozitiv. Neutrofilele sunt apoi lizate și colorate cu un anticorp la antigenul CMV pp65. Rezultatele pozitive confirmă infecția cu CMV și viremia; cu toate acestea, rezultatele negative nu exclud infecția cu CMV. Acest test a fost folosit doar pentru a urmări eficacitatea terapiei și poate fi înlocuit cu teste PCR cantitative din sânge.

4. **IgG și IgM CMV.** Determinarea titrurilor serice de anticorpi CMV are o utilitate limitată pentru nou-născut, deși titrurile serice IgG negative atât pentru mamă, cât și pentru copii sunt suficiente pentru a exclude infecția congenitală cu CMV. Un IgM pozitiv în timpul sarcinii fără detectarea IgG specific pentru CMV ar trebui să fie repetat pentru a căuta o nouă seroconversie, în timp ce un IgM pozitiv în prezența IgG ar trebui să fie evaluat suplimentar cu un test de aviditate IgG CMV. Aviditatea IgG maternă scăzută pentru CMV ar indica o infecție recentă și, prin urmare, copilul ar trebui să fie testat și urmărit îndeaproape după naștere. Interpretarea unui titru IgG pozitiv la nou-născut este complicată de prezența IgG matern derivat transplacentar. Copiii neinfectați de obicei prezintă o scădere a IgG în decurs de o lună și nu au titru detectabil la 4-12 luni, în timp ce sugarii infectați vor continua să producă IgG. Testele pentru IgM specific au o specificitate limitată, dar pot ajuta la diagnosticarea unei infecții infantile.

Dacă se pune diagnosticul de infecție CMV congenitală, nou-născutul ar trebui să aibă parte de un examen fizic și neurologic aprofundat, o ecografie tranfontanelară, eventual urmată de imagistică de scanare a creierului prin rezonanță magnetică (IRM), o examinare oftalmologică și teste auditive repetate. Analizele de laborator ar trebui să includă o hemoleucogramă completă, teste pentru funcția hepatică și, de preferat testul lichidului cefalorahidian (LCR). Aproximativ 90% din sugarii cu boală simptomatică CMV, au imagistică anormală a creierului și vor prezenta sechele ale SNC. Cu toate acestea, 30% dintre sugarii cu imagistică normală a creierului vor avea, de asemenea, sechele. Sugarii cu dovezi de implicare neurologică ar trebui considerați drept candidați pentru tratamentul antiviral.

D. Tratament. Ganciclovirul și promedicamentul oral ,Valganciclovir, și-au dovedit eficiența în tratamentul și profilaxia diseminării CMV la pacienții imunocompromiși și la sugari. Cele mai vechi studii la sugarii cu boală CMV simptomatică au prezentat o tendință puternică spre eficacitatea la copiii tratați cu Ganciclovir iv, evaluată prin stabilizarea sau îmbunătățirea SNHL. Studiile ulterioare au indicat faptul că tratamentul cu Valganciclovir extins la copiii simptomatici timp de 6 luni a produs scăderea deficitelor de auz și a întârzierii de dezvoltare la peste 6 săptămâni de tratament. Toxicitatea primară a tratamentului cu Valganciclovir constă într-o ușoară neutropenie. Cu toate acestea, apariția neutropeniei a fost la fel de comună între 6 săptămâni și 6 luni la sugarii care au primit tratament cu Valganciclovir pentru o perioadă lungă sau scurtă de timp - indicând faptul că infecția virală, spre deosebire de tratamentul medicamentos, este principalul factor care contribuie la apariția neutropeniei. Familiile ar trebui să fie sfătuite că, deși dovezile sunt în creștere cu privire la capacitatea Ganciclovirului de a îmbunătăți pe termen lung rezulatele neurologice, există un potențial pentru viitoarele efecte asupra sistemului reproductiv, deoarece atrofia testiculară și tumorile gonadale au fost descoperite la unele animale tratate cu doze farmacologice de Ganciclovir. Mai mult decât atât, eficacitatea tratamentului inițiat la o vârstă <1 lună în cazul unei infecții simptomatice nu este cunoscută, demonstrând importanța diagnosticului precoce. În cele din urmă, deși tratamentul infecției dobândite postnatal este recomandat la sugarii cu un nivel ridicat de imunosupresie, eficacitatea terapiei în infecția CMV postnatală simptomatică la sugari prematuri până la ameliorarea cursului bolii sau îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung este necunoscută. Astfel, tratamentul trebuie recomandat și supravegheat de un medic pediatru specializat în boli infecțioase.

E. Prevenția

1. **Screening-ul.** Deoarece doar aproximativ 1% dintre femei dobândesc infecția primară CMV în timpul sarcinii și nu există în prezent nici o strategie de prevenție disponibilă pentru femeile gravide, care să dovedească eficiență în studiile randomizate, screening-ul pentru femeile cu risc de seroconversie în general, nu este recomandat. Izolarea virusului din cervix sau urina femeilor gravide nu poate fi utilizată pentru a prezice infecția fetală. În cazurile de infecție maternă documentată sau seroconversie, testul cantitativ PCR al lichidului amniotic poate determina dacă fătul a dobândit infecția. Cu toate acestea, consilierea cu privire la o constatare pozitivă a infecției fetale este dificilă, deoarece aproximativ 80% dintre fetii infectați vor avea doar o formă ușoară de boală sau vor fi asimptomatici. Unii cercetători au constatat că încărcăturile virale mari descoperite în lichidul amniotic au avut tendința de a se corela cu rezultate anormale ale neurodezvoltării. Un studiu de caz-control a sugerat un efect protector împotriva afectării neonatale severe prin administrarea imunoglobulinei anti-CMV antenatal la femeile cu anticorpi cu afinitate scăzută la CMV, dar ulterior un trial randomizat controlat a demonstrat că nu există beneficii în prevenirea infecției congenitale. Cu toate acestea, femeile gravide, și în special cele care nasc copii mici, pot fi sfătuite să reducă riscul de achiziție a CMV. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) recomandă ca (i) femeile gravide să își spele mâinile cu săpun și apă după contactul cu scutece sau secrețiile orale; să nu împartă alimente, ustensile, periuțe de dinți și suzete cu copii; și să evite contactul cu saliva atunci când sărută un copil; (ii) femeile însărcinate care dezvoltă boală asemănătoare cu mononucleoza în timpul sarcinii ar trebui evaluate pentru infecția cu CMV și sfătuite cu privire la riscurile pentru nou-născut; (iii) testarea anticorpilor poate confirma infecția CMV anterioară; (iv) beneficiile alăptarii depășesc riscul minim de a dobândi CMV; (v) nu este necesar un screening pentru monitorizarea CMV sau excluderea din școli sau instituții a copiilor CMV-purtători.

2. **Imunizarea.** Imunizarea pasivă cu imunoglobulină anti-CMV hiperimună și imunizare activă cu un vaccin CMV viu atenuat sunt terapiile atractive pentru profilaxia contra infecțiilor congenitale cu CMV. Cu toate acestea, datele din studiile clinice nu au demonstrate eficiența oricăreia dintre aceste abordări. Două vaccinuri cu CMV viu atenuat au fost produse dar eficacitatea lor nu a fost clar stabilită. Un vaccin subunitar constând în glicoproteina imunodominantă majoră prezentă pe suprafața virusului, glicoproteina B (gB), a fost studiat pentru prevenirea achiziției CMV materne după naștere, totuși acesta a fost eficient numai 50% pentru prevenirea infecției CMV. În curs de desfășurare, dezvoltarea vaccinului s-a axat pe complexe glicoproteice distincte și obținerea imunității umorale și celulare, promițând eventuala dezvoltare a unui vaccin matern pentru CMV care va elimina transmiterea infecției congenitale, la fel ca cea a vaccinul pentru virusul rubeolei.
3. **Alimentația cu lapte matern.** Deși laptele matern este o sursă comună pentru infecția CMV postnatală la nou-născut, infecția simptomatică este rară la sugarii la termen. În acest context, protecția împotriva bolii diseminate poate fi asigurată prin IgG matern derivat transplacentar sau anticorpii din laptele matern. Cu toate acestea, poate exista o insuficiență IgG transplacentară care nu va asigura protecție adecvată la sugarii prematuri. Pentru mamele cu nou-născuți ELBW și sugari cu greutate mică la naștere cunoscuți a fi CMV seropozitivi, congelarea laptelui matern va reduce titrul CMV, dar nu va elimina virusul activ. În prezent, nu se recomandă metoda minimizării riscului de expunere la CMV din laptele matern pentru copiii prematuri; laptele matern reprezintă nutriția enterală preferată la sugarii prematuri. Metode de reducere a infecției cu CMV prin alimentația cu lapte de la sân este necesară pentru eliminarea acestui risc la copiii prematuri.
4. **Restricții de mediu.** Centrele de zi și spitalele sunt potențiale medii cu risc crescut pentru contactarea infecției CMV. O serie de studii au confirmat un risc crescut de infecție în rândul îngrijitorilor de zi. Cu toate acestea, nu pare să existe o creștere a riscului de infecție în rândul personalului spitalelor, indicând faptul că igiena mâinilor și măsurile de control ale infecțiilor practicate în spital sunt suficiente pentru a controla răspândirea CMV în rândul angajaților. Din păcate, un astfel de control poate să fie dificil de realizat în centrele de zi. O bună tehnică de spălare a mâinilor ar trebui sugerată femeilor însărcinate cu copii care frecventează grădinițe, mai ales dacă aceste femei sunt cunoscute a fi seronegative. Determinarea sensibilității CMV la aceste femei prin serologie poate fi utilă pentru consiliere.
5. **Restricții privind produsele de transfuzie.** Riscul dobândirii prin transfuzie a infecției CMV la nou-născut a fost aproape eliminat prin utilizarea produselor de transfuzie de la donatori cu anticorpi CMV negativi, prin crioprezervarea pungilor de celule roșii din sânge (PRBC)

în glicerină sau prin eliminarea celulelor albe din sânge. Este important în special să folosiți sângele din una din aceste surse la prematuri și la copiii cu greutate mică la naștere (vezi Capitolul 42).

III. HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV: PERINATAL). HSV este un virus ADN dublu-catenar, cu două tipuri de virusuri distincte: tipurile 1 și 2. HSV-2 a fost anterior cauza primară a leziunilor genitale, pe când HSV-1 a devenit tipul predominant de virus în leziunile genitale ale femeilor tinere. Ambele tipuri produc sindroame neonatale imposibil de distins clinic. Virusul poate determina o boală localizată a pielii, ochiului sau gurii (SEM) sau poate să disemineze prin răspândirea de la celulă la celulă sau prin viremie. După adsorbția și penetrarea celulei gazdă, se efectuează replicarea virală, rezultând inflamarea celulară, necroza hemoragică, formarea de incluziuni intranucleare, citoliza și moartea celulelor.

A. Epidemiologie. Achiziția de HSV are ca rezultat o boală pe toată durata vieții, cu reactivarea periodică a virusului și afectarea mucoaselor. Cel puțin 80% din populația SUA este infectată cu HSV de tip 1 până în al cincilea deceniu de viață, acesta fiind cauza bolii oro-labiale recurente și o cauză în creștere a bolii genitale. În conformitate cu ancheta National Health and Nutrition Examination între 2005 și 2008 seroprevalența generală a HSV-1 și -2 în Statele Unite la persoanele cu vârste cuprinse între 19 și 49 de ani era de 54%, respectiv de 16%. Femeile fără expunere anterioară la HSV au 4% șanse de a dobândi infecția primară în timpul sarcinii și o șansă de 2% a unei infecții acute non-primare cu HSV-1 sau -2 (infectate anterior cu tipul HSV alternativ). Majoritatea acestor achiziții noi de HSV vor fi asimptomatice.

Infecția la nou-născut se produce ca urmare a expunerii directe la virus, cel mai frecvent în perioada perinatală datorită boli genitale materne sau prin reactivarea virusului asimptomatic. Într-un studiu, ulcerațiile caracteristice de la nivelul organelor genitale au fost prezente numai în două treimi din tracturile genitale din care HSV ar putea fi izolat. Se estimează că până la 0,4% din toate femeile care se prezintă pentru a naște răspândesc virusul, și mai mult de 1% din toate femeile cu antecedente de infecție HSV recurentă asimptomatică împrăștie HSV la naștere. Cu toate acestea, **este esențial să recunoaștem că majoritatea mamelor cu nou-născuți cu HSV neonatal nu au antecedente de erupții HSV.** Aproximativ 30-50% dintre sugari vor dobândi infecție cu HSV dacă mama are HSV primar aproape de momentul nașterii, în timp ce <1% dintre sugari sunt infectați dacă s-au născut dintr-o femeie cu imunitate preexistentă (boală recurentă). În plus, o treime din sugarii născuți de mamele care au dobândit recent HSV-2 sau -1, deși deja au fost infectate cu celălalt tip de HSV (nonprimar, primul episod definit prin detectarea virusului în tractul genital matern la momentul nașterii, dar nu a fost identificat răspunsul IgG pentru identificarea HSV specifică tipului), pot dobândi infecție cu HSV. Acest lucru se poate datora protecției anticorpilor specifici materni din sângele nou-născutului sau prezenți în canalul vaginal. În general incidența infecției cu HSV la nou-născut este estimată la 1 din 3.000 la 1 la 20.000 (sau 200-1.333 sugari pe an) în Statele Unite.

B. Transmitere

1. **Transmiterea intrapartum** este cea mai frecventă cauză a infecțiilor neonatale cu HSV. Aceasta este asociată în primul rând cu răspândirea activă a virusului din cervix sau vulvă în momentul nașterii. Până la 90% din infecțiile la nou-născuți apar ca urmare a transmiterii intrapartum. Imunitatea maternă, suma cantităților și duratei legate de împrăștierea virusului matern sunt determinanții majori ai transmiterii peripartum. Riscurile de transmitere cele mai mari sunt în infecția maternă primară din timpul sarcinii, față de infecția acută non-primară cu HSV-1 sau -2 care este următoarea cea mai riscantă. De fapt, atunci când anticorpii materni sunt prezenți, riscul de achiziție a HSV, chiar și pentru nou-născutul expus la naștere este mult mai scăzut decât în cazul infecției materne primare. Mecanismul exact de acțiune al anticorpilor materni în prevenirea infecțiilor perinatale nu este cunoscut, dar prezența anticorpilor dobândiți transplacentar este asociată cu risc redus de boală severă la nou-născut după expunerea la HSV perinatal. Riscul de infecție intrapartum crește prin ruptura membranelor, în special atunci când sunt rupte de peste 4 ore. În cele din urmă, metode directe pentru monitorizarea fetală, cum ar fi cea cu electrozi pe scalp, cresc riscul de transmitere în cadrul difuzării active. Cel mai bine este să evitați aceste tehnici, dacă este posibil, la femeile cu istoric de infecție recurentă sau suspiciune de boală HSV primară.
2. **Transmiterea antenată.** Infecția *in utero* cu HSV a fost documentată dar este destul de rară. Avortul spontan are loc datorită infecției materne primare înainte de vârsta de gestație de 20 de săptămâni, dar riscul real al infecției la începutul primului trimestru asupra fătului nu este cunoscut. Infecțiile fetale pot să apară fie prin transmitere transplacentară sau pe cale ascendentă acestea fiind documentate în context primar și, rareori, recurent al bolii materne. Este posibil să existe o gamă largă de manifestări clinice, de la afectarea localizată a pielii sau a ochiului până la boala multiorganică și malformații congenitale. Corioretinita, microcefalia și hidrocefacia pot fi prezente la acest număr mic de pacienți infectați congenital.
3. **Transmiterea postnatală.** Un procent mic de infecții neonatale cu HSV rezultă prin expunerea postnatală la HSV (~10%). Printre sursele potențiale de infecție se numără răspândirea orofaringiană simptomatică și asimptomatică, de la oricare dintre părinți, personalul spitalului sau alte persoane de contact și leziunile mamare ale mamei. Măsurile de reducere la minim a expunerii din aceste surse sunt discutate în textul următor.

C. Manifestări clinice. Morbiditatea și mortalitatea datorată HSV neonatal se corelează cel mai bine cu trei categorii de boli. Acestea sunt (i) infecții localizate la SEM, (ii) encefalita cu sau fără boală muco-cutanată localizată, și (iii) infecția diseminată cu implicare multiplă a organelor.

1. **Infecția SEM.** Aproximativ 50% dintre sugarii cu HSV au boală cu localizare la nivelul pielii, ochilor sau membranelor mucocutanate. Veziculele apar de obicei în a șasea până în a noua zi de viață. Un buchet de vezicule se dezvoltă adesea pe o zonă delimitată a corpului, unde s-ar putea produce contactul direct cu virusul. Veziculele apar la 90% din sugarii cu infecție muco-cutanată localizată iar boala recurentă este comună. Morbiditatea semnificativă poate să apară la acești copii chiar dacă semnele de boală diseminată lipsesc în momentul diagnosticării. Mai mult de 10% dintre sugari prezintă mai târziu întârzieri neurologice iar la sugarii cu keratoconjunctivită poate să apară corioretinita, cataracta și retinopatia. Astfel, monitorizarea oftalmologică și neurologică este importantă la toți sugarii cu

HSV mucocutanat. Copiii cu trei sau mai multe episoade de recurențe cu vezicule, care probabil reflectă controlul imunologic slab asupra replicării virusului, au un risc crescut de complicații neurologice.

2. **Infecția SNC.** Aproximativ o treime din nou-născuții cu HSV prezintă encefalită în absența bolii diseminate, și până la 60% dintre acești sugari nu au vezicule mucocutanate. De obicei, acești copii devin simptomatici la 10-14 zile de viață și pot prezenta letargie, convulsii, temperatură instabilă și hipotonie. În determinarea bolii diseminate, se consideră că HSV invadează sistemul nervos central prin răspândire hematogenă. Cu toate acestea, infecția SNC poate apărea în absența bolii diseminate, cel mai adesea la sugarii care au șuntat transplacentar anticorpii neutralizatori virali, care pot proteja împotriva diseminării pe scară largă dar nu influențează replicarea virală intraneuronală. Mortalitatea este mare fără tratament și ajunge la aproximativ 15% cu tratament. Întârzierea tratamentului este asociată cu creșterea mortalității, subliniind necesitatea terapiei precoce atunci când este suspectată infecția neonatală cu HSV. Aproximativ două treimi dintre sugarii supraviețuitori au afectări neurologice și de dezvoltare. Sechelele pe termen lung din encefalita acută HSV includ microcefalie, hidranencefalie, chisturi porencefalice, spasticitate, cecitate, surditate, corioretinită și dificultăți de învățare.
3. **Infecția diseminată.** Aceasta este cea mai severă formă de infecție neonatală cu HSV. Reprezintă aproximativ 22% din totalul copiilor cu infecție neonatală cu HSV și poate determina o mortalitate de peste 50%. Pneumonia și hepatita fulminantă sunt asociate cu o mortalitate mai mare. Simptomele debutează de obicei în prima săptămână de viață. Ficatul, suprarenalele și alte organe sunt de obicei implicate. Aproximativ două treimi dintre sugari au și encefalită. Constatările clinice includ convulsii, șoc, detresă respiratorie, coagulare intravasculară diseminată (CID) și insuficiență respiratorie. Erupția cutanată veziculară tipică poate să lipsească la aproximativ 20% dintre sugari. Patruzeci la sută dintre nou-născuții care supraviețuiesc au morbidități pe termen lung.

D. Diagnostic. Infecția cu HSV trebuie luată în considerare pentru diagnosticul diferențial al nou-născuților bolnavi cu o varietate de manifestări clinice. Acestea includ anomalii ale SNC, febră, șoc, CID și/sau hepatită. HSV ar trebui, de asemenea să fie luat în considerare la sugarii cu suferință respiratorie fără o cauză bacteriană evidentă sau evoluție clinică și diagnostic în concordanță cu prematuritatea. Posibilitatea infecției cu HSV concomitent cu alte afecțiuni comune ale copilului prematur trebuie avută de asemenea în vedere. Izolarea **virală sau detectarea PCR a ADN-ului viral** în cadrul clinic adecvat rămâne critică pentru diagnostic. Pentru nou-născutul cu leziuni mucocutanate, țesutul trebuie să fie răzuit de la nivelul veziculelor, fixat pe mediu de transport viral potrivit și procesat prompt pentru cultură și/sau PCR într-un laborator de diagnostic virologic. Virusul poate fi izolat sau detectat de asemenea din orofaringe și nazofaringe, conjunctive, scaun, urină și LCR. În absența unei erupții cutanate veziculare, izolarea virală sau detectarea din aceste situsuri poate ajuta la diagnosticarea bolii diseminate sau a encefalitei cu HSV. În encefalită, un nivel ridicat al proteinelor în LCR și pleiocitoza sunt adesea observate, dar valorile inițiale pot fi în limite normale. Prin urmare, examinările în serie ale LCR pot fi foarte importante. Electroencefalografia și tomografia computerizată (CT)/IRM sunt, de asemenea, utile în diagnosticul encefalitei HSV. Izolarea virusului din LCR a avut succes în mai mult de 40% din cazuri, iar ratele de detecție în LCR prin PCR pot ajunge la aproape 100%. Combinația de serologii HSV-1 și -2 este de mică valoare, deoarece multe femei sunt infectate cu HSV-1 iar aceste teste au de obicei un timp de întoarcere relativ lent; totuși, obținerea anticorpului specific tip (HSV-1 sau -2) are o sensibilitate caracteristică de 80-98% și o specificitate de >96% pentru identificarea infecției materne anterioare și, astfel, va contribui la evaluarea riscului nou-născutului de achiziționare a HSV. Detecția IgM specifică HSV pentru sugari nu este utilă. Modificările probelor de laborator observate în boala diseminată includ creșterea nivelului transaminazelor hepatice, hiperbilirubinemia directă, neutropenia, trombocitopenia și coagulopatiile. Un desen interstițial difuz este de obicei prezent pe radiografiile sugarilor cu pneumonie cu HSV.

E. Tratament. Terapia antivirală cu Aciclovir (un analog nucleozidic selectiv care inhibă replicarea HSV) este foarte eficientă în acest context, dar timpul inițierii terapie este critic. Tratamentul este indicat pentru toate formele de boală neonatală HSV. Studiile inițiale cu antivirale au fost efectuate cu Vidarabină, care a redus morbiditatea și mortalitatea nou-născuților infectați cu HSV. Mortalitatea prin encefalită a fost redusă de la 50% la 15%, iar în boala diseminată de la 90% la 70%. Ulterior, studiile au constatat că aciclovirul este la fel de eficient ca vidarabina pentru tratamentul HSV neonatal. În plus, aciclovirul este un inhibitor selectiv al replicării virale cu efecte secundare minime asupra gazdei și poate fi administrat în volume relativ mici prin perfuzia de scurtă durată. Recomandările includ tratarea sugarilor cu boală limitată la SEM cu Aciclovir 20 mg/kilogram la fiecare 8 ore timp de 14 zile, și cei cu bolă SNC sau boală diseminată timp de cel puțin 21 de zile sau mai mult dacă PCR al LCR rămâne pozitiv. Sugarii cu afectare oculară ar trebui evaluați oftalmologic și tratați cu agenți antivirali oftalmici local în plus față de terapia parenterală. Terapia orală, cu Valaciclovir nu este recomandată pentru tratamentul inițial. Totuși, Aciclovirul oral ca terapie supresivă după tratamentul inițial acut cu doza de 300 mg/m^2/doză administrată de trei ori pe zi timp de 6 luni, a fost benefică în ameliorarea rezultatului dezvoltării pentru nou-născuții cu infecție HSV neonatală. Alte rapoarte au arătat rezultate bune la sugarii infectați perinatal tratați cu terapie supresivă în doze mai mari de Aciclovir pe cale orală la 2 ani de viață.

F. Prevenția

1. **Strategii în sarcină.** Femeile gravide cunoscute a fi HSV-seronegative (sau seronegativ pentru HSV-1 sau -2) trebuie să evite contactul sexual în al treilea trimestru cu un partener cunoscut seropozitiv HSV. Pentru femeile care dobândesc HSV primar în timpul sarcinii sau care au episoade recurente, câteva studii au arătat eficacitatea și siguranța tratamentului la gravidele cu infecție HSV primară, clinic simptomatică, cu o cură de 10 zile de aciclovir (terapie orală sau IV dacă boala este mai severă) și reducerea riscului ulterior dacă nasc prin cezariană. De asemenea, este recomandat ca femeile cu HSV-2 să fie testate pentru HIV din cauza faptului că persoanele HSV-2 seropozitive prezintă un risc dublu de infectare cu HIV față de cele care sunt seronegative pentru HSV-2.
2. **Strategii de naștere.** Operația cezariană se recomandă femeilor cu leziuni genitale active sau simptome prodromale la momentul nașterii. Principala

problemă în dezvoltarea strategiilor antenatale pentru prevenirea transmiterii HSV este incapacitatea de a identifica răspândirea virusului în momentul nașterii. Identificarea virală necesită izolarea prin cultură de țesut sau PCR, deci orice încercare de a identifica femeile care ar putea răspândi HSV la naștere ar necesita prelevarea probelor cervicale prenatal și întoarcerea rapidă cu detectarea virusului. Din pacate, astfel de culturi de screening luate înainte de travaliu nu reușesc să prezică excreția activă la naștere. Până când sunt disponibile mai multe tehnici de detecție rapidă a HSV, singura recomandare clară care poate fi făcută este de naștere prin operație cezariană dacă leziunile genitale sunt prezente la debutul travaliului. Eficacitatea acestei abordări poate fi diminuată atunci când membranele sunt rupte de peste 4 ore. Cu toate acestea, este recomandat în general, ca operația cezariană să fie luată în considerare chiar și cu membrane rupte de mai mult timp. La femeile cu antecedente de herpes genital, ar trebui să se efectueze o examinare atentă pentru a stabili dacă leziunile sunt prezente atunci când începe travaliul. Dacă se observă leziuni, ar trebui efectuată o operație cezariană. Dacă nu sunt identificate leziuni, nașterea vaginală este recomandată, dar trebuie recoltată o probă din colul uterin pe un tampon pentru cultură și/sau PCR și de asemenea trebuie efectuată serologia maternă pentru a determina dacă a apărut o infecție non-primară cu HSV-1 sau -2. Femeile cu boală clinică cunoscută sau dovezi serologice ale tulpinilor primare sau infecție non-primară primul episod pot fi tratate cu Aciclovir în apropierea termenului până la naștere, permițând astfel o naștere vaginală dacă nu există leziuni vizibile, însă impactul acestei strategii asupra prevenirii bolilor neonatale nu este stabilit.

3. **Managmentul nou-născutului cu risc de HSV** (Tabelul 48.2). În prezent, nu există date care să susțină utilizarea profilactică a agenților antivirali sau a imunoglobulinelor pentru a împiedica transmiterea virusului la nou-născut. Copiii care au fost născuți din greșeală pe cale ale vaginală în prezența leziunilor cervicale ar trebui să fie izolați de ceilalți sugari, și o cultură pe tampon ar trebui să fie obținută din orofaringe/nazofaringe, conjunctive și anus pentru detectarea virală la vârsta de 12-24 de ore de viață. Dacă mama nu are istoric de infecție cu HSV, se inițiază tratamentul cu Aciclovir în așteptarea rezultatelor de laborator. Dacă mama poate fi identificată ca având infecție recurentă, riscul de infecție neonatală este scăzut, iar părinții ar trebui să fie instruiți să consulte medicul pediatru dacă apare o erupție cutanată sau alte modificări clinice (letargie, tahipnee, alimentație dificilă). Urmărirea pediatrică săptămânală în prima lună de viață este recomandată. Dacă se identifică mama cu o infecție primară sau non-primară, primul episod și cu o leziune genitală, unii experți recomandă tratarea copilului 10 zile cu Aciclovir chiar și fără simptomatologie sau detectarea virusului la sugar. Nou-născuții cu o cultură pozitivă sau PCR pozitiv din orice loc sau cu simptome clinice prezente ar trebui să beneficieze imediat de repetarea culturilor și de inițierea terapiei antivivale. Înainte de a începe tratamentul cu Aciclovir, copilul trebuie să aibă cultură pe tampon de la nivel conjunctival, nazofaringian sau anal/PCR cu încărcătura virală plasmatică și evaluare LCR pentru pleiocitoză și PCR din ADN pentru HSV. Dovezile privind diseminarea bolii ar trebui evaluate prin transaminazele hepatice, hemoleucograma completă și testele

Tabelul 48.2. Managementul copilului născut din mamă cu infecție activă cu HSV

Primul episodul matern primar sau non primar (HSV PCR sau culturi genitale pozitive, HSV-1 specific sau HSV-2 IgG negative
■ Primul episodul matern primar sau non primar (HSV PCR sau culturi genitale pozitive, HSV-1 specific sau HSV-2 IgG negative
■ Determinați expunerea la HSV prin PCR și culturi din sacul conjunctival, nazofaringe și anus. □ Recoltați PCR HSV sangvin, ALT seric. □ Recoltați LCR pentru PCR HSV, HLG și biochimie. □ Inițierea tratamentului cu Aciclovir în timp ce se așteaptă rezultatele testelor de laborator sau dacă apar semne HSV neonatale
■ Dacă PCR sau culturile sunt pozitive sau dacă sunt semne de HSV neonatal se va iniția tratamentul cu Aciclovir (60 mg/kg/zi împărțit în 3 doze × 14 zile (SEM) sau 21 de zile (boala diseminată/LCR)).
■ Dacă primul episod infecțios, primar sau non primar, al mamei este confirmat, deși nu sunt semne de virulență pozitivă, unii experți recomandă 10 zile de Aciclovir.
Infecție recurentă, activă la naștere (PCR HSV sau culturile din leziunile genitale pozitive, IgG HSV specific pozitiv)
■ Determinați expunerea la HSV prin PCR și culturi din sacul conjunctival, nazofaringe și anus □ Recoltați sânge pentru PCR HSV
■ Tratați cu Aciclovir dacă PCR sau culturile sunt pozitive sau sunt semne de infecție HSV
PCR, reacție de polimerizare în lanț, IgG, imunoglobulina G, ALT, alanin aminotransferaza, LCR, lichid cefalorahidian, SEM, piele, ochi sau gură, SNC, sistem nervos central.

de coagulare pentru tulburări hematologice și de coagulare și o radiografie toracică dacă apar simptome de detresă respiratorie.

4. **Strategii postnatale.** Sugarii și mamele cu leziuni HSV ar trebui să fie izolați împreună. Spălați cu atenție mâinile și împiedicați orice contact direct al copilului cu leziuni asupra îngrijitorilor. Alaptarea trebuie evitată dacă există leziuni la nivelul sânilor, iar femeile cu HSV oral trebuie să poarte o mască în timp ce alăptează. Personalul din spital cu infecție HSV orolabial prezintă un risc scăzut pentru nou-născut, deși ar trebui recomandată utilizarea măștilor de față dacă sunt prezente leziuni active. Desigur, spălarea mâinilor sau folosirea mănușilor ar trebui să fie din nou subliniată. Excepție de la aceste ghiduri face personalul cu absese hepatice. Pentru că aceste persoane au un nivel ridicat de risc de diseminare virală și transmiterea poate să apară în ciuda utilizării mănușilor, acești indivizi nu ar trebui să îngrijească nou-născuți.

IV. PARVOVIRUS B19 (CONGENITAL). Parvovirusurile sunt virusuri mici, neîncapsulate, ADN monocatenare. Oamenii sunt singura gazdă cunoscută. Receptorul celular pentru parvovirusul B19 este antigenul P, care se găsește pe eritrocite, eritroblaste, megacariocite, celule endoteliale, placentă, ficatul fetal și celulele inimii. Această specificitate tisulară se corelează cu infecția fetală). Lipsa antigenului P este extrem de rară, dar aceste persoane sunt rezistente la infecțiile cu parvovirus.

A. Epidemiologie. Transmiterea parvovirusului rezultă după contactul cu secrețiile din aparatul respirator, sânge/produse din sânge sau prin transmitere verticală. Cazurile pot să apară sporadic sau în situații de focar (în special în școli la sfârșitul iernii și primăvara devreme). Răspândirea secundară are loc la cel puțin jumătate din persoanele susceptibile din casă. Infecția este foarte frecventă, astfel încât 90% dintre persoanele vârstnice sunt seropozitive. Prevalența infecției crește pe tot parcursul copilarie, astfel încât aproximativ jumătate dintre femeile de vârstă fertilă sunt imune, iar cealaltă jumătate sunt susceptibile la infecții primare. Anual gradul de seroconversie la aceste femei este de 1,5%; cu toate acestea, deoarece evaluarea statutului de infecție cu parvovirus nu face parte din testarea prenatală de rutină iar infecția clinică este adesea asimptomatică, rata infecției fetale la femeile la care se produce seroconversia în timpul sarcinii nu este cunoscută. Mamele copiilor mici, profesorii din școlile primare sau îngrijitorii copiilor pot prezenta cel mai mare risc de expunere. Din păcate, timpul cel mai mare de transmisibilitate al parvovirusului este înainte de apariția simptomelor sau a erupțiilor cutanate. În plus, 50% dintre contactele contagioase pot să nu prezinte erupție cutanată și 20% pot fi asimptomatice. Perioada de incubație este, de obicei, între 4 și 14 zile, dar poate fi de până la 21 de zile. Erupțiile cutanate și simptomele la nivelul articulațiilor apar în 2-3 săptămâni după infecție. Virusul este, de obicei, răspândit prin intermediul secrețiilor respiratorii, care sunt clare la pacienții cu eritem infecțios tipic sau imediat după debutul erupției cutanate. Epidemiologia focarelor de eritem comunitar infectios sugerează că riscul de infecție la profesorii susceptibili este de aproximativ 19% (comparativ cu 50% pentru contactele din cadrul familial). Acest lucru ar reduce riscul de boală fetală B19 până la <1%. Prin urmare, nu sunt necesare precauții speciale în această situație. De fapt, este posibil să existe o infecție larg răspândită, atât la adulți, cât și la copii, oferind o rată constantă a expunerii de fond care nu poate fi modificată.

Rata generală a transmiterii verticale a parvovirusului de la mamă cu infecție primară la fătul ei este de aproximativ 30%. Riscul de pierdere a fătului (3-6%) este cel mai mare atunci când infecția maternă apare în prima jumătate a sarcinii. Moartea fetală apare, de obicei, în decurs de 6 săptămâni de la infecția maternă. Riscul de hidrops fetal este de aproximativ 1%. Prin urmare, parvovirus B19 ar putea fi cauza a aproximativ 1.400 de cazuri de deces fetal sau hidrops fetal în fiecare an în Statele Unite.

B. Transmiterea este de la mamă la făt antenatal, se încadrează în categoria infecțiilor congenitale. Acest tip de infecție provoacă anumite anomalii clinice (care sunt de obicei anemie cu sau fără trombocitopenie și uneori miocardită).

C. Manifestări clinice

1. Boala la copii. Parvovirusul B19 a fost asociat cu o varietate de erupții cutanate, incluzând erupția cutanată tipică a eritemului infectiosum (a

cincea boală). La aproximativ 60% dintre copiii de vârstă școlară cu eritem infectiosum, febra apare cu 1-4 zile înainte de apariția erupției faciale. Simptomele asociate includ mialgii, respirație superficială sau simptome gastro-intestinale și stare de rău, dar aceste simptome se remit după apariția erupției cutanate. Erupția este, de obicei, maculară, progresează până la extremități și trunchi, și poate implica palmele și tălpile. Erupțiile cutanate pot fi pruriginoase și pot să reapară. Acești copii sunt cei mai susceptibili pentru infecție înainte de declanșarea febrei sau a erupției cutanate. În colectivități, cum ar fi săli de clasă, apariția unui copil clinic simptomatic ar putea să necesite consolidarea bunelor practici de spălare a mâinilor printre potențialele femei gravide seronegative.

2. Boala la adulți. Prezentarea tipică de la vârsta școlară a eritemului infecțios poate să apară la adulți, dar artralgia și artrita sunt mult mai comune. Un procent de 60% dintre adulții cu infecție cu parvovirus B19 pot prezenta inflamație acută a articulațiilor, cel mai frecvent implicând articulațiile periferice (simetric). Erupțiile cutanate și simptomele articulare apar în 2-3 săptămâni după infecție. Artrita poate persista ani de zile și poate fi asociată cu dezvoltarea artritei reumatoide.

3. Manifestări mai puțin frecvente ale infecției cu parvovirus B19

a. Infecție la pacienții cu anemie severă sau imunosupresie. Parvovirusul B19 a fost identificat ca o cauză persistentă și profundă de anemie la pacienții cu fluctuații rapide ale celulelor roșii din sânge, inclusiv la aceia cu siclemie (SC), boala hemoglobinei (Hb) SC, talasemia, sferociteoza ereditară și deficitele de enzime celulare, cum ar fi piruvat-kinaza. Parvovirusul B19 a fost, de asemenea, asociat cu aplazia cronică a celulelor roșii din sânge la pacienții imunosupresați.

b. Infecție fetală. Deși parvovirusul B19 are o variație genotipică, nu a fost demonstrată variația antigenică între izolate. Parvovirusurile tind să infecteze celulele care se divizează rapid și pot fi transmise prin placentă, reprezentând o potențială amenințare pentru făt. Bazat în principal pe demonstrarea ADN-ului viral în probele de țesut fetal, parvovirusul B19 a fost implicat în aproximativ 10% din cazurile de hidrops fetal. Secvența patogenă presupusă este următoarea: infecție primară maternă → transfer transplacentar al virusului B19 → infecție a precursorilor celulelor roșii din sânge → restricționarea producției de celule roșii → anemie severă (Hb <8 g/dl) → insuficiență cardiacă congestivă → edem. În plus, B19 a fost detectat în țesuturile cardiace de la fetii avortați. B19 poate provoca miocardită fetală care poate contribui la dezvoltarea hidropsului. În cele din urmă, hepatita fetală cu afectarea severă a ficatului a fost documentată. Deși au existat cazuri rare de sugari cu anomalii fetale și infecții cu parvovirus, este puțin probabil ca acesta să provoace anomalii fetale. Prin urmare, avortul terapeutic nu ar trebui recomandat la femeile infectate cu parvovirus în timpul sarcinii. Mai degrabă, sarcina trebuie urmărită cu atenție prin examinarea frecventă și ultrasonografie pentru semne de afectare fetală.

D. Diagnostic. Parvovirusul B19 nu va crește în culturile de țesut standard, deoarece oamenii sunt singura gazdă. Determinarea nivelelor serice ale IgG și IgM este cel mai practic test. IgG B19 seric este absent la gazdele susceptibile și IgM

apare în ziua 3 a unei infecții acute. IgM seric poate fi detectat la până la 90% dintre pacienții cu infecție acută B19, iar nivelele serice încep să scadă din a doua până la a treia lună după infecție. IgG seric apare la câteva zile după IgM și poate persista ani de zile. De asemenea, serul sau plasma pot fi evaluate pentru ADN viral prin PCR definind infecția recentă. Antigenele virale pot fi detectate direct în țesuturi prin radioimunoanaliză, testul de dozare enzimatică (ELISA), imunofluorescența, hibridizarea acidului nucleic *in situ* sau PCR. Aceste tehnici pot fi valoroase în anumite situații clinice cum ar fi examinarea țesuturilor de la fetii cu hidrops sau determinarea infecției (PCR).

E. Tratament. Tratamentul este, în general, de susținere. Imunoglobulina intravenoasă (IGIV) a fost utilizată cu succes la un număr limitat de pacienți cu tulburări hematologice severe legate de infecția persistentă cu parvovirus. Rațiunea pentru această terapie rezultă din observațiile: (i) răspunsul imun primar la infecția cu B19 este producerea de celule specifice IgM și IgG, (ii) apariția anticorpilor sistemici coincide cu remiterea simptomelor clinice și (iii) anticorpii sistemici previn infecția. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii controlate pentru stabilirea eficacității profilaxiei IGIV sau a terapiei pentru infecțiile cu B19. Nu sunt recomandări privind utilizarea IVIG în timpul sarcinii. O atenție sporită trebuie atribuită sarcinilor în care se agravează hidropsul fetal, acolo unde sunt necesare transfuzii de sânge intrauterine, în special dacă Hb fetală este de <8 g/dl. Riscul/beneficiul acestei proceduri pentru mamă și pentru făt ar trebui evaluat deoarece la unii fetuși hidropsul se va îmbunătăți fără intervenție. În unele cazuri, dacă există, miocardiopatie fetală secundară infecției cu parvovirus, funcția cardiacă poate fi inadecvată pentru a gestiona transfuzia. Încercări de identificare a altor cauze ale hidropsului fetal sunt în mod evident importante (vezi Capitolul 26).

F. Prevenția. Cele trei grupe de femei gravide de interes în momentul examinării riscul potențial al bolii parvovirusului fetal sunt (i) cele expuse prin contact cu un aparținător infectat, (ii) profesorii de școală și (iii) asistenții medicali. Pentru fiecare, măsurarea nivelelor serice ale IgG și IgM poate fi utilă în determinarea riscului sau infecției acut după expunerea la B19. Riscul bolii fetale este mic pentru femeile gravide asimptomatice în comunitățile în care apar epidemii de eritem infectiosum. În această situație, nu pot fi indicate teste de diagnosticare speciale sau măsuri de precauție. În orice caz, contactul cu pacientul cu eritem infectiosum unde locuiesc femei însărcinate prezintă risc crescut de infecție acută B19. Riscul estimat de infecție la un adult expus prin boala unui membru al familiei este de aproximativ 50%. Având în vedere un risc estimat de 5% pentru boala fetală severă în infecția acută maternă cu B19, riscul de hidrops fetal este de aproximativ 2,5% pentru femeile gravide susceptibile expuse la contactul cu un membru al familiei infectat în primele 18 săptămâni de gestație. Gestionarea acestor femei poate include următoarele:

1. **Determinarea sensibilității la infecții acute** prin IgG și IgM serice și PCR
2. La femeile sensibile sau cu infecție acută, **ecografii fetale repetate** pentru a monitoriza creșterea fătului și evoluția posibilă a hidropsului.
3. Determinări **serice ale alfa-fetoproteinei serice materne (AFP),** (AFP poate crește cu până la 4 săptămâni înainte de evidențierea ecografică a hidropsului fetal), deși această analiză are o valoare incertă.

4. Determinarea **IgM fetale sau ADN-ului PCR** prin prelevarea percutanată de probe de sânge din cordonul ombilical (PUBS). Utilitatea acestei metode este discutabilă având în vedere raportul risc/beneficiu relativ ridicat în prezent, mai ales pentru că nu este clar dacă gestionarea obstetricală va modifica rezultatele. Ar putea fi utilă confirmarea etiologiei B19 când este prezent hidropsul fetal.

Având în vedere prevalența ridicată a B19, riscul scăzut de boală fetală severă și faptul că încearcă să evite potențialele riscuri doar reduc dar nu elimina expunerea; excluderea din școli a profesoarelor însărcinate nu este recomandată. O abordare similară poate fi aplicată pentru gravidele care lucrează în domeniul medical la care principala expunere este reprezentată de copiii infectați care se prezintă în camera de gardă sau cabinetul medicului. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, erupția tipică de eritem infectiosum poate fi deja prezentă, moment în care infecțiozitatea este scăzută. Mai mult, precauțiile îndreptate spre minimizarea expunerii la secrețiile respiratorii pot fi luate în considerare pentru a reduce riscul de transmitere. O atenție deosebită trebuie acordată secțiilor de pediatrie, acolo unde există pacienți imunocompromiși sau pacienți cu anemii hemolitice la care boala B19 este suspectată. Acești pacienți pot împrăștia virusul dincolo de perioada inițială cu simptome clinice, în special atunci când se prezintă cu criză aplastică. În acest context, poate exista un risc semnificativ pentru răspândirea virusului B19 la angajații medicali susceptibili sau la alți pacienți cu risc pentru criza aplastică indusă de B19. Pentru a minimiza acest risc, la pacienții cu crize aplastice din infecțiile cu B19 ar trebui menținute precauțiile cu privire la contact, măștile trebuie purtate la un contact strâns și pentru sănătatea gravidelor din serviciile medicale, acestea nu ar trebui să aibă grijă de acești pacienți.

V. HIV (CONGENITAL ȘI PERINATAL).

HIV este un retrovirus și agent cauzal al infecției pe tot parcursul vieții și a SIDA, pentru care nu există nici un tratament. Virusul se leagă de celula gazdă $CD4^+$ și un coreceptor al chemokinelor și nucleul viral intră în citoplasma celulei gazdă. Virusul utilizează revers transcriptaza pentru a sintetiza ADN-ul din ARN-ul său viral, iar acest ADN viral se integrează în genomul gazdei. La activarea celulelor, ADN-ul viral este transcris în ARN și proteinele virale sunt sintetizate. Virionul își dobândește stratul de protecție exterior pe care-l implantează pe suprafața celulei gazdă și devine apoi infecțios pentru alte celule $CD4^+$. Genomul constă în cele trei gene găsite în toate retrovirusurile (*gag, pol, env*), împreună cu cel puțin șase gene suplimentare, inclusiv gp120, care este necesară pentru legarea virusului la celulele țintă. Când limfocitele infectate cu HIV sunt activate, mulți virioni pot fi transcriși, iar celula poate fi lizată sau apoptozată, fiecare având ca rezultat moartea celulelor gazdă. Deoarece linfocitele T $CD4^+$ sunt esențiale pentru dezvoltarea unui răspuns imun adecvat la aproape toți agenții patogeni, gazda cu un număr de celule $CD4^+$ T sub 200/μL este extrem de sensibilă la infecțiile oportuniste și malignitățile care definesc SIDA.

A. Epidemiologie. HIV-1 este cauza principală a infecției HIV și a infecțiilor perinatale cu HIV în Statele Unite și în întreaga lume. Virusul HIV-2 are un curs clinic mai benign și este din punct de vedere geografic în primul rând limitat la Africa de Vest.

1. **La nivel național**, în Statele Unite rapoartele Centrului pentru Controlul și Prevenirea Bolilor arată că în prezent există 1,2 milioane de persoane care trăiesc cu HIV-1. Deși rata de transmisie a scăzut cu aproape două treimi din perioada de vârf, rata anuală de infecție nouă de aproximativ 50.000 a fost relativ neschimbată de la sfârșitul anilor 1990. Dintre aceste noi infecții, anumite grupuri au rate de infectare disproporționat de mari, inclusiv bărbații care fac sex cu bărbați (MSM) și afroamericanii. În mod remarcabil, una din șapte persoane infectate cu HIV nu cunoaște modul de transmitere, împiedicând eforturile de reducere suplimentară a transmiterii. Rata mortalității scăzută din ultimii ani este în mare parte atribuită accesului la mai multe potențiale terapii antiretrovirale disponibile începând cu 1996. În anul 2012, au existat aproximativ 13.700 de decese la persoanele cu SIDA.

   Aproximativ 23% dintre cei care trăiesc cu infecție HIV în Statele Unite sunt femei, majoritatea de vârstă fertilă, cu rate mai mari la femeile afro-americane. Pentru 85% dintre aceste **femei**, comportamentul principal este contactul heterosexual cu o persoană infectată cu HIV sau comportament de risc necunoscut (presupus contact heterosexual cu o persoană cu statut pozitiv necunoscut). Cu toate acestea, în 2011, doar 45% din femeile infectate cu HIV au fost implicate în îngrijire și doar 32% au obținut remisia virală. Deși au avut succese enorme, reducerile transmiterii mamă-copil au fost realizate prin introducerea profilaxiei antiretrovirale și tratamentului cu zidovudină în 1994 și antiretrovirale puternice în 1996 – se estimează că, anual, 100-200 de sugari dobândesc încă perinatal infecția cu HIV. Marea majoritate a acestor sugari infectați sunt născuți de femei care nu au fost conștiente de diagnosticul lor sau s-au prezentat cu intarziere pentru îngrijirea prenatală. CDC recomandă în prezent testarea HIV „opt-out" antenatal de rutină, care s-a dovedit a fi mult mai eficientă în identificarea persoanelor infectate cu HIV decât sistemele în care este necesar consimțământul scris informat. În prezent, >90% dintre femeile gravide infectate cu HIV primesc terapie antiretrovirală înainte sau la naștere.

2. **La nivel global,** Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat că până la sfârșitul anului 2014, au fost 36,9 milioane de persoane care trăiau cu HIV (17,4 milioane de femei și 2,6 milioane de copii mai mici de 15 ani). Noile infecții cu HIV au fost estimate în 2014 până la 2 milioane, inclusiv 220.000 de copii. Decesele determinate de SIDA în 2014 au însumat 1,2 milioane (150.000 la copii). Toate aceste valori sunt mult îmbunătățite față de perioada vârfului epidemiei, care reflectă răspunsul global la prevenirea HIV și accesul la tratament. În prezent, aproximativ 67% dintre femeile infectate cu HIV primesc terapii antiretrovirale în timpul sarcinii în țări cu prevalență ridicată a HIV și se recomandă ca aceste femei să rămână cu tratament pe parcursul perioadei de alăptare și după aceea. Însă, înscrierea și menținerea în terapiile postpartum a fost problematică. Deși s-a constatat că alăptarea a crescut rata transmiterii perinatale cu până la 14%, hrănirea cu formulele de lapte praf este asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate din cauza malnutriției și a altor infecții în unele zone, inclusiv infecții respiratorii și gastro-intestinale. S-a constatat că alăptarea exclusivă în primele 6 luni de viață are un risc mai redus de achiziție a HIV-1 în comparație cu hrănirea mixtă. Mai mult, s-a demonstrat că tratamentul

matern cu antiretrovirale a determinat reducerea semnificativă a transmiterii HIV postpartum. Prin urmare, în zone unde hrănirea cu formulă de lapte praf este nesigură sau imposibil de realizat, OMS recomandă alăptarea exclusivă în primele 6 luni de viață și continuarea alăptării până la 1 an de viață, în timp ce mama continuă ART. În zonele cu prevalență ridicată a HIV, infecția maternă acută în timpul sarcinii sau alăptării este o condiție foarte riscantă pentru infecția HIV a nou-născutului și un scenariu care nu este abordat în strategiile de prevenire pe baza antiretroviralelor. În plus, creșterea incidenței infecției cu HIV la femeile tinere în unele țări cu prevalență ridicată a HIV reprezintă o provocare în reducerea suplimentară a achiziției HIV infantile, sugerând că numai dezvoltarea unui vaccin universal HIV administrat în copilărie va elimina complet infecțiile pediatrice cu HIV. Indiscutabil, HIV a reprezentat una dintre cele mai grave și provocatoare probleme de sănătate publică de la sfârșitul secolului al XX-lea și începutul secolului XXI. Deși există încă multe provocări de implementare, acces, aderare, și de monitorizare, se înregistrează progrese semnificative.

B. Transmiterea. Există trei căi principale de transmitere a HIV: contactul sexual, inocularea parenterală și transferul materno-fetal sau mamă- nou-născut.

1. **Contactul sexual.** Acesta rămâne principalul mod de transmitere a HIV în Statele Unite și în întreaga lume. S-a descoperit că atât sperma, cât și secrețiile vaginale conțin HIV. Principalul comportament de risc pentru 85% dintre mamele cu copii raportați cu SIDA sunt persoane de contact heterosexuale.

2. **Inocularea parenterală.** Transmiterea parenterală a HIV rezultă din inocularea directă a sângelui infectat sau a produselor din sânge. Grupurile afectate au fost utilizatorii de droguri intravenoase și pacienții care au primit transfuzii sau concentrate de factori de coagulare. Screeningul donatorilor de sânge pentru factorii de risc privind infecția, anticorpii HIV universalii, testarea virală a sângelui donat, și pregătirea specială a factorului de coagulare pentru a elimina riscul de contaminarea virală a redus considerabil incidența transferului HIV. Cel mai probabil serologia HIV fals negativă este reprezentată de fereastra seronegativă care apare între momentul infecției inițiale și producerea anticorpilor antivirali. Șansele de transmitere a infecției HIV prin transfuzarea unei singure unități de sângele a fost estimată a fi de la 1:250.000 la 1:150.000.

2. **Transmiterea congenitală și perinatală.** Mai mult de 92% din cazurile de SIDA pediatrice au rezultat din expunerea la sângele matern antenatal, la naștere sau postnatal prin laptele matern. Rata de transmitere a HIV de la mamele infectate netratate la feți și nou-născuți a fost estimată între 15% și 40%. HIV a fost izolat din specimene de sânge din cordonul ombilical iar produsele de concepție au prezentat infecție cu HIV încă de la 14-20 de săptămâni de gestație; cu toate acestea, se crede că cea mai mare parte a infecției este transmisă târziu în al treilea trimestru de sarcină sau la naștere. Mecanismul transferului transplacentar HIV nu este cunoscut, dar virusul poate infecta trofoblastul și liniile de celule macrofage placentare. Nici prezența infecției, nici cantitatea de virus din placentă nu se corelează cu infecția congenitală. Acest lucru poate sugera că placenta în general acționează ca o barieră protectoare sau, dimpotrivă, ca un punct central al transmiterii

potențiale. Într-un studiu a 100 de perechi de gemeni născuți din mame infectate cu HIV, gemenii au fost infectați în 50% din cazuri prin nașterile vaginale și în 38% din cazuri prin nașterile cezariană. Gemenii B a fost infectați în 19% din nașterile vaginale și cezariene. Acest studiu ca și studiul Women and Infants Transmission și o meta-analiză a modului de transmitere sugerează că infecția intrapartum apare ca o corelație între durata membranelor rupte și nașterea electivă (fără debutul travaliului), nașterile prin operație cezariană pot fi preventive, în primul rând dacă încărcătura virală maternă nu este controlată la naștere.

C. **Boala clinică.** La pacienții netratați, pierderea celulelor $CD4^+$ progresează, durata medie a fazei asimptomatice fiind de aproximativ 10 ani la adulți. După această fază, pacientul devine simptomatic, în general prin infecții oportuniste, în special tuberculoză, iar moartea survine în 5 ani.

1. **Infecția cu HIV la sugari** se manifestă printr-o încărcătură virală inițial ridicată, care scade în primii 5 ani de viață, pe măsură ce se dezvoltă sistemul imunitar. Orientările actuale din S.U.A. și OMS sugerează tratarea tuturor sugarilor diagnosticați cu infecție HIV în primul an de viață, astfel încât sistemul imunitar să se poată dezvolta în mod normal, iar mulți experți continuă tratamentul pentru a asigura supresia HIV. Deși anterioar algoritmii pentru inițierea tratamentului la copiii infectați cu HIV s-au bazat pe studii clinice și pe procentul celulelor T $CD4^+$, acum este recomandat ca toți copiii infectați să fie tratați cu terapie antiretrovirală combinată (cART) încă din momentul diagnosticării. De fapt, utilizarea unor regimuri antiretrovirale foarte puternice a fost asociată cu remisia pe termen lung la cel puțin un copil, „copilul Mississippi", care a rămas fără dovezi de replicare virală în afara terapiei de aproape 2 ani, oferind speranța că viitoarea remisie sau vindecarea HIV poate fi realizată prin terapia cu agenți suplimentari pentru a reduce mărimea depozitelor de virus latent. Bunăvoința îngrijitorilor de a se asigura că nou-născutul sau copilul primește fiecare doză zilnic este o componentă critică a succesului terapeutic.

2. **HIV în timpul sarcinii.** Femeile gravide infectate cu HIV ar trebui să beneficieze de monitorizare atentă prenatal, inclusiv sa fie investigate pentru alte boli cu transmitere sexuală (gonoreea, herpesul, clamidia, hepatita B și C sau sifilis), precum și pentru infecția cu CMV și Toxoplasma. Mama ar trebui să aibă, de asemenea, un test cutanat la tuberculină și când este potrivit, să fie efectuate vaccinuri împotriva hepatitei B, pneumococului și gripei. Dacă nu se află deja în ART, ar trebui să se inițieze un regim triplu de medicație cât mai curând posibil în timpul sarcinii, cu scopul unui control virusologic complet înainte de naștere. În general, regimurile terapeutice utilizate la persoanele care nu sunt însărcinate sunt similare cu cele recomandate în timpul sarcinii. Excepție de la aceste recomandări face efavirenz, care a avut efecte teratogene în studiile pe animale; combinația dintre didanozină și stavudină, care a fost asociată cazurilor rare de steatoză hepatică maternă și moarte; și nevirapină, care a dus la hepatită fulminantă la femeile cu un număr mai mare de limfocite $CD4^+$ Prin urmare, acești agenți trebuie utilizați cu prudență în timpul sarcinii. Recent, studiul în desfășurare al celor de la Promoting Mother-Infant Survival Everywhere (PROMISE) a raportat că tripla terapia cu medicamente ca lamivudină, zidovudină și lopinavir boostat cu ritonavir (combinația de lamivudină) sau cu tenofovir, emtricitabină și lopinavir boostat cu ritonavir (tenofovir) reduce transmiterea, detectată la vârsta de 2 săptămâni, la 0,5%, fiind semnificativ mai scăzută decât cea a unui regim cu două medicamente. Cu toate acestea, amândouă regimurile au fost asociate cu un risc mai mare de prematuritate pentru sugari, iar varianta care conține tenofovir a demonstrat un risc mai mare de deces, crescând preocupările privind siguranța acestor regimuri în zonele cu resurse limitate în îngrijirea adecvată a nou-născuților prematuri.

Actualmente în Statele Unite, rata de transmitere verticală este de <2% la femeile diagnosticate care primesc terapie antiretrovirală înainte de naștere. Aceasta face ca transmiterea perinatală a virusului HIV să fie prevenită atunci când femeile beneficiază de consigliere, testare prenatală și primeasc terapie antiretrovirală pentru ele și pentru sugari. Testarea HIV, deși nu mai necesită consimțământ, nu este o componentă obligatorie de îngrijire prenatală; prin urmare, fiecare obstetrician și pediatru ar trebui să ofere testare și consilierea tuturor femeilor însărcinate, astfel încât acestea să poată lua în considerare optiunile terapeutice pentru ele însăși si opțiunile profilactice pentru feții lor. Profilaxia pentru *Pneumocystis jirovecii* și, posibil, *Mycobacterium avium intracellulare* trebuie, de asemenea, luată în considerare în timpul sarcinii.

3. **Infecția cu HIV la copii.** Cele mai multe cazuri de SIDA afectează sugarii și copiii mici, reflectând preponderența congenitală și perinatală a infecției. Acolo unde infecția HIV este nediagnosticată, 50% din cazurile de SIDA la copii sunt raportate în primul an de viață și aproximativ 80% sunt raportate la vârsta de 3 ani. La acești pacienți, simptomele asociate HIV apar în >80% în primul an de viață (vârsta medie a apariției simptomelor este de 9 luni). Se estimează că 20% dintre nou-născuții netratați cu infecție congenitală/perinatală HIV vor muri în primul an de viață și 60% vor avea o boală simptomatică severă până la vârsta de 18 luni. Acești pacienți sunt definiți ca „rapid progressors" (cei care progresiază rapid). Statisticile redau doar cazuri pediatrice de SIDA raportate CDC și pot cuantifica doar o parte din spectrul bolii identificate. Statisticile sunt, de asemenea, puternic influențate de evoluția bolii naturale la copiii netratați. Este posibil ca mulți copii infectați să fie nediagnosticați și să rămână asimptomatici ani de zile. Copiilor ar trebui să le fie prescrise regimuri antiretrovirale cu scopul de a menține procentul de limfocite $CD4^+$ >15%, și mulți experți ar sugera 25%, asociat cu o încărcătură virală HIV moderat scăzută sau suprimată. În țările dezvoltate, infecția cu HIV la copii trebuie considerată o infecție cronică tratabilă, nu o boală cu o durată limitată de viață sau cu calitate săracă a vieții.

Manifestările clinice diferă la copii comparativ cu adulții. Nou-născutul infectat cu HIV este, de obicei, asimptomatic, dar poate prezenta limfadenopatie și/sau hepatosplenomegalie. În general, la nou-născut infecția peripartum nu prezintă semne sau simptome până după primele 2 săptămâni de viață. Acestea includ limfadenopatia și hepatosplenomegalia (la fel ca la adulți), creșterea lentă în greutate cum se poate întâlni în infecțiile virale cronice și, ocazional, anomalii neuromotorii sau encefalopatie. Înainte ca terapia antiretrovirală să fie disponibilă la copii, 50-90% dintre cei infectați cu HIV au prezenat manifestări ale SNC caracterizate prin encefalopatie care a fost adesea devastatoare din punct de vedere clinic. Deși prezentarea clinică poate varia, întârzierea dezvoltării sau pierderea reperelor de dezvoltare și diminuarea funcției cognitive sunt caracteristici comune. Adesea un copil este diagnosticat cu SIDA la vârsta cuprinsă între 2 și 6 luni când se prezintă pentru pneumonie

cu *P. jirovecii*. Aceasta este o pneumonie interstițială de multe ori fără modificări auscultatorii. Pacienții prezintă febră scăzută, tahipnee, și de multe ori, tahicardie. Hipoxia progresează și poate determina mortalitate de până la 90%. Aceasta este boala care definește SIDA la prezentare la 37% dintre pacienții pediatrici, cu o incidență maximă la vârsta de 4 luni. Tratamentul constă în trimetoprim-sulfametoxazol intravenos și steroizi. Profilaxia pentru a preveni astfel de manifestări, care pun viața în pericol este de preferat. Acum, recomandarea Serviciului de Sănătate Publică, este ca pentru toți copiii infectați cu HIV să se înceapă profilaxia împotriva pneumoniei cu *P. jirovecii* la vârsta de 1 lună. O a doua situație, posibil unică la pacientul pediatric cu SIDA, este dezvoltarea bolii pulmonare interstițiale cronice, denumită *pneumonie interstițială limfoidă (LIP)*. LIP este caracterizată de infiltrat celular limfocitar și plasmatic difuz. Evoluția clinică a LIP este destul de variabilă, dar poate fi progresivă, ducând la deficiențe respiratorii marcate (tahipnee, tiraj, wheezing și hipoxemie). Există o asociere cu virusul Epstein-Barr, dar semnificația acestui lucru este incertă. După debutul inițial, prognosticul pare să fie mai favorabil pentru copii cu infecție simptomatică HIV atunci când boala care definește SIDA este LIP. În plus față de LIP, infecțiile bacteriene recurente sunt frecvent caracteristice pentru SIDA pediatrică, datorită, apariției timpurii a disfuncție celulelor B cu hipergamaglobulinemie disfuncțională. Ambele infecții focale și diseminate pot fi posibile, sepsisul fiind cel mai des întâlnit. De obicei, organismul izolat din sânge este *Streptococcus pneumoniae*, dar o varietate de alte bacterii au fost identificate, în special de la pacienții spitalizați. Boala pneumococică este mai puțin frecventă acum că vaccinurile pneumococice conjugate sunt standard de îngrijire pentru sugari în primele 6 luni de viață. Alte manifestări ale infecției HIV care pot fi mai frecvente la copii sunt parotidita și disfuncția cardiacă. Copiii mai mari prezintă manifestări mai specifice pentru SIDA ale infecțiilor oportuniste când numărul celulelor T $CD4^+$ scade.

D. Diagnostic. Diagnosticul infecției cu HIV la adulți se face prin detectare anticorpului specific cu ajutorul ELISA fiind confirmat prin analiza Western blot. Sugarii care au ADN PCR sau nivel înalt al ARN PCR pozitiv în primele 3 zile de viață sunt considerați a fi infectați *in utero*; sugarii care au test negativ în primele 3 zile și pozitiv pentru HIV după aceea se consideră că au dobândit HIV peripartum. Această diferențiere este relevantă deoarece administrând terapie antiretrovirală la momentul nașterii, chiar și în cazul mamelor nediagnosticate și/sau netratate, poate fi foarte eficientă în reducerea verticală a transmiterii. Testarea rapidă pentru diagnosticul HIV la prezentarea pentru naștere, a femeilor netestate anterior, cu instituirea terapiei profilactice a demonstrat reducerea transmiterii. Pe baza acestui tip de informații, cercetătorii vizează intervalul intrapartum pentru a oferi tratament preventive cu acțiune rapidă, puternică, cum ar fi terapia antiretrovirală (în special utilizând nevirapină). Este posibil ca transmiterea intrapartum să reprezinte cel puțin 50% din infecțiile cu HIV la sugari. Testarea trebuie efectuată oricui se încadrează în comportamentele de risc pentru transmiterea HIV și tuturor femeilor însărcinate care prezintă risc.

Serologia are o valoare limitată în diagnosticarea infecției HIV transmisă vertical la sugari cu vârstă de <15 luni deoarece IgG matern traversează placenta și poate persista la sugari pe parcursul primului an de viață sau mai mult. În prezența unei boli determinate de SIDA și a unui test

pozitiv al anticorpilor, diagnosticul se face chiar dacă copilul are <15 luni. Însă tabloul este mai puțin clar la sugarii cu simptomatologie minimă sau fără simptomatologie. Prin urmare, testele de detectare virală trebuie utilizate pentru a identifica copiii infectați născuți din mame HIV seropozitive. Acestea includ următoarele:

1. PCR pentru detectarea ADN-ului viral în sângele periferic
2. PCR pentru ARN viral în plasmă sau încărcare virală

Metoda principală de testare precoce pentru diagnosticul viral al nou-născutului din mamă infectată cu HIV rămâne PCR HIV care detectează atât ARN-ul viral cât și AND-ul, un test ADN este adesea recomandat pentru a evita posibile probleme ale viremiei ARN cu întârzieri/eliminări în stabilirea profilaxiei ART materne sau infantile. Eșantioanele de sânge pentru aceste teste trebuie colectate în anticoagulant, dar nu cu heparină, pentru a evita interferența cu PCR. Testele vachi pentru culturi virale și detectare a antigenului p24, nu mai sunt disponibile. Cultura este sensibilă și specifică, dar este costisitoare, dificilă din punct de vedere tehnic, și poate necesita timp îndelungat pentru obținerea rezultatelor. Testarea antigenului p24 nu are mare sensibilitate, în special la sugari și poate fi înlocuit cu detectarea antigenului p24 disociat cu acid, care are sensibilitate mai mare. Importanța obținerii unui diagnostic precoce este clară: pentru a oferi chiar și copiilor foarte mici beneficiul ART, care speră să reducă încărcătura virală și, eventual, să prevină sau să reducă virusul latent din țesuturi, inclusiv la nivelul SNC, precum și menținerea normală a numărului de celule T $CD4^+$ în cursul dezvoltării imunologice.

E. Tratament. Partea majoră a managementului infecției cu HIV este ART. Studii recente au confirmat faptul că acest lucru ar trebui oferit tuturor persoanelor infectate indiferent de numărul celulelor T $CD4^+$ pentru a îmbunătăți rezultatul pe termen lung și pentru a reduce transmiterea la persoanele neinfectate. În prezent, nu există vindecare pentru infecția HIV, dar scopul ART este de a suprima încărcătura virală și de a menține sau reface numărul celulelor T $CD4^+$. În general, acești agenți sunt împărțiți în patru clase:

1. Inhibitori nucleozidici sau analogi nucleotidici de revers transcriptază (INRT) (ex. zidovudină/AZT). Acești agenți împiedică ARN-ul viral să fie invers transcris în ADN; prin urmare, infecția celulelor poate fi întreruptă.
2. Analogi ai inhibitorilor non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (ex. nevirapină). Acești agenți acționează de asemenea pentru a preveni transcripția inversă dar într-un loc ușor diferit al enzimei. Ei sunt, în general, mult mai puternici decât INRT, dar rezistența se poate dezvolta rapid în cazul în care încărcătura virală nu este controlată.
3. Inhibitorii de protează (PI) acționează pentru a împiedica procesarea proteinelor virale. Acești agenți sunt foarte puternici, dar sunt legați în mare măsură de proteine și, prin urmare, o cantitate mică traversează placenta, și din acest motiv ei sunt excelenți pentru tratarea încărcăturii virale materne, dar limitați prin expunerea fătului.
4. Inhibitorii de integrază acționează pentru a preveni producerea de virioni și sunt din ce în ce mai des folosiți ca o componentă a terapiei antiretrovirale. Deși regimurile inițiale de profilaxie a sugarilor născuți

de mamele infectate cu HIV includ deseori zidovudina cu sau fără nevirapină (INRT și INNRT), terapia inițială a unui copil infectat trebuie să includă două INRT și chiar un PI, fie un INNRT – adesea zidovudină/lamivudină sau emtricitabina/lopinavir potențat de ritonavir.

Alte terapii posibile care sunt investigate includ alte tipuri cu acțiune în ciclul de viață al retrovirusului cum ar fi inhibitorii de fuziune, inhibitori ai intrării virale și terapii imunologice. Regimul combinat ART folosit la „copilul Mississippi" care s-a născut dintr-o mama cu viremie și infectat peripartum, dar la care s-a obținut o remisie unică pe termen lung atunci când copilul nu a mai fost urmărit și a opririt tratamentul, a inclus zidovudină (2 mg/kg la fiecare 6 ore), zidovudină (4 mg/kg de două ori pe zi), nevirapină (2 mg/kg de două ori pe zi), iar mai târziu de la nevirapină s-a trecut la lopinavir boostat cu ritonavir la vârsta de 1 săptămână (înainte ca Administrația pentru Alimente și Medicamente SUA [FDA] să avertizeze împotriva folosirii de lopinavir boostat cu ritonavir, înainte de vârsta de 14 zile, datorită cazurilor de stop cardiac). Astfel, acest regim de tratament precoce, agresiv și alte regimuri similare sunt evaluate pentru capacitatea lor de a duce la acest tip de remisie pentru alți sugari infectați perinatal.

Optimizarea nutriției, imunizările de rutină, profilaxia împotriva infecțiilor oportuniste (în special *P. jirovecii*) și recunoașterea și tratarea promptă a complicațiilor legate de HIV (ex. infecții oportuniste, disfuncțiile cardiace) au o importanță majoră pentru îmbunătățirea longevității și a calității vieții pacienților infectați. La nou-născut, trebuie acordată o atenție specială posibililor agenți patogeni cu transmitere congenitală și perinatală, cum ar fi tuberculoza, CMV, toxoplasmoza și bolile cu transmitere sexuală, care pot avea o prevalență relativ ridicată la adulții infectați cu HIV.

F. **Prevenția.** În acest capitol, ne vom concentra doar pe strategiile de prevenire pentru a reduce transmiterea de la mamă la copil atât în Statele Unite cât și la nivel global.

1. **La nivel național**, eforturile de prevenire a transmiterii HIV de la mamă la copil au avut un mare succes în Statele Unite. Informații combinate din studiile randomizate sau studiile clinice Pediatric AIDS Clinical Trials PACTG 076 și PACTG 185, au constatat că femeile gravide infectate cu HIV care au primit zidovudină antenatal, intrapartum intravenos 2 mg/kg în prima oră de travaliu urmată de 1 mg/kg/oră până la naștere iar nou-născuții lor au primit aceeași terapie în doză de 2 mg/kg p.o. la fiecare 6 ore în primele 6 săptămâni de viață, au avut o transmitere semnificativ mai mică comparativ cu placebo (8,3% dintre sugarii din grupul celor infectați care primesc zidovudină vs. 25,5% în grupul placebo). Prin urmare, din 1994, a fost stabilit standardul de îngrijire al regimurilor antiretrovirale pentru femeile însărcinate (algoritmul 076). Odată cu dezvoltarea cART cu efecienă înaltă și recomandarea utilizării lui pe parcursul sarcinii, zidovudina intrapartum a fost administrată doar femeilor cu încărcătură virală HIV >1.000 copii/ml, încărcătură virală necunoscută sau probleme de aderență; totuși, profilaxia pediatrică continuă să fie recomandată tuturor sugarilor expuși la HIV. Operația cezariană efectuată (înainte de debutul travaliului) poate reduce în continuare transmiterea dacă încărcătura virală HIV rămâne >1.000 copii/ml. Nu există nici un beneficiu suplimentar al cezarienei elective dacă încărcătura virală HIV este sub această valoare. Mai multe studii au arătat că o mamă cu o încărcătură virală mare, împreună cu numărul celulelor T $CD4^+$ scăzut, se corelează puternic cu transmiterea verticală; prin urmare, este imperativ să tratăm femeile gravide cu un regim antiretroviral optimizat pentru reducerea încărcăturii virale. Testarea rezistenței trebuie efectuată chiar și pentru femeile care nu au fost tratate niciodată, deoarece se estimează că până la 15% dintre persoanele netratate anterior vor avea HIV izolat care are rezistență la unul sau mai multe antiretrovirale. Se recomandă îngrijirea femeilor gravide infectate cu HIV în colaborare de către obstetricieni, interniști, și pediatrii cu experiență în îngrijirea pacienților infectați cu HIV pentru rezultate optime. Standardul actual de îngrijire în Statele Unite este suprimarea încărcăturii virale materne la nivele nedetectabile în timpul sarcinii (și după sarcină pentru a optimiza sănătatea maternă) folosind combinații de agenții autorizați pentru tratamentul infecției HIV și care sunt utilizați în siguranță în timpul sarcinii. Rata transmiterii verticale este de <1% pentru femeile cu încărcătură virală nedetectabilă.

Ocazional, mamele află pentru prima dată că sunt infectate cu HIV în timpul sarcinii. Rețeaua de asistență socială proprie trebuie să fie în mod eficient prezentă pentru a obține cel mai bun rezultat posibil al sarcinii, optimizarea perechii mamă-copil este cheia în realizarea celor mai bune rezultate.

Orice intervenție inclusiv electrozii montați la nivelul scalpului fetal și prelevarea de probe de pH, în timpul perioadei intrapartum, care ar expune fătul la sângele și secrețiile mamei trebuie evitate la femeile HIV pozitive. După naștere, mama ar trebui sfătuită să îngrijească copilul evitând contactatul cu sângele sau secrețiile ei. Alăptarea este contraindicată pentru femeile HIV-infectate în Statele Unite din cauza siguranței relative în hrănirea alternativă și disponibilitatea formulelor și a apei curate.

2. **La nivel global**, s-au înregistrat și progrese semnificative în ceea ce privește limitarea perinatală a infecției cu HIV. Un trial în Uganda (HIVNET 012) a oferit o singură doză de nevirapină femeilor infectate cu HIV în travaliu urmată de o singură doză de nevirapină administrate nou-născutului la 3 zile de viață. Rata de transmitere perinatală a fost semnificativ redusă în rândul celor tratați cu nevirapină. S-a descoperit că nevirapina traversează cu ușurință placenta, iar printr-un regim de două doze pentru perechea mama-copil, nivelul de nevirapină în sângele sugarului este peste nivelul necesar pentru reducerea încărcăturii virale timp de cel puțin o săptămână. Cu toate acestea, la vârsta de 18 luni, mortalitatea infantilă în grupul tratat cu nevirapină a fost egală cu cea din celălalt grup, cel mai probabil din cauza transmiterii HIV prin alăptare. Câteva studii ulterioare au stabilit că prin continuarea terapiei ART materne și/sau profilaxia antiretrovirală la sugari în timpul perioadei de alăptare se reduce semnificativ transmiterea HIV postnatal. Deși s-a recurs la alăptarea exclusivă și înțărcarea precoce la vârsta de 6 luni, atunci când a fost fezabilă în condiții de siguranță ca strategie sugerată de reducere a transmiterii prin laptele matern, perioada de înțărcare sugerată a fost extinsă până la vârsta de 12 luni; câteva studii au arătat o creștere a malnutriției și a bolilor diareice după înțărcare rapidă la vârsta de 6 luni. Ghidurile OMS 2013 pentru tratamentul femeilor

gravide, numite „opțiunea B+", recomandă ca femeile HIV-seropozitive să beneficieze de tratament prenatal cu un regim triplu antiretroviral de îndată ce infecția este diagnosticată, să continue tratamentul intrapartum, pe întreaga perioadă de alăptare și dincolo de aceasta, asigurând în același timp profilaxia copiilor cu nevirapină zilnic până la vârsta de 6 săptămâni. Recomandările suplimentare includ ca fiecare țară să decidă dacă femeile HIV-seropozitive ar trebui să își hrănească sugarii exclusiv cu formulă sau să alăpteze concomitent cu terapia antiretrovirală, bazată pe riscurile de alimentație (malnutriție, apa murdară, risc crescut de alte infecții). Dacă alăptatul este recomandat, femeile trebuie sfătuite să alăpteze exclusiv în primele 6 luni, cu adăugarea alimentelor complementare la 6 luni și înțărcarea la 12 luni, dacă este disponibilă o alimentație adecvată și sigură pentru copil la acel moment. În studiile femeilor din zonele endemice care nu au fost HIV infectate la momentul nașterii, dar care au devenit seropozitive postpartum, unii copii au fost descoperiți seropozitivi aproape simultan cu mamele lor. Se poate ca sugarii ai căror mame au dobândit infecția primară cu HIV în timpul perioadei de alăptare să fie expuși la un risc mai mare pentru achiziționarea HIV din laptele matern, decât cei expuși la infecția cronică a mamei, iar acest mod de transmitere reprezintă un procent probabil mare de transmitere a infecției cu HIV în rândul copiilor. Prin urmare, dezvoltarea unui vaccin universal pntru protecția împotriva HIV a sugarilor, și pentru a asigura imunitatea în timpul perioadei de alăptare și, eventual, pentru o imunitate ulterioră înainte de debutul vieții sexuale, rămâne un efort important pentru a pune capăt HIV pediatric.

VI. HEPATITA. Hepatita virală acută este definită prin următoarele criterii clinice: (i) simptome certe de hepatită virală, (ii) creșterea concentrației serice a aminotransaminazei de >2,5 ori față de limita superioară a normalului și (iii) absența altor cauze ale bolii hepatice. Cel puțin cinci agenți au fost identificați drept cauze ale hepatitei virale: virusul hepatitei A (HAV), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei D (HDV), virusul hepatitei C (HCV) (anterior post-transfuzie virusul hepatitei non-A, non-B [NANB]) și virusul hepatitei E (HEV) (virusul hepatitei NANB enteric, epidemic). Au fost raportate foarte puține cazuri suspecte de transmitere perinatală a HAV, în general, nu este transmis pe verticală și din acest motiv nu va mai fi discutat. HDV, denumit și agent delta, este un virus defectiv care necesită coinfecție sau suprainfectare cu HBV. HDV este acoperit de antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg). Anticorpii specifici ai HDV pot fi detectați la persoanele infectate, dar nu există nici o terapie cunoscută pentru a preveni infecția la pacienții expuși la HBsAg pozitiv. Pentru nou-născut, terapia orientată spre prevenirea infecției cu HBV ar trebui să prevină de asemenea, HDV deoarece este necesară coinfecția.

A. HBV (congenital și peripartum). Acest virus ADN este unul dintre cele mai comune cauze ale hepatitei acute și cronice la nivel mondial. Virusul are un antigen de suprafață major (HBsAg), un antigen de bază, o proteină X de reglementare și antigenul viral este o poximerază solubilă (antigenul hepatitei B e [HBeAg]). Citototoxicitatea hepatocelulară în HBV este legată de răspunsul imun al gazdei spre deosebire de virusul în sine. Virusul este extrem de transmisibil prin contact cu sânge și/sau fluide ale persoanelor infectate.

1. **Epidemiologie.** În populațiile endemice, starea transportatorului este importantă și transmiterea perinatală este un eveniment comun. Riscul de infecție cronică VHB este invers proporțional vârstei, cu o rată de transfer de 90% ca urmare a infecției la nou-născut. Incidența totală a infecțiilor cu VHB în Statele Unite este relativ scăzută. Aproximativ 19.000 de infecții acute apar anual, în <1% determinând moartea prin boală fulminantă. Perioada de incubație pentru infecția cu VHB este de aproximativ 120 de zile (interval de 45-160 zile). **Grupurile cu risc înalt pentru infecția cu VHB** în Statele Unite includ următoarele:
   a. Persoanele născute în zonele endemice. Nativii din Alaska și insulele din Pacific și nativii din China, Asia de Sud-Est, cea mai mare parte a Africii, o parte din Orientul Mijlociu și bazinul Amazonului; descendenții indivizilor din zonele endemice
   b. Persoanele cu un comportament cu risc ridicat. MSM, consumul intravenos de droguri și parteneri sexuali multipli
   c. Contactul apropiat cu persoanele infectate cu HBV (parteneri sexuali, membrii ai familiei)
   d. Populațiile selectate de pacienți, în special cele care primesc multiple transfuzii de sânge sau de produse din sânge
   e. Grupuri ocupaționale selectate, inclusiv furnizorii de servicii medicale
2. **Transmiterea** are loc pe cale percutană sau permucoasă prin sânge sau fluide de la cei infectați. Transmiterea HBV de la mamele infectate la nou-născuții lor se crede că rezultă în primul rând din expunerea la sângele matern în momentul nașterii. Transferul transplacentar reprezintă <4% din totalul cazurilor apărute în Taiwan, dar acest lucru nu a fost raportat în alte părți ale lumii, inclusiv în Statele Unite. Există o incidență crescută de purtători cronici în Taiwan, care poate fi legată de transferul transplacentar observat în țara respectivă. Când infecția maternă acută cu HBV apare în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, există, în general, risc mic pentru nou-născuți, deoarece antigenele sunt de obicei eliminate prin anticorpi anti-HBV. Infecția maternă acută cu HBV dobândită la finalul sarcinii sau în apropierea perioadei de naștere, poate duce la o rată de transmitere de până la 90% în absența oricărei profilaxii și apare cel mai frecvent la femeile care au atât AgHBs cât și AgHBe detectat în sânge, indicând un nivel plasmatic ridicat al ADN-ului HBV.
3. **Forma clinică cu hepatită cronică activă** este observată în aproximativ 25% din cele 1 milion de persoane care sunt purtători cronici. Simptomele includ anorexie, stare generală de rău, greață, vărsături, dureri abdominale și icter. Pacienții cu hepatită cronică activă prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea cirozei și a carcinomului hepatocelular și aproximativ 5.000 dintre acești pacienți mor în fiecare an în Statele Unite datorită complicațiilor hepatice legate de HBV (în principal ciroză).
4. **Diagnosticul.** Diagnosticul se stabilește prin serologie specifică și prin detectare de antigeni virali. Testele specifice sunt următoarele:
   a. Determinarea AgHBs. De obicei se depistează în 1-2 luni de la expunere și durează o perioadă variabilă de timp
   b. Antigenul de suprafață anti-hepatită B (anti-HBs). Apare după rezoluția infecției sau după imunizare și oferă imunitate pe termen lung

c. Antigenul central anti-hepatită B (anti-HBc). Este prezent în toate infecțiile cu VHB și se menține o perioadă nedeterminată de timp
d. IgM anti-HBc. Apare la începutul infecției, este detectabil în 4-6 luni de la infecție fiind un marker bun pentru o infecție acută sau recentă
e. Antigenul e al hepatitei B (AgHBe). Este prezent în ambele infecții acută și cronică și se corelează cu replicarea virală și infecția severă
f. Antigenul e anti hepatită B (anti-HBe). Se dezvoltă odată cu regresia virală și se corelează cu reducerea gradului de infectare. Gradul de infectare se corectează cel mai bine cu pozitivarea AgHBe, dar orice pacient pozitiv pentru AgHBs este potențial infecțios. Infecția acută poate fi diagnosticată prin prezența simptomelor clinice și a antigenului AgHBs pozitiv sau IgM anti-HBc. Statutul purtătorului cronic este definit de prezența AgHBs în două determinări, la interval de 6 luni sau prezența AgHBs fără IgM anti-HBc.

5. **Tratament.** Tratamente precum lamivudina, tenofovirul sau etanerceptul pot să fie recomandate de specialiștii în boli infecțioase pentru a reduce posibilitatea de transmisie continuă, în special la femeile cu încărcături virale HBV mai mari. Cu toate acestea, nu există o terapie specifică pentru sugarii cu infecție acută cu VHB.
6. **Prevenția.** Strategia principală pentru prevenirea VHB neonatală a fost utilizarea unei combinații de imunoprofilaxie pasivă și activă pentru nou-născuții cu risc crescut de infecție, precum și imunizarea neonatală activă de rutină pentru a proteja împotriva expunerii postnatale (Tabelul 48.3). Pacienții cu risc crescut născuți din mamele AgHBs pozitive trebuie să primească globulină hiperimună HBV (imunoglobulină hepatită B[HBIG]) și vaccinarea activă cu VHB în decursul primelor 12 ore de viață.

   Imunizarea universală a redus drastic statutul de purtător cronic din Taiwan și este recomandată în prezent în mod obișnuit pentru toți copiii din S.U.A., născuți de către mame atât AgHBs positive cât și AgHBs negative, cu administrarea a trei doze înainte de vârsta de 18 luni. Anumite populații cu risc ridicat, cum ar fi locuitorii din Alaska, cei din insulele din Pacific și sugarii mamlor imigrante din zonele în

Tabelul 48.3. Doze de vaccin antihepatită B la nou-născuți*

	Imunizare activă: oricare		Imunizare pasivă HBIG
	Recombivax HB (Merck)	Engerix B (SmithKline Beecham)	
Copii din mame HBsAg negative	5 μg (0,5 ml)	10 μg (0,5 ml)	—
Copii din mame HBsAg pozitive	5 μg (0,5 ml)	10 μg (0,5 ml)	0,5 ml

HBIG, imunoglobulina pentru hepatita B, HBsAg, antigen de surafata hepatitic B
*Ambele tipuri de vaccin au trei rapeluri.

care virusul VHB este endemic, ar trebui să primească seria cu trei doze până la o vârstă cuprinsă între 6 și 9 luni. Programul recomandat începe în timpul perioadei neonatale; a doua doză este administrată după 1-2 luni; și a treia doză este administrată la vârsta de 6 luni pentru sugarii mamelor cu AgHBs-pozitiv sau necunoscut și între 6 și 18 luni pentru sugarii mamelor cu status al AgHBs-negativ. Copilul prematur, născut de o mamă AgHBs pozitivă ar trebui să înceapă imediat seria de imunizare și tratamentul cu HBIG (vezi Tabelul 48.3). *Cartea Roșie: Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase* al Academiei Americane de Pediatrie este cea mai bună sursă de dozare bazată pe vârsta de gestație și greutatea la naștere. Alte metode de control al bolii au fost luate în considerare; acestea includ nașterea prin operație cezariană. Într-un studiu făcut în Taiwan, nașterea prin cezariană împreună cu imunizarea maternă a redus dramatic incidența HVB dobândită perinatal de la mame cu grad mare de infecție. Aceste rezultate sunt promițătoare și pot oferi o potențială terapie adjuvantă pentru situațiile cu risc foarte mare (ex. AgHBs/HBe pozitiv la femei).

Se recomandă ca toate femeile gravide să fie investigate pentru AgHBs. Screeningul trebuie efectuat la începutul sarcinii. Dacă rezultatul testului este negativ, nu se recomandă o evaluare suplimentară decât dacă există un potential istoric al expunerii. Când apar îngrijorări cu privire la contactarea unei posibile infecții, dezvoltarea hepatitei acute sau comportamentul cu grad ridicat de risc în situația unei femeie neimunizate, testarea trebuie repetată în momentul nașterii. Dacă mama a emigrat dintr-o zonă endemică, ar trebui, de asemenea, IgHB să fie luată în considerare atunci când nu se știe dacă mama este AgHBs negativă. Transmiterea postnatală HBV pe cale fecal-orală este posibil să apară, dar riscul pare să fie redus. Această posibilitate confirmă și mai mult susținerea necesității de imunizare a sugarilor născuți din femei cu AgHBs pozitiv. O altă potențială cale de infectare este prin intermediul laptelui matern. Acest mod de transmitere pare să fie foarte puțin frecvent în țările dezvoltate; nu a existat o creștere documentată a riscului de transmitere HBV de către mamele care alăptează și care sunt cu Ag HBs pozitiv. Acest lucru este valabil în ciuda faptului că AgHBs este detectat în laptele matern. Riscul de infecție postnatală prin alăptare este neglijabil la sugarii care au primit IGHB și vaccinul împotriva hepatitei.

Prevenirea răspândirii nozocomiale de la sugarii cu AgHBs-pozitiv în maternitate este minimizată dacă personalul maternităților poartă mănuși și halate atunci când îngrijește sugarii infectați. Desigur, cu precauțiile actuale, riscul de expunere la sânge și secreții ar trebui să fie deja redus la minimum. Imunizarea angajaților din domeniul sănătății este, de asemenea, puternic recomandată, dar dacă expunerea intervine la o persoană neimunizată, probele de sânge trebuie trimise pentru serologia hepatitei și IGHB administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care individul este cunoscut ca fiind anti-HBs pozitiv. Acest lucru ar trebui să se aplice personalului care intră în contact strâns cu pacienții infectați fără protecția necesară, precum și celor expuși parenteral (ex. printr-un ac contaminat).

B. VHC (congenital și peripartum). Hepatita C este agentul responsabil pentru cele mai multe hepatite non-A, non-B la beneficiarii de transfuzie

sau transplant de organe și este un virus cu ARN monocatenar legat de familia *Flaviviridae*. Ca și în cazul HBV, cea mai mare hepatotoxicitate care rezultă din VHC se datorează răspunsului imun celular împotriva celulelor infectate.

1. **Epidemiologie.** Șase subtipuri de HCV au fost caracterizate pe baza heterogenității secvenței genomului viral. VHC se găsește în întreaga lume, și diferite subtipuri au fost identificate în aceeași zonă. Subtipul 1 este cel mai frecvent întâlnit în Statele Unite și are un prognostic mai prost decât alte subtipuri.

   a. Transmiterea pe orizontală. Injectarea pentru consumul de droguri este acum cel mai comun comportament cu risc de infecție. Pe lângă utilizatorii de droguri injectabile și pacienții cu transfuzii, pacienții dializați și partenerii sexuali ai celor infectați cu HCV pot fi de asemenea infectați, dar 50% dintre persoanele identificate sunt în imposibilitatea de a defini un factor de risc.

   b. Transmiterea verticală. Rata generală de transmitere la sugari este de aproximativ 5%, din femeile infectate cu virus hepatitic C. Rata de transmitere poate fi mult mai mare și se poate apropia de 70% atunci când gravida are o încărcătură virală mare. VHC se transmite cu o frecvență mai mare în cazul în care mama este de asemenea infectată cu HIV, dar acest lucru nu a fost evaluat la femeile cu o încărcătură virală HIV controlată și încărcătură virală HCV scăzută. Modul de transmitere este, de asemenea, necunoscut. Detectarea VHC prin PCR din ARN în sângele din cordonul ombilical ar sugera că, cel puțin în unele cazuri, in utero, apare transmiterea și totuși, la 18 luni, unii dintre acești sugari pot avea PCR din sânge negativ. Există, de asemenea, raportat un caz al unui copil care a fost infectat cu o tulpină de VHC diferită de cea maternă la momentul nașterii, sugerând transmiterea *in utero*. În schimb, sugarii cu PCR negativ la naștere pot prezenta pozitivitate PCR mai tarziu în copilarie, sugerând infecții perinatale. Un studiu a constatat că 50% din probele vaginale colectate la vârsta de gestație de 30 de săptămâni de la mamele HCV-pozitiv, conțin VHC, sugerând posibilitatea infectării la trecerea prin canalul vaginal. Riscul potențial al alăptării nu este bine definit. VHC a fost detectat în laptele matern prin PCR, dar ratele de transmitere verticală la sugarii alăptați sau hrăniți cu biberonul sunt similare. În prezent, CDC afirmă că infecția maternă cu VHC nu este o contraindicație pentru alăptare. Decizia de alăptare trebuie discutată cu mama în mod individual.

2. **Manifestări clinice.** VHC reprezintă 20-40% din hepatitele virale în Statele Unite. Perioada de incubație este de 40-90 de zile după expunere iar manifestările apar adesea insidios. Nivelurile transaminazelor serice pot fluctua sau pot rămâne cronic crescute timp de 1 an. Boala cronică poate afecta 60% din cei infectați cu VHC din comunitate. Ciroza poate să apară în până la 20% din cazurile de boli cronice, dar poate fi mai puțin probabilă la pacienții pediatrici.

3. **Diagnostic.** ELISA detectează anticorpii a trei proteine (c100-3, c22-3 și c33c) care sunt componente ale VHC. Acest test poate fi capabil să detecteze infecția mai devreme de 2 săptămâni de la expunere. Un alt test serologic cu o sensibilitate chiar mai mare este testul radioimunoblot, care detectează anticorpii celor trei proteine detectate prin ELISA și un al patrulea antigen, 5-5-1. Sugarii născuți de mamele infectate cu HCV vor avea dovezi ale anticorpilor materni dobândiți pasiv; prin urmare, pentru a determina infecția la sugari, PCR ARN, care detectează genomul viral în sine, trebuie efectuat. La adulți acest test poate detecta viremia în decurs de 1 săptămână de la infecție. Tot la adulți, aproximativ 70% din probele cu anticorpi detectabili vor fi de asemenea pozitive prin PCR. Persoanele care au suferit o infecție acută în curs de vindecare vor avea anticorpi negativi. Sugari născuți din femeile seropozitive cunoscute trebuie testați pentru ARN VHC prin PCR la vârsta de 1 până la 2 luni de viață și din nou la 1 an, deoarece până la 30% dintre infecțiile pediatrice se pot rezolva spontan. Dacă ambele teste sunt negative, copilul este probabil neinfectat; dacă PCR este negativ, sugarii trebuie să fie testați pentru anticorpi anti-HCV la vârsta de 18 luni pentru a confirma absența infecției.

4. **Tratament.** Deși numai tratamentul cu α interferon A și ribavirină este aprobat pentru utilizare la copii, noi agenți antivirali direcți s-au dovedit foarte eficienți în tratamentul infecției cronice cu VHC la adulți și ar fi probabil recomandați pentru infecția simptomatică la copii. Deși nici unul dintre acești agenți nu a fost indicat în timpul sarcinii, ei pot fi benefici în viitor pentru eliminarea transmiterii perinatale.

5. **Prevenția.** Produsele de sânge sunt testate în mod obișnuit pentru anticorpi VHC. Prezența anticorpului indică probabil, prezența virusului, iar unitatea este aruncată dacă anticorpul este pozitiv. **Astfel, *nu* există beneficiu al IGIV intravenos, acordat sugarului expus sau donatorului pentru că produsele care conțin anticorpi sunt excluse din lot.** Postexpunere profilaxia cu agenți antivirali nu este recomandată în prezent.

C. **HEV.** Hepatita virală E (HEV) NANB cu transmitere enterică este determinată de un virusul ARN monocatenar care este similar cu un calcivirus. Este răspândită în primul rând prin contaminarea cu materii fecale a apei, dar există mai multe cazuri raportate de transmitere verticală a HEV. Epidemiile au fost documentate în părți din Asia, Africa și Mexic, iar moluștele au fost implicate ca sursă de infecție. Perioada de incubație durează între 15 și 60 de zile. Imaginea clinică a persoanelor infectate este similară cu cea a infecției cu HAV, manifestându-se cu febră, stare generală de rău, icter, dureri abdominale și artralgie. Infecția cu HEV are o incidență neobișnuit de mare în cea ce privește mortalitatea la femeile gravide. Tratamentul este de susținere. Eficacitatea profilaxiei cu imunoglobulină împotriva acestei forme de hepatită nu este cunoscută, dar pentru că infecția nu este endemică în Statele Unite, preparatele comerciale nu sunt de mare ajutor.

D. **Virusul hepatitei G (HGV).** HGV este un virus ARN monocatenar din familia *Flaviviridae* care deține 27% corespondență cu VHC. HGV poate fi găsit în întreaga lume și este întânlit la aproximativ 1,5% din donatorii de sânge din Statele Unite. Coinfecția cu VHB sau VHC poate fi de până la 20% sugerând căile de transmitere comune, cum ar fi transfuzia sau transplantul de organe. Transmiterea transplacentară este probabil rară și poate fi asociată cu încărcături virale mai mari la mamă. HGV este diagnosticat prin PCR ARN în cadrul cercetării și nu există nici un tratament curent sau terapie profilactică.

VII. VARICELLA-ZOSTER VIRUS (VZV: CONGENITAL SAU PERIPARTUM).

Agentul cauzator al varicelei (vărsatul de vânt) este un virus ADN și aparține familiei virusurilor herpes. Același agnet este responsabil pentru herpes zoster (zona zoster); prin urmare, acest virus este denumit VZV. Vărsatul de vânt rezultă din infecția primară cu VZV, după care virusul poate rămâne latent în ganglionii senzoriali. Zona zoster rezultă din reactivarea virusului latent mai târziu în viață sau dacă gazda dezvoltă imunosupresie.

A. Epidemiologie. Înainte de utilizarea vaccinului împotriva varicelei, au existat aproximativ 3 milioane de cazuri de varicelă anual în Statele Unite, cele mai multe aparând la copiii de vârstă școlară. Majoritatea adulților au anticorpi VZV, indicând o infecție prealabilă, chiar și atunci când se consideră că nu există istoric de varicelă. Ca urmare varicela are o incidență neobișnuită în timpul sarcinii. Incidența exactă a varicelei gestaționale este incertă, dar este cu siguranță mai mică decât înainte de utilizarea pe scară largă a vaccinului împotriva varicelei. Există recomandări pentru a imuniza adulții neimunizați cu risc de infecție dacă nu sunt femei însărcinate. Alternativ, zona zoster este în primul rând o boală a persoanelor adulte. Incidența zonei zoster în timpul sarcinii nu este, cunoscută, dar boala este probabil mai puțin frecventă. Riscul global estimat de sindrom congenital de varicelă după infecția maternă este scăzut, ajungând la doar 0,4% în primele 12 săptămâni de sarcină și 2% de la 13 la 20 săptămâni de gestație. Se observă în primul rând varicela gestațională, dar rareori apare zona zoster maternă.

Modul primar de transmitere a VVZ este prin intermediul picăturilor de secreții respiratorii de la pacienții cu varicelă. Răspândirea se poate produce și prin contactul cu leziunile veziculoase. De obicei, persoanele cu varicelă sunt contagioase cu 1-2 zile înainte și 5 zile după debutul erupției cutanate. În mod convențional, un pacient nu mai este considerat contagios atunci când toate leziunile veziculoase s-au uscat și prezintă cruste. Perioada de incubare pentru boala primară se extinde de la 10 la 21 de zile, cu apariția majorității infecțiilor între 13 și 17 zile. Transferul transplacentar al VZV poate fi înlocuit, probabil secundar viremiei materne, dar frecvența acestuia este necunoscută. Varicela apare la aproximativ 25% din nou-născuții ai căror mame au dezvoltat varicelă în perioada peripartum. Boala apare de obicei la 13 până la 15 zile după debutul erupției materne. Cel mai mare risc de boală severă pentru sugari este observat la varicela maternă apărută cu 5 zile înainte sau cu 2 zile după naștere. În aceste cazuri, timpul este insuficient pentru ca fătul să dobândească anticorpi VZV derivați transplacentar. Simptomele încep, în general, la 5 până la 10 zile după naștere, iar mortalitatea estimată este ridicată, aproximativ 30%. Când transmiterea VZV in utero apare inainte de perioada peripartum, la majoritatea feților nu există impact clinic evident; totuși, sindromul varicelei congenitale poate să apară.

B. Manifestări clinice

1. **Sindromul varicelei congenitale.** Există o puternică asociere între varicela gestațională și un spectru de defecte congenitale care cuprinde un sindrom unic. Constatările caracteristice includ leziunile cutanate, defecte oculare, anomalii ale membrelor, anomalii ale SNC, RCIU și moarte fetală sau moarte prematură. Sindromul apare cel mai frecvent în infecția VZV maternă între săptămânile 7 și 20 de sarcină.

2. **Zona Zoster.** Zona zoster este mai puțin frecventă la sugari, dar poate să apară ca o consecință a infecției fetale *in utero* cu VZV. În mod similar, copii care dezvoltă zona zoster, dar care nu au istoric de varicelă cel mai probabil au dobândit VZV *in utero*. Zoster în copilărie este de obicei auto-limitat, numai terapia simptomatică este indicată la copiii sănătoși.
3. **Varicela postnatală.** Varicela dobândită în perioada neonatală ca rezultat al expunerii postnatale este, în general, o boală ușoară datorată prezenței anticorpilor materni împotriva virusului. Rar, boala diseminată severă apare la nou-născuții expuși la scurt timp după naștere, printr-o acutizare a infecției materne. În aceste cazuri, tratamentul cu aciclovir poate fi benefic. Varicela a fost detectată în laptele matern prin PCR; și ca urmare, se poate amâna alăptatul cel puțin în perioada în care mama este probabil să prezinte viremie și/sau să fie contagioasă.

C. Diagnostic. Sugarii cu varicelă congenitală rezultată din infecția in utero care apare înainte de perioada peripartum nu răspândesc virusul, iar determinarea anticorpilor specifici VZV este adesea confundată prin prezența anticorpilor materni. Prin urmare, diagnosticul se face pe baza constatărilor clinice și istoricului matern. În boala neonatală, prezența erupției veziculare tipice și istoricul matern de varicelă peripartum sau de expunere postpartum sunt tot ceea ce este necesar pentru a pune diagnosticul. Confirmarea paraclinică poate fi făcută prin (i) cultură din lichidul vezicular, deși sensibilitatea acestei metode nu este optimă deoarece virusul este destul de instabil; (ii) demonstrarea unei creșteri de patru ori a titrului de anticorpi VZV prin fluorescența acestora la analiza antigenului membranar sau prin ELISA; și (iii) antigenul poate fi, de asemenea, detectat din celulele de la baza unei vezicule prin imunofluorescența anticorpilor sau detecție PCR. Aceasta din urmă este sensibilă, specifică, rapidă și ar trebui să fie metoda preferată pentru diagnosticare atunci când veziculele sunt prezente. Confirmarea VZV din leziune trebuie apoi urmată de măsurarea încărcăturii virale din plasmă pentru a avea un punct de plecare în urmărirea efectului terapiei, atunci când aceasta este implementată.

D. Tratament. Nou-născuții cu infecție congenitală, rezultată prin transmiterea *in utero* înainte de perioada peripartum, este puțin probabil să aibă virală activă, astfel încât terapia antivirală nu este indicată. Cu toate acestea, sugarii cu varicelă perinatală dobândită din infecția maternă în apropierea perioadei de naștere sunt la risc pentru boli grave pot fi tratați. În acest context, terapia cu aciclovir este în general recomandată. Nu sunt disponibile date cu privire la doza cea mai eficientă și mai sigură în tratamentul varicelei neonatale; dar are o toxicitate minimă demonstrată la administrarea a 60 mg/kg divizată la fiecare 8 ore în tratamentul infecției neonatale cu HSV. Pentru expunere, inclusiv pentru infecția maternă între a 5-a zi înainte de naștere și 2 zile după, VariZIG, un produs hiperimunitar de gamaglobulină, trebuie administrat în decursul a 96 ore de la apariția erupției. Alternativ, dacă VariZIG nu este disponibil, IGIV în doză de 400 mg/kg poate fi administrată ca profilaxie post-expunere deoarece aceasta va conține anticorpi anti-VZV.

E. Prevenția

1. **Vaccinarea** femeilor care nu sunt imunizate la varicelă ar trebui să scadă incidența varicelei congenitale și perinatale. Femeile nu ar trebui să fie vaccinate dacă sunt gravide sau cu 3 luni înainte de a rămâne însărcinate. Dacă se întâmplă acest lucru, femeile ar trebui să fie înregistrate în Re-

gistru National. În plus, aciclovirul trebuie, de asemenea, să fie luat în considerare la femeile seronegative expuse la varicelă în timpul sarcinii, începând cu zilele 7-9 postexpunere și continuat pentru 7 zile. Femeile care dobândesc varicela primară în timpul sarcinii trebuie tratate cu aciclovir pentru sănătatea lor, dar și pentru a preveni infecția fetală.

2. **Managementul varicelei în secția de neonatologie.** Riscul de răspândire orizontală a varicelei după expunere în secția de neonatologie pare să fie scăzut datorită unei combinații de factori, inclusiv (i) protecția pasivă care rezultă din anticorpul derivat transplacentar la sugarii născuți din mame imune la varicelă și (ii) expunerea de scurtă durată cu lipsa contactului fizic. Cu toate acestea, apar epidemii în secțiile de neonatologie, deci ar trebui să fie luate măsuri pentru a minimiza riscul de răspândire nosocomială. Copilul infectat ar trebui să fie izolat într-o cameră separată, iar vizitatorii și îngrijitorii ar trebui să fie doar persoane cu antecedente de varicelă. Un halat ar trebui să fie purtat la intrarea în cameră, și ar trebui folosită o tehnică riguroasă de spălare a mâinilor. Așternuturile și alte materiale ar trebui ambalate și sterilizate. VariZIG poate fi administrat tuturor celorlalți nou-născuți expuși, dar acest lucru e posibil să fie sistat la sugarii la termen ale căror mame au istoric de varicelă. La vârsta <28 săptămâni, nou-născuții trebuie să primească VariZIG sau IGIV postexpunere indiferent de statusul matern. Personalul expus, fără antecedente de varicelă și statusul imunizării necunoscut trebuie să fie testat pentru anticorpi VZV. În secțiile obișnuite, toți sugarii expuși vor fi în mod obișnuit externați acasă înainte de a deveni infecțioși. Ocazional, un copil expus necesită să rămână în secție pentru o perioadă mai lungă decât cea de incubație de 8 zile, în această situație, poate fi cerută izolarea. În unitatea de terapie intensivă neonatală, nou-născuții expuși sunt în general cohortați și izolați de noile admisii în termen de 8 zile de la expunere. Dacă există expunere antepartum în termen de 21 de zile de la internarea în spital pentru o mamă fără antecedente de varicelă, mama și copilul ar trebui să fie externați cât mai curând posibil din spital. În cazul în care expunerea a avut loc cu 6 zile sau mai puțin înainte de internare, iar mama este externată în timp de 48 de ore, nu este necesară nici o altă acțiune. În caz contrar, mamele spitalizate, între 8 și 21 de zile după expunere ar trebui să fie izolate de secția de neonatologie și de alți pacienți. Personalul fără antecedente de varicelă ar trebui să nu intre în contact cu o mamă potențial infecțioasă. Dacă o astfel de persoană este expusă accidental, testarea serologică trebuie efectuată pentru a determina susceptibilitatea și în continuare contactul trebuie evitat până când imunitatea este dovedită. În cazul în care mama cu risc de infecție nu a dezvoltat varicelă la 48 de ore de la expunerea personalului, nu este necesară nicio altă acțiune. Alternativ, dacă personalul susceptibil de a fi expus la orice persoană cu leziuni de varicelă active sau la care apare o erupție cutanată asemănătoare varicelei în termen de 48 de ore de la contact, legătura cu alți pacienți trebuie să fie restricționată pentru acel membru al personalului din ziua 8 până în ziua 21 după expunere. Personal fără istoric de varicelă ar trebui să aibă teste serologice și, dacă nu este imun, acesta ar trebui să fie vaccinat. Pentru mamele la care a debutat varicela cu 21 de zile înainte de naștere, în cazul în care s-a remis etapa infecțioasă înainte de spitalizare, nu este necesară izolarea maternă. Nou-născutul trebuie să fie izolat de alți sugari (în cameră cu mama). În cazul în care mama are leziuni active de varicelă la internarea în spital, ceasta va fi izolată și i se va administra VariZIG nou-născutului în cazul debutului bolii materne cu <5 zile înainte de naștere sau în primele 2 zile postpartum (nu 100% eficient și se poate lua în considerare și aciclovirul). Copilul ar trebui să fie izolat de mamă până când aceasta nu mai este infecțioasă. În cazul altor nou-născuți care au fost expuși, poate fi administrat VariZIG; acești copii pot necesita izolare dacă sunt încă spitalizați în ziua a 8-a după expunere.

VIII. ENTEROVIRUSURI (CONGENITALE).

Enterovirusurile sunt ARN virusuri care aparțin familiei *Picornaviridae*. Acestea sunt clasificate în patru grupe majore: virusuri coxsackie grup A, virusuri coxsackie grup B, *echovirusuri* și poliovirusuri. Toate cele patru grupuri provoacă boală la nou-născut. Infecțiile apar pe tot parcursul anului, cu o incidență maximă între lunile iulie și noiembrie. Virușii sunt răspândiți din tractul respirator superior și din tractul gastro-intestinal. La majoritatea copiilor și adulților, infecțiile sunt asimptomatice sau produc o boală febrilă nespecifică.

A. Epidemiologie. Cele mai multe infecții la nou-născuți sunt cauzate de virusurile coxsackie B și *echovirusuri*. Modul de transmitere pare să fie în primul rând transplacentar, deși acest lucru este mai puțin posibil pentru *echovirusuri*. Manifestarile clinice sunt cel mai frecvent observate în perioada perinatală.

B. Manifestări clinice. Simptomele la nou-născut apar adesea în timpul primei săptămâni postpartum. Manifestările clinice variază de la febră medie, nespecifică, la o boală gravă care pune viața în pericol. Există trei mari manifestări clinice la nou-născuții cu infecții enterovirale. Aproximativ 50% au meningoencefalită, 25% au miocardită și 25% au o boală asemănătoare sepsisului, care poate duce la insuficiență hepatică fulminantă. Mortalitatea (aproximativ 10%) este cea mai scăzută pentru grupul cu meningoencefalită. În cazul miocarditei, există o mortalitate de aproximativ 50%. Mortalitatea datorată sepsisului este în esență de 100%. Cele mai multe (70%) din infecțiile enterovirale severe la nou-născuți sunt cauzate de *echovirusul* 11.

C. Diagnostic. Principala sarcină în infecțiile enterovirale simptomatice este diferențierea între sepsisul viral, cel bacterian și meningită. În aproape toate cazurile trebuie inițiată terapia prezumtivă pentru posibila boală bacteriană. Obținerea unui istoric atent al unei boli virale materne recente, precum și al altor membri ai familiei, în special frații mai mici, în timpul lunilor de vară și de toamnă, poate fi de ajutor. Principala metodă de laborator folosită în diagnosticare ca ajutor general disponibil în acest moment este cultura virală sau PCR. Materialul pentru culturi ar trebui să fie obținut din nas, gât, scaun, sânge, urină, LCR și din sânge, urină, scaun sau LCR pentru PCR. De obicei, dovezi de creștere virală pot fi detectate în termen de o săptămână, deși în unele cazuri este necesar un timp mai lung.

D. Tratament. În general, tratamentul bolii enterovirale simptomatice la nou-născut este doar de susținere. Nu există agenți antivirali specifici aprobați, cunoscuți ca fiind eficienți împotriva enterovirusurilor. Cu toate acestea, protecția împotriva bolii neonatale severe pare să se coreleze cu prezența anticorpilor specifici derivați transplacentar. Mai mult, adminis-

trarea imunoglobulinei pare să fie benefică la pacienții cu agammaglobulinemie care au infecție cronică enterovirală. Având în vedere aceste observații, s-a recomandat ca imunoglobulina în doze mari să fie administrată sugarilor cu infecții enterovirale severe, care pun viața în pericol. De asemenea, poate fi utilă amânarea momentului nașterii dacă infecția enterovirală maternă acută este suspectată, cu condiția să nu existe contraindicații materne sau fetale. Acest lucru se aplică pentru a permite trecerea transplacentară a anticorpilor materni. Manifestarea clinică la sugarii cu sindrom de sepsis evoluează spre șoc, hepatită fulminantă cu necroză hepatocelulară și CID. În stadiile inițiale de tratament, terapia antibiotică cu spectru larg este indicată pentru un posibil sepsis bacterian. Mai târziu, odată cu recunoașterea bolii virale progresive, o anumită formă de profilaxie cu antibiotice pentru a suprima flora intestinală poate fi de ajutor. Neomicina (25 mg/kg la fiecare 6 ore) a fost recomandată. Medicamente concepute pentru a preveni atașarea enterovirusului de celula gazdă (ex. pleconaril) sunt în studiu pentru sepsisul neonatal cu enterovirusuri dar nu sunt disponibile clinic.

IX. RUBEOLA (CONGENITALĂ).

Acest virus ARN uman specific este membru din familia Togavirusurilor. El provoacă o infecție ușoară care este auto-limitată la copiii și adulții susceptibili, dar efectele sale asupra fătului pot fi devastatoare.

A. Epidemiologie. Înainte de imunizarea generalizată care a început în 1969, rubeola a fost o boală comună în copilărie: 85% din populație era imună până în adolescența târzie și aproximativ 100% la vârste cuprinse între 35 și 40 de ani. Epidemiile au apărut la fiecare 6-9 ani, cu pandemii care au apărut în cicluri mai mari și cu o mai mare variabilitate. În timpul pandemiilor, femeile susceptibile au fost cele cu risc de expunere semnificativ la rubeolă, având ca rezultat un număr mare de feți infectați. În urma unei epidemii la nivel mondial între anii 1963 și 1965 au fost estimate 11.000 de decese fetale și 20.000 de cazuri de sindrom rubeolic congenital (SRC). Riscul relativ al transmiterii fetale și dezvoltarea SRC în funcție de vârsta gestațională au fost studiate. În infecția maternă din primele 12 săptămâni de gestație, rata infecției fetale a fost de 81%. Aceasta a scăzut la 54% în săptămânile 13-16, la 36% în săptămânile 17-22 și la 30% pentru săptămâna 23-30. În timpul ultimelor 10 săptămâni de gestație, rata de infecție fetală a crescut din nou: 60% pentru săptămânile 31-36 și 100% pentru săptămânile 36 și după. Infecția fetală poate să apară în orice moment în timpul sarcinii, dar infecția precoce poate duce la mai multe anomalii ale organelor. Când transmiterea maternofetală a aparut în primele 10 saptamani de gestatie, 100% din feții infectați au avut defecte cardiace și surditate. Surditatea a fost confirmată la o treime din feții infectați la 13 până la 16 săptămâni, dar nu au fost detectate anomalii când infecția fetală a survenit după săptămâna 20 de gestație. Există, de asemenea, raportări de caz de transmisie verticală cu reinfecție maternă. Introducerea vaccinului rubeolic foarte eficient în 1969 a redus dramatic numărul cazurilor de SRC <1 caz pe an până în anul 2000 iar restul de cazuri au fost în primul rând la populația de imigranți. De fapt, rubeola a fost declarată eradicată în Statele Unite în 2004 și în cele

două Americi în 2015. Cu toate acestea, rubeola continuă să fie endemică în multe părți ale lumii în cazul în care vaccinul împotriva rubeolei nu este universal, ceea ce duce la apariția unor noi cazuri de SRC.

B. Manifestări clinice. În mod clasic, SRC este caracterizat de apariția cataractei, a SNHL și a bolilor cardiace congenitale. Cele mai comune defectele cardiace sunt persistența ductului arterial și stenoza arterelor pulmonare. Asocierile precoce ale SRC sunt RCIU, retinopatia, microftalmia, meningoencefalita, anomalii electroencefalografice, hipotonie, anomalii dermatoglifice, hepatosplenomegalie, purpură trombocitopenică, anomalii radiologice osoase și diabet zaharat. Debutul anumitor anomalii ale SRC poate fi descoperit mai târziu în decurs de luni sau ani. Au fost descrise multe complicații rare, inclusiv miocardită, glaucom, microcefalie, panencefalită progresivă cronică, hepatită, anemie, hipogammaglobulinemie, hipoplazia timusului, anomalii ale tiroidei, criptorhidismul și boala polichistică a rinichilor. Un follow-up de 20 de ani pe studiul a 125 de pacienți cu rubeolă congenitală din epidemia anilor 1960 a constatat că boala oculară este cea mai frecventă tulburare (78%), urmată de deficite senzoriale de auz (66%), retard psihomotor (62%), anomalii cardiace (58%) și retard mintal (42%).

C. Diagnostic

1. **Infecția maternă.** Pentru diagnosticul de rubeolă acută în timpul sarcinii este nevoie de testarea serologică. Acest lucru este necesar deoarece simptomele clinice de rubeolă sunt nespecifice și pot fi observate și în infecțiile cu alți agenți virali (ex. enterovirusuri, pojar și parvovirus uman). În plus, un număr mare de persoane pot prezenta infecții subclinice. Există câteva teste sensibile și specifice pentru detectarea anticorpilor rubeolei. Este posibilă izolarea virală din nas, gât și/sau urină, dar acest lucru este costisitor și nu este util în majoritatea cazurilor. **Simptomele** de obicei încep cu 2-3 săptămâni după expunere și includ stare de rău, febră de grad scăzut, cefalee, coriză ușoară și conjunctivită care apar cu 1-5 zile înainte de debutul erupției cutanate. Erupția cutanată este sub formă de exantem macular sau maculopapular roz-somon care începe pe față și în spatele urechilor și se extinde în jos în decurs de 1-2 zile. Erupția dispare în 5-7 zile de la debut, iar limfadenopatia cervicală posterioară este comună. Aproximativ o treime dintre femei pot avea artralgii fără artrită. La femeile suspectate de infecție acută cu rubeolă, confirmarea poate să se facă prin titrurile serice de IgG care cresc de 4 ori sau mai mult, acestea fiind măsurate în momentul prezenței simptomelor și aproximativ 2 săptămâni mai târziu. Atunci când există incertitudine cu privire la interpretarea rezultatelor analizei, sfatul ar trebui să fie obținut de la laboratorul care efectuează testul și prin consultarea specialiștilor în boli infecțioase.
2. **Expunerea maternă recunoscută sau suspectată.** Orice persoană cunoscută ca fiind imunizată cu vaccin rubeolic după primul an de viață este în general considerată imună. Cu toate acestea, este mai bine să se determine imunitatea prin măsurarea IgG specific rubeolei, care a devenit o practică standard de îngrijire în obstetrică. Dacă o femeie expusă la rubeolă este cunoscută ca fiind seropozitivă, ea este imună, iar fătul nu este considerat a fi la risc pentru infecție. Dacă femeia expusă este cunoscută ca fiind seronegativă, o probă de ser trebuie obținută la 3-4 săptămâni după expunere pentru determinarea titrului

de Ac. Un titru negativ indică faptul că nu a existat nici o infecție, în timp ce un titru pozitiv indică o infecție. Femeilor cu un status imunitar nesigur și o expunere cunoscută la rubeolă ar trebui să li se recolteze probe serologice cât mai curând posibil după expunere. Dacă acest lucru este obținut în decurs de 7-10 zile de la expunere iar titrul este pozitiv, pacienta are imunitate la rubeolă și nu este necesară efectuarea altor teste. Dacă primul titru este negativ sau a fost determinat din serul luat la mai mult de 7-10 zile după expunere, se repetă testarea (~3 săptămâni mai târziu), iar urmărirea clinică atentă este necesară. Când atât statusul imun cât și timpul de expunere sunt incerte, se vor obține probe de ser pentru determinarea titrului la 3 săptămâni distanță. Dacă ambele titruri sunt negative, nu s-a produs nici o infecție. Altfel, infecția este confirmată dacă apare seroconversia sau o creștere de patru ori a titrului. Testele suplimentare și urmărirea clinică atentă sunt necesare dacă rezultatele titrului sunt neconcludente. În această situație, determinarea IgM specific poate fi utilă. Trebuie subliniat faptul că toate eșantioanele cu seruri ar trebui să fie analizate simultan de același laborator atunci când se decelează schimbări ale titrurilor în timp.

3. **Infecția congenitală cu rubeolă**

a. Diagnosticul antenatal. Riscul de anomalii fetale severe este cel mai ridicat în infecția acută maternă cu rubeolă din primele 16 săptămâni de gestație. Cu toate acestea, nu toate infecțiile de la începutul sarcinii duc la rezultate nefavorabile. Aproximativ 20% din feți pot să nu fie infectați când rubeola maternă apare în primele 12 săptămâni de gestație, iar 45% dintre fetuși pot să nu fie infectați atunci când rubeola maternă apare mai repede de 16 săptămâni de gestație. Din păcate, nu există o metodă foarte simplu de aplicat pentru determinarea infecției fetale la începutul sarcinii, dar apariția bolii *in utero* este investigată. O metodă care a fost utilizată cu un anumit succes este determinarea IgM specific în sângele fetal obținut prin prelevarea de probe din cordonul ombilical. Detectare directă a antigenului rubeolic și de asemenea a ARN-ului într-o probă de biopsie a vilozităților coriale, au fost folosite cu succes. Deși aceste tehnici sunt promițătoare, utilizarea lor poate fi limitată de sensibilitate și specificitate sau prin lipsa disponibilității.

b. Diagnosticul postnatal. Ghidurile pentru diagnosticara rubeolei congenitale sau a SRC la nou-născuți au fost rezumate de către CDC. Diagnosticul infecției congenitale este determinat de unul dintre următoarele criterii:

i. **Izolarea virusului rubeolei** (orofaringe, urină). Notificați laboratorul în avans, deoarece trebuie să existe pregătit un mediu de cultură special.

ii. **Detectarea IgM specific rubeolei** în sângele din cordonul ombilical sau în sângele nou-născutului

iii. **Titruri persistente specifice rubeolei în timp** (titrul conform așteptărilor pentru IgG matern derivat transplacentar). Dacă, în plus, există defecte congenitale se stabilește diagnosticul de SRC.

D. **Tratament.** Nu există nicio terapie specifică maternă sau congenitală pentru infecția cu rubeolă. Boala maternă este aproape întotdeauna ușoară și autolimitată. Dacă infecția maternă primară apare în primele 5 luni de sarcină, opțiunile de întrerupere a sarcinii ar trebui discutate cu mama. Mai mult de jumătate din nou-născuții cu rubeolă congenitală pot fi asimptomatici la naștere. Dacă se știe

că infecția a avut loc după săptămâna 20 de gestație, este puțin probabil să apară anomalii, iar părinții ar trebui să fie liniștiți. Cu toate acestea, evaluările auzului trebuie repetate în timpul copilăriei. Este necesară o monitorizare mai atentă dacă se suspectează o infecție gestațională precoce sau dacă momentul infecției este necunoscut. Acest lucru este valabil și pentru sugarii asimptomatici precum și pentru cei cu SRC evident. Principalul motiv pentru o urmărire atentă este reprezentat de identificarea anomaliilor cu debut întârziat sau a tulburărilor progresive, cum ar fi glaucomul. Din păcate, nu există o terapie specifică pentru a opri progresia celor mai multe complicații ale SRC.

E. **Prevenția.** Mijloacele primare de prevenire a SRC sunt reprezentate prin imunizarea tuturor persoanelor susceptibile. Imunizarea este recomandată tuturor persoanelor nonimune cu vârsta de 12 luni sau mai mult. Istoricul imun matern este un aspect important al bunei gestiuni obstetricale. Când este identificată o femeie susceptibilă, ea ar trebui să fie liniștită cu privire la riscul scăzut de a contracta rubeolă, dar ar trebui, de asemenea, să fie sfătuită să evite contactul cu orice persoană despre care are cunoștință de infecție acută sau recentă cu rubeolă. Persoanele cu infecție postnatală împrăștie virusul cu o săptămână înainte și după debutul erupției cutanate. Pe de altă parte, sugarii cu infecție congenitală pot împrăștia virusul timp de mai multe luni, iar contactul cu ei ar trebui evitat în timpul primului an. Din nefericire, o dată ce a avut loc expunerea, se pot face puține lucruri pentru a modifica apariția bolii materne și ulterior fetale. Deși nu s-a demonstrat că globulina hiperimună diminuează riscul de rubeolă maternă după expunere sau rata de transmitere fetală, aceasta trebuie să fie administrată în doze mari oricărei femei care este expusă la rubeolă și care nu dorește să întrerupă sarcina. Trebuie subliniată lipsa eficacității dovedite în aceste cazuri. Femeile susceptibile care nu dezvoltă infecția ar trebui să fie imunizate imediat după sarcină. Au fost raportate cazuri de artrită acută la femeile imunizate în perioada imediat postpartum și un procent mic din aceste femei au dezvoltat artrite cronice sau anomalii neurologice sau viremie. Vaccinul cu tulpină de virus, poate împrăștia agentul infecțios în laptele matern și astfel acesta poate fi transmis sugarilor alăptați, unii dintre ei pot dezvolta viremie cronică. Imunizarea în timpul sarcinii nu este recomandată datorită riscului teoretic pentru făt, iar concepția trebuie evitată timp de 3 luni după imunizare. Uneori au avut loc imunizări involuntare în timpul sarcinii, iar infecția fetală a fost documentată într-un mic procent din aceste sarcini; cu toate acestea, nu au fost identificate cazuri de SRC. De fapt, registrul rubeolic la CDC a fost închis, cu următoarele concluzii: Numărul de vaccinări inadvertente în timpul sarcinii este prea mic pentru a putea afirma cu certitudine că vaccinul nu are efecte adverse asupra sarcinii, dar acestea ar părea foarte neobișnuite. Prin urmare, se recomandă ca imunizarea să nu fie efectuată în timpul sarcinii, dar când s-a produs acest lucru, asigurați-vă asupra riscurilor la care a fost expus copilul.

X. RSV (NEONATAL).

RSV este un paramyxovirus ARN încapsulat ce reprezintă principal cauză a bronșiolitei și a bolii tractului respirator inferior severe sau chiar fatale, a bolii pulmonare cronice și a unui status imunocompromis.

A. **Epidemiologie.** Oamenii sunt singura sursă de infecție, răspândirea se face prin picături de secreții respiratorii sau obiecte contaminate, deoarece virusul poate supraviețui pe suprafețele din mediu mai multe ore. De asemenea acest virus poate fi răspândit și de personalul spitalului; la sugari apare, în

special în timpul iernii și în primele luni de primăvară în condiții climatice temperate. Contaminarea virală este de 3-8 zile, dar la sugarii foarte mici poate dura săptămâni. Perioada de incubarție este cuprinsă între 2 și 8 zile.

B. Diagnostic. Diagnosticarea rapidă se face prin testarea secrețiilor respiratorii prin PCR sau antigen immunofluorescent. Acest test poate avea sensibilitate de până la 95% și este destul de specifică. Cultura virală necesită de obicei 3-5 zile.

C. Tratament. Tratamentul este în mare măsură de susținere, cu hidratare, oxigen suplimentar și ventilație mecanică, după cum este necesar. Există controverse în ceea ce privește beneficiul terapiei nebulizate cu bronhodilatator. Ribavirina a fost comercializată pentru tratamentul sugarilor cu infecție RSV, deoarece aceasta are activitate in vitro; totuși, eficacitatea sa nu a fost niciodată dovedită în mod repetat, în trialurile randomizate. Acest lucru face ca riscul ribavirinei (calea de administrare prin aerosoli, potențiale efecte secundare toxice pentru personalul medical și costuri ridicate), să fie luat în considerare de la caz la caz. Utilizarea anticorpilor monoclonali anti-RSV, palivizumab, poate fi luată în considerare pentru tratament în colaborare cu un medic specialist în boli infecțioase pentru cei mai grav afectați, imunocompromiși, dar nu a demonstrat o prea mare eficacitate în aceste situții.

D. Prevenția. Palivizumab (Synagis), un anticorp monoclonal de șoarece umanizat administrat intramuscular, a fost aprobat de FDA pentru prevenirea bolii RSV la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani cu boală pulmonară cronică sau care au avut <35 săptămâni de gestație. Palivizumab este ușor de administrat, are un volum redus și este dat lunar pe tot parcursul sezonului RSV (de obicei de la jumătatea lunii noiembrie până în martie/aprilie). Pentru că medicamentul este costisitor și protecția sa incompletă, Academia Americană de Pediatrie a făcut următoarele recomandări actualizate ultima dată în 2014 cu privire la copiii cu risc ridicat care trebuie să primească palivizumab:

1. **Sugarii care au necesitat terapie pentru boală pulmonară cronică născuți <32 de săptămâni de gestație** în primul an de viață și pentru al doilea sezon dacă aceștia continuă să aibă nevoie de asistență respiratorie cu până la 6 luni înainte de următorul sezon RSV
2. **Sugarii care se nasc la <29 de săptămâni de gestație** fără boală pulmonara cronică în primul an de viață
3. **Copiii** care au vârsta de 24 de luni sau mai mici **cu boală congenitală cardiacă** hemodinamică acianotică semnificativă, inclusiv cei care primesc medicamente pentru a controla insuficiența cardiacă congestivă, au hipertensiune arterială pulmonară severă sau urmează să beneficieze de un transplant de inimă
4. **Sugarii cu anomalii pulmonare anatomice ale căilor respiratorii sau tulburări neuromusculare** în timpul primului an de viață
5. **Sugarii imunocompromiși sever (cum ar fi SCID)** până la 24 de luni
6. **Sugarii cu fibroză chistică simptomatică** cu dovezi de boală pulmonară cornică (CLD) sau compromis nutrițional în primii 2 ani de viață

Dacă un focar RSV este documentat într-o unitate cu risc ridicat (ex. unitatea de terapie intensivă pediatrică), accentul principal ar trebui pus pe metodele eficiente de control al infecțiilor. Nevoia și eficacitatea profilaxiei cu anticorpi în aceste situații nu a fost documentată. Fiecare unitate ar trebui să evalueze riscul pentru sugarii expuși și să decidă asupra necesității tratamentului. Dacă pacientul rămâne spitalizat, poate fi necesară administrarea unei singure doze de tratament. Palivizumabul nu interferează cu programul de imunizare de rutină.

E. Preparatele de anticorpi nu sunt recomandate pentru următoarele:

1. Copiii prematuri sănătoși >29 de săptămâni de gestație fără alți factori de risc
2. Pacienții cu boală cardiacă nesemnificativă hemodinamic
3. Sugarii cu leziuni corectate corespunzător prin intervenție chirurgicală, dacă nu continuă să necesite medicamente pentru insuficiența cardiacă congestivă

Viitorii anticorpi monoclonali anti-RSV cu timpi de înjumătățire mai mari pot fi puși la dispoziție în Statele Unite ale Americii la un preț mai mic față de prețul produsului actual și să fie comparabili cu costurile vaccinurilor actuale. Prin urmare, recomandările se pot modifica odată cu disponibilitatea noilor produse de prevenție cu anticorpi monoclonali. În acest moment se fac eforturi considerabile pentru a dezvolta vaccinuri cu RSV care pot determina o neutralizare puternică a răspunsului anticorpilor la femeile gravide și la sugarii mici.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *2015 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.

Kimberlin DW, Baley J; Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* 2013;131(2): 383–386. doi:10.1542/peds.2012-3217.

Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372(10):933–943. doi:10.1056/NEJMoa1404599.

Mofenson LM. Antiretroviral drugs to prevent breastfeeding HIV transmission. *Antiviral Ther* 2010;15:537–553.

Website-uri sugerate

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global report: UNAIDS report on the AIDS epidemic 2013. **http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf.** Accessed June 16, 2016.

Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. **http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf.** Accessed August 10, 2015.

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. **http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf.** Accessed August 10, 2015.

49 Infecțiile bacteriene și fungice

Karen M. Puopolo

PUNCTE CHEIE

- Factorii de risc pentru sepsisul neonatal cu debut precoce EOS (early-onset sepsis) includ: prematuritatea, colonizarea maternă documentată cu *Streptococc* de grup B (GBS, group B *Streptococcus*), febra intrapartum, alte semne de corioamniotită și ruptură prelungită a membranelor; acest risc este modificat de antibioterapiea intrapartum.
- Terapia empirică cu antibiotice acoperă o gamă largă de microorganisme implicate în sepsisul cu debut precoce și, de obicei, este formată din β-lactamice și aminoglicozide. Cele mai frecvente cauze microbiene de sepsis neonatal cu debut precoce includ BSG, *Escherichia coli*, steptococ viridans, *Enterococcus* și o varietate de *Enterobacteriaceae* cum ar fi *Klebsiella* și *Haemophilus* spp.
- Riscul de sepsis neonatal LOS (late-onset sepsis) crește odată cu scăderea vârstei de gestație și a greutății la naștere, dar este influențat și de cateterismul venos central prelungit, ventilație mecanică sau de utilizarea nutriției parenterale totale.
- Terapia empirică cu antibiotice pentru sepsisul neonatal trebuie adaptată în funcție de rezultatele microbiologice, care pot include diferite specii de Stafilococi coagulazo-negativi meticilino-sensibili sau meticilino-rezistenți, *Staphylococcus aureus*, organisme gram-negative β-lactam-resistente și *Candida* spp.

I. SEPSISUL BACTERIAN ȘI MENINGITA

A. Introducere. Sepsisul bacterian și meningita reprezintă în continuare cauze majore de morbiditate și mortalitate în special la nou-născuții prematuri. Deși progresele terapiei intensive neonatale au redus impactul (EOS) asupra nou-născuților la termen, copiii prematuri au risc crescut atât pentru sepsisul cu debut precoce, cât și pentru sechelele sale. Nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (VLBW) sunt, de asemenea, expuși riscului de sepsis cu debut tardiv (dobândit în spital). Sugarii care supraviețuiesc sepsisului neonatal pot dezvolta sechele neurologice severe fie datorită afectării sistemului nervos central (CNS), fie datorită hipoxemiei secundare șocului septic, hipertensiunii pulmonare persistente și a bronhodisplaziei pulmonare severe.

B. Epidemiologia EOS. Incidența globală a sepsisului cu debut precoce a scăzut semnificativ, în urma recomandărilor publicate de către Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) privind profilaxia antibiotică intrapartum (IAP) împotriva *streptococului* de grup B (BGS) în 1996. Studiile efectuate ulterior au arătat că incidența globală a sepsisului cu debut precoce ajunsese ≤1 caz la 1.000 de născuți-vii. Incidența este de 2 ori mai mare la prematuri comparativ cu nou-născuții la termen și mult mai mare în cazul sugarilor cu greutate foarte mică la naștere VLBW (<1.500 g), raportările recente variind de la 10-15 cazuri/1.000 de nașteri de copii cu greutate foarte mică la naștere.

C. Factori de risc pentru sepsisul cu debut precoce. Patogeneza sepsisului cu debut precoce este reprezentată de colonizarea tractului genital matern și a compartimentului uterin prin ascensiunea florei gastro-intestinale și genitourinare, cu tranziția ulterioară a infecției către făt sau nou-născut. Caracteristicile materne și infantile asociate apariției EOS provocat de BGS au fost studiate cel mai riguros. Factorii materni care prezic septicemia cu BGS includ colonizarea maternă cu Streptococ de grup B documentată, febra intrapartum (>38°C) și alte semne de corioamnionită și ruptură prelungită membranelor (>18 ore). Factorii de risc neonatali includ prematuritatea (<37 săptămâni de gestație) și greutatea mică la naștere (SG) (<2.500 g). Acești factori pot fi modificați prin administrarea antibioterapiei intrapartum.

D. Manifestări clinice ale EOS. Sepsisul cu debut precoce poate fi asimptomatic, se poate manifesta, prin bacteremie, sepsis generalizat, pneumonie și/sau meningită. Semnele clinice ale EOS sunt de obicei evidente în primele ore după naștere; >90% din nou-născuți fiind simptomatici în primele 24 de ore de viață. Detresa respiratorie este cel mai frecvent simptom prezent. Simptomele respiratorii pot varia în funcție de severitate: de la tahipneea ușoară sau moderată, cu sau fără necesitatea administrării de oxigen suplimentar, până la insuficiența respiratorie. De asemenea hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPP) poate însoți sepsisul. Alte semne mai puțin specifice de sepsis includ iritabilitate, letargie, instabilitate termică, hipoperfuzie, și hipotensiune arterială. Coagularea intravasculară diseminată (CID) cu purpură și peteșii poate apărea în șocul septic sever. Simptomatologia gastrointestinală poate include alimentație dificilă, vărsături și ileusul. Meningita se poate manifesta prin convulsii, apnee și depresia senzorială, dar poate complica sepsisul fără simptome neurologice specifice, subliniind astfel importanța punctiei lombare (LP) în evaluarea sepsisului.

Alte diagnostice care trebuie luate în considerare imediat după naștere la un nou-născut cu semne de sepsis includ: tahipneea tranzitorie a nou-născutului, sindromul de aspirație de meconiu, hemoragia intracraniană, bolile virale congenitale și bolile cardiace congenitale cianogene. Anomaliile cardiace duct dependente (cum ar fi coarctația severă de aortă sau sindromul cordului stâng hipoplazic), precum și închiderea canalului arterial la mai mult de 24 de ore de viață pot mima sepsisul. Alte diagnostice de luat în calcul la nou-născutul care prezintă un tablou clinic asemănător sepsisului în primele câteva ore de viață, includ: obstrucția intestinului, enterocolita ulcero-necrotică (NEC) și bolile metabolice congenitale.

E. Evaluarea copilului simptomatic pentru EOS. Analizele de laborator ale unui nou-născut simptomatic suspectat de sepsis cu debut precoce includ cel puțin hemoleucograma completă (HLG) cu frotiu diferențial și hemocultura. Modificările altor parametri de laborator pot evidenția hiperglicemia și acidoza metabolică. Trombocitopenia, precum și dovezile CID (timp crescut de

protrombină [TP], timpul tromboplastinei parțiale [APTT], INR-ul normal; fibrinogenul scăzut) pot fi întâlnite la nou-născuții cu stare gravă, în special la prematuri. Pentru sugarii cu suspiciune clinică puternică de sepsis, trebuie efectuată o **puncție lombară (LP) pentru determinarea prezenței leucocitelor, proteinelor și concetrației de glucoză, dar și pentru determinarea coloratiei Gram și însămînțarea unei culturi, din lichidul cefalorahidian (LCR)** înainte de administratrea antibioticelor dacă starea clinică a copilului este stabilă. LP poate fi amânată până după instituirea antibioterapiei dacă starea clinică a nou-născutului este instabilă, sau dacă rezultatele unei viitoare culturi precum și evoluția clinică vor demonstra prezenta sepsisului.

Nou-născutilor cu simptomatologie respiratorie ar trebui să li se efectueze o **radiografie toracică**, precum și alte evaluări, cum ar fi măsurarea gazelor arteriale. Modificarile radiografice cauzate de retenția de fluid pulmonar sau de atelectazie se remit de obicei în 48 de ore. **Pneumonia neonatală** se caracterizează prin prezenta modificarilor radiologice focale sau difuze și prin grade variabile de detresă respiratorie. Pneumonia neonatală (în special cea cauzată de GBS) poate fi însoțită de un deficit primar sau secundar de surfactant.

F. **Tratamentul sepsisului cu debut precoce. Terapia antibiotică empirică** acoperă o gamă largă de organismele care provoacă sepsis cu debut precoce, de obicei se combină un antibiotic β-lactaminic și un aminoglicozid. În SUA se folosește ampicilina și gentamicina ca terapie inițială. Pentru optimizarea terapiei în cazurile de rezistență la ampicilină a organismelor gram-negative enterice, ca *Escherichia coli* rezistentă la ampicilină (vezi Tabelul 49.1 pentru recomandările de tratament) se asociază o cefalosporină de generația a treia (cefotaxim sau ceftazidim) la tratamentul empiric al sugarilor critici cu suspiciune clinică puternică de sepsis. **Tratamentul suportiv pentru sepsis** include utilizarea ventilației mecanice, terapia cu surfactanat exogen pentru pneumonie și sindromul de detresă respiratorie (RDS), suport vasopresor pentru hipotensiune și perfuzie scăzută, bicarbonat de sodiu pentru acidoza metabolică și anticonvulsivante pentru convulsii. **Ecocardiografia** poate fi utilă la nou-născutul cianotic cu stare generală gravă, pentru determinarea prezentei hipertensiunii pulmonare importante sau a insuficienței cardiace. Sugarii nou-născuți >34 de săptămâni cu hipertensiune pulmonară simptomatică pot beneficia de tratamentul cu oxid nitric (**iNO**). Oxigenarea prin membrană extracorporeală (**ECMO**) poate fi folosită la sugarii ≥34 de săptămâni dacă insuficiența respiratorie și circulatorie persistă, în ciuda aplicării tuturor măsurilor convenționale de terapie intensivă. În general, ECMO nu este utilizată la nou-născuții <34 de săptămâni de gestație.

Încă din anii 1980 s-au testat o varietate de **imunoterapii adjuvante pentru sepsis** cu scopul de a trata deficitele de număr și funcție a imunoglobulinelor și neutrofilelor. Transfuzia cu schimb dublu volum, infuzia de granulocite, administrarea de imunoglobulină intravenoasă (IVIG), tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF) au fost investigate, având rezultate variabile.

1. **Exanghinotransfuzia dublu volum și infuzia de granulocite.** Aceste terapii adjuvante pentru refacerea neutrofilelor la nou-născutul septic cu neutropenie au fost studiate pe un număr mic de sugari. Ambele prezintă riscuri semnificative, inclusiv boala grefă-versus-gazdă; sensibilizarea grupului sanguin și transmiterea infecțiilor cum ar fi citomegalovirusul (CMV), HIV și hepatite virale. Actualmente, în SUA nu se foloseste niciunul dintre aceste tratamente pentru sepsisului cu debut precoce sau cu debut tardiv.

Tabelul 49.1. Regimurie antibiotice recomandate pentru sepsis și meningite*

Organism	Antibiotic	Bacteriemie	Meningită
GBS	Ampicilină sau Penicilina G	10 zile	14–21 zile
Escherichia coli	Cefotaxim sau Ampicilină	10–14 zile	21 zile
CONS	Vancomicină	7 zile	14 zile
Klebsiella, Serratia†	Cefotaxim sau Meropenem + gentamicină	10–14 zile	21 zile
Enterobacter, Citrobacter‡	Cefepime sau meronem + gentamicină	10–14 zile	21 zile
*Enterococcus***	Ampiciliă sau vancomicină + gentamicină	10 zile	21 zile
Listeria	Ampicilina + gentamicină	10–14 zile	14–21 zile
Pseudomonas	Ceftazidim sau piperacilină/tazobactam + gentamicină sau tobramicină	14 zile	21 zile
Staphylococcus aureus‡‡	Nafcillin	10–14 zile	21 zile
MRSA	Vancomycin	10–14 zile	21 zile

SGB, *Streptococ* de grup B, CONS, stafilococ coagulazo-negativ, MRSA, *Stafilococ auriu* metiilin rezistent.

*Toate schemele de tratament sunt contorizate de la prima documentare a culturii sangvine negative și asumate că datele privind sensibilitatea la antibiotice sunt disponibile pentru organisme. În infecțiile cu debut tardiv, toate tratamentele se inițiază după ce cateterul central a fost îndepărtat. În infecțiile cu CONS, clinicianul poate să păsteze cateterul în timpul tratamentului cu antibiotice, în cazul în care culturile repetate rămân pozitive, cateterul trebuie eliminat. Mulți specialiști în bolile infecțioase indică repetarea puncției lombare până la finalizarea tratamentului pentru meningită pentru a asigura eradicarea infecției.

†Rezistența agenților patogeni enterici cum ar fi *E. coli, Klebsiella* și *Serratiais* la lactamazele pe bază de plasmidă cu spectru extins (ESBL), reprezintă o problemă clinică. Organismele care conțin ESBL poate pot fi tratate eficient eficient cu cefepim sau meropenem. Rapoartele privind organismele producătoare de carbapenemază sunt îngrijorătoare, iar infecția cu acestea necesită consultări cu un specialist în boli infecțioase.

‡ *Enterobacter* și *Citrobacter* spp. Pot induce cefalosporine codificate cromozomial. Cefalosporinele, altele decât cefepimele din generația a patra, nu trebuie utilizate pentru a trata infecțiile cu aceste organisme, **chiar dacă** datele inițiale de sensibilitate *in vitro* sugerează sensibilitate la a treia generație de cefalosporine, cum ar fi cefotaximă. Există câteva rapoarte în literatura de specialitate din care reies că *Enterobacter* este rezistent la Cefepim.

**Enterococii sunt rezistenți la toate cefalosporinele. Tulpinile de enterococci rezistente la ampicilină sunt frecvente în spitale și necesită tratament cu vancomicină. Tratamentul tulpinilor rezistente la vancomicină (VRE) necesită consultări cu un specialist în boli infecțioase.

‡‡Bacteriemiile necomplicate cu *S. auriu* meticilin sensibil și MRSA pot fi tratate numai 10 zile dacă a fost îndepărtat cateterul central. Bacteriile persistente pot necesita tratament timp de 3-4 săptămâni. Bacteremiile complicate de infecții profunde, cum ar fi osteomielita sau artrita infecțioasă necesită deseori drenaj chirurgical și tratament timp de până la 6 săptămâni. Utilizarea suplimentară a agenților cum ar fi linezolidul, daptomicina și rifampicina pentru eradicarea infecției persistente cu *S. aureus* sau pentru a trata tulpinile de *Staphylococcus aureus* rezistente parțial la *vancomicină* (VISA) și tulpinile de *Staphylococcus aureus* (VRSA) rezistente la vancomicină necesită consultări cu un specialist în boli infecțioase.

2. **IGIV.** Utilizarea IVIG în tratamentul acut al sepsisului neonatal a fost analizată prin mai multe studii mici, cu rezultate mixte. O analiză definitivă a fost efectuată în nouă țări, din 2001 până în 2007, incluzând 3.493 de sugari. Acesta a fost un studiu randomizat, controlat placebo cu IVIG, administrat la sugarii cu suspiciune de sepsis sau cu sepsis dovedit. Administrarea de IVIG nu a produs nici o modificare a rezultatului primar al mortalității sau al prezenței invalidităților majore la vârsta de 2 ani, și nicio modificare a rezultatelor secundare, inclusiv în cel de-al doilea episod de sepsis. IVIG nu este recomandată pentru tratamentul sepsisului neonatal.
3. **Citokinele.** Studii mici, au demonstrat că utilizarea de G-CSF și GM-CSF recombinant reface nivelurile de neutrofile, la sugarii cu restricție de creștere, la cei neutropenici, născuți din mame cu preeclampsie și dependenți de ventilator și de asemenea la sugarii neutropenici cu sepsis. O creștere a numărul absolut de neutrofile peste 1.500/mm^3 a avut loc în 24-48 de ore. Până în prezent, au fost efectuate nouă studii randomizate controlate, cu colonii-stimulatoare recombinate, toate având în cercetare un număr mic de sugari. Evaluarea acestor studii este complicată de utilizarea unor preparate diferite, ca doze și durată de administrare, precum și de criteriile variabile de înscriere. Nici unul dintre studii nu a inclus urmărirea dezvoltării neurologice. Aceste studii sugerează că G-CSF poate avea ca rezultat scăderea mortalității în cazul nou-născuților neutropenici și al sugarilor VLBW cu sepsis, dar momentan nu există suficiente dovezi pentru a sprijini utilizarea de rutină a acestor preparate în tratamentul acut al sepsisului neonatal.
4. **Proteina C activată (APC) și pentoxifilinul.** Cele două preparate imunomodulatoare au fost studiate la adulții cu sepsis sever. Ambele sunt active în prevenirea complicațiilor microvasculare ale infecției, prin promovarea fibrinolizei (APC) și prin îmbunătățirea functionarii celulelor endoteliale (pentoxifilinul), de asemenea ele reduc producția factorului de necroză tumorală (TNF). APC fost studiată randomizat la nou-născuți și din acest motiv a fost retrasă de la utilizarea clinică datorată preocupărilor privind siguranța administrarii sale la pacienții adulți. Pentoxifilinul a fost studiat pe un număr mic de sugari prematuri cu sepsis tardiv (LOS), cu potențial de ameliorare a mortalitatii. Niciunul dintre aceste medicamente nu pot fi recomandat în viitor la nou-născuți fără studii suplimentare prealabile.

G. **Evaluarea copilului asimptomatic cu risc pentru (EOS).** Există o serie de factori clinici care plasează sugarii în diverse categorii de risc pentru EOS. Prin acești factori se identifică un grup de copii asimptomatici care pot fi colonizați sau pot avea bacteriemie și îi plasează la risc pentru dezvoltarea EOS simptomatic. Acești sugari îi includ pe cei născuți din mame care au primit IAP inadecvată pentru GBS (a se vedea textul următor) și pe cei născuți din mame cu suspiciune de corioamniotită. Hemocultura reprezintă analiza de electie pentru bacteremie. Un număr de teste de laborator au fost evaluate pentru capacitatea lor de a prezice care dintre sugarii la risc va dezvolta sepsis simptomatic sau va avea culturi pozitive, dar nici un test individual nu are sensibilitate și specificitate adecvată.

1. **Hemocultura.** Datorită progreselor înregistrate în dezvoltarea sistemelor computer-asistate și a sistemelor de citire continuă a culturilor, majoritatea hemoculturilor vor fi pozitive în 24-36 de ore de la însămânțare, dacă acestea sunt colonizate. Majoritatea instituțiilor, inclusiv cea din SUA, trateaza empiric sugarii cu sepsis, pentru minim 48 de ore, cu presupunerea că în acest interval culturile în care există bacterii se vor pozitiva. Cel puțin 1-3 ml de sângele trebuie recoltat în majoritatea flacoanelor pentru cultura pediatrică. Utilizarea a două flacoane de cultură pentru fiecare evaluare a sepsisului ajută la diferențierea bacteremiei adevărate față de rezultatele fals pozitive datorate contaminării probelor. În funcție de scenariul clinic, se indică analizarea unei probe de cultură aerobă și una anaerobă, în ciuda faptului că majoritatea sistemelor de cultură a sângelui nu oferă butelii specifice pentru culturile anaerobe pediatrice. Anumite organisme care cauzează sepsis cu debut precoce (cum ar fi *Bacteroides fragilis*) vor crește doar în condiții anaerobe; 5-10% din EOS-ul dovedit prin hemocultură la sugarii prematuri, se datorează strict speciilor anaerobe atunci când se efectuează culturi de sânge anaerobe. De asemenea, NEC poate să fie complicată de o bacteriemie anaerobă. În plus, GBS-ul, stafilococii și multe alte organisme gram-negative cresc în mod facultativ, iar utilizarea a două flacoane de cultură crește probabilitatea de detectare a unei bacteriemii cu număr redus de microorganisme.

2. **Celulele albe (WBC).** Numărul de celule albe și frotiul diferențiat sunt disponibile imediat și se folosesc în mod frecvent pentru a evalua atât sugarii simptomatici cât și pe cei asimptomatici cu suspiciune de sepsis. Interpretarea numărului de celule albe neonatale a fost compromisă de impactul diferențelor mediate de vârsta gestațională, de vârsta postnatală, de modul de naștere și de condițiile materne. Febra maternă, asfixia neonatală, sindromul de aspirație de meconiu, pneumotoraxul și boala hemolitică au fost asociate cu neutrofilia; hipertensiunea maternă indusă de sarcină și preeclampsia sunt asociate cu neutropenia neonatală, precum și cu trombocitopenia.

   O constatare comună a publicațiilor cu privire la numaărul de celule albe neonatale este forma de „roller coaster" a WBC și a ANC și raportul neutrofilelor imature pe totale (I/T) în primele 72 de ore de viață. Acest lucru sugerează că interpretarea optimă a datelor WBC pentru a prezice EOS ar trebui să țină cont de creșterea și scăderea naturală a WBC în această perioadă. Recent studiile susțin utilizarea CBC abia după primele câteva ore de viață, atunci când sunt plasate în contextul clinic adecvat și utilizate ca parte a unui algoritm pentru a evalua sugarii cu riscu de sepsis. WBC și ANC sunt cele mai predictive pentru sepsis atunci când au valori scăzute (WBC <5.000 și ANC <1.000). Valorile ridicate ale WBC (>20.000) nu este nici îngrijorătoare, dar nici liniștitoare la nou-născuți. Raportul I/T este cel mai relevant dacă este măsurat la 1-4 ore după naștere, valorile scăzute (<0,15) sunt liniștitoare, în timp ce valorile ridicate (>0,3) sunt slab asociate cu EOS. Combinația de ANC scăzut și raportul I/T crescut este cea mai predictivă formulă a WBC pentru EOS.

   Deși studiile demonstrează că nu există nici o componentă a formulei leucocitare foarte sensibilă pentru a prezice sepsisul la sugarii la termen și la prematurul târziu, există puține date care să ghideze interpretarea WBC la sugarii (VLBW) cu risc pentru EOS. Leucocitele și componentele sale pot fi de mai mare ajutor pentru evaluarea infecției cu debut tardiv la copilul (VLBW), în special dacă este interpretată în raport cu valorile obținute înainte de a suspiciona o infecție.
3. **Proteina C reactivă (CRP).** CRP este un marker nespecific al inflamației sau al necrozei tisulare. Valori ridicate ale CRP apar în sepsisul bacterian și

în meningită. O singură determinare a CRP la naștere nu are sensibilitate și specificitate pentru infecție. Determinări CRP seriate concomitent cu recoltarea hemoculturilor, la 12, 24 și 48 de ore sunt folosite mai târziu pentru a gestiona sugarii cu risc pentru sepis cu debut tardiv (LOS). Unele centre utilizează măsurători în serie ale CRP pentru determinarea duratei tratamentului antibiotic la sugarii cu sepsis clinic si hemocultură negativă, în ciuda lipsei de date care să susțină eficacitatea acestei practici.

4. **Măsurători ale citokinelor.** Progresele în înțelegerea răspunsului imun la infecție și măsurarea peptidelor cu molecule mici, au permis investigarea utilității acestor molecule inflamatorii în prezența infecției la nou-născuții cu risc. Nivelurile serice de interleukină-6, interleukină-8, interleukină-10, interleukină-1 β, G-CSF, TNF-α și procalcitonina (PCT), precum și măsurătorile markerilor inflamatorii de suprafață celulară, cum ar fi CD64, au fost variabil corelate cu sepsisul cu culturi pozitivate, sepsisul dovedit clinic și sepsisul viral. Necesitatea măsurărilor în serie și disponibilitatea testelor specifice limitează până acum utilizarea markerilor citokinici pentru diagnosticul infecției neonatale. PCT este din ce în ce mai mult disponibil în diagnosticul clinic și corelat cu infecția bacteriană; cu toate acestea, există o creștere naturală a nivelurilor de PCT în primele ore de după naștere la toți sugarii. Intervalele normale variază în funcție de vârsta gestațională, iar creșterile PCT apar ca răspuns la semnale inflamatorii neinfecțioase. În plus, majoritatea studiilor de biomarkeri au fost efectuate pe sugari simptomatici evaluați pentru sepsis. Niciunul dintre acestea nu și-a dovedit încă utilitatea în prezicerea infecției initiale la sugarii aparent sănătoși.

5. **Alte scheme. Testarea GBS din urină prin latexaglutinarea particulelor** rămâne disponibilă în unele instituții; în SUA nu se folosește acest test deoarece are o valoare predictivă foarte slabă. Testul cu particule latex pentru GBS și E. coli K1 poate fi util în evaluarea CSF după instituirea tratamentului cu antibiotice.

6. **LP.** Utilizarea de rutină a LP în evaluarea **nou-născuților asimptomatici** cu risc pentru EOS rămâne controversată. Revizuirea retrospectivă a 13.495 de sugari născuți la toate vârstele gestaționale în 150 de unități de terapie intensivă neonatală (NICU), cărora li s-a efectuat o LP, a identificat 46 de cazuri de meningită cu GBS cu hemoculturi pozitive. În 9 din cele 46 de cazuri, hemocultura a fost sterilă. Un alt studiu retrospectiv al LCR efectuat pe o populație de 169.849 sugari a identificat 8 sugari cu culturi pozitive ale LCR, dar cu culturi sangvine negative și fără simptome de CNS. În ambele studii, autorii au concluzionat că utilizarea selectivă a LP în evaluarea EOS ar putea duce la omiterea unor diagnostice de meningită. Cu toate acestea, în ambele studii, sugarii nu au fost evaluați pentru sepsis în absența tuturor simptomelor, iar subiecții au fost extrași din numeroase spitale cu sisteme de cultură diferite. Un alt studiu revizuit, a analizat rezultatele din evaluările sepsisului la o populație de 24.452 sugari dintr-o singură maternitate. Acest studiu a evidențiat 11 cazuri de meningită, toate la sugari simptomatici; 10 din 11 culturi de sânge recoltate corespunzător au fost pozitive pentru același organism. Nu au fost identificate cazuri de meningită la 3.423 de sugari asimptomatici evaluați prin LP.

Orientările naționale actuale din Statele Unite și Marea Britanie pentru evaluarea sugarilor cu risc pentru EOS susțin utilizarea selectivă a LP atunci

când există suspiciuni clinice puternice de septicemie și/sau în mod special de meningită. Nu se efectuează LP pentru evaluarea **nou-născuților la termen asimptomatici** cu risc pentru EOS. **Politica actuală din SUA spune să se realizeze LP numai** (i) sugarilor cu hemoculturi pozitive, (ii) sugarilor simptomatici cu risc crescut pentru EOS a căror stare este suficient de stabilă pentru a tolera LP și (iii) sugarilor cu hemoculturi negative care sunt tratați empiric pentru sepsis diagnosticat clinic . Atunci când LPeste efectuată după administrarea de antibiotice, se face o evaluare clinică a prezenței meningitei, luând în considerare, în funcție de rezultatele hemoculturii, numărul de celule din LCR, numărul de proteine și prezența glucozei precum și scenariul clinic. În aceste circumstanțe vă recomandăm să trimiteți două probe separate de LCR din aceeași LP pentru măsurarea numărului de celule și pentru a explica rolul posibilelor fluctuații ale numărului de celule din LCR. Interpretarea valorilor WBC ale LCR poate fi o provocare.

Numărul normal de leucocite din LRC la sugarii la termen neinfectați este variabil, iar cele mai multe studii au raportat o medie de <20 celule/mm^3, cu intervale de până la 90 de celule și nivele foarte diferite de celule polimorfonucleare pe formula leucocitară. Un studiu recent a evaluat parametrii din LCR-ul nou-născuților fără infecție bacteriană sau virală în sânge sau în LCR, în eșantioane de LCR cu <500 celule roșii sanguine (RBC)/mm^3. Acest studiu a raportat o medie a celulelor albe din LCR de 3/mm^3 cu o limită superioară de referință de 14 celule; nu s-au constatat diferențe semnificative între sugarii prematuri și cei la termen. Un alt studiu al meningitei cu debut precoce dovedit de cultura pozitivă a indicat doar 80% sensibilitate și specificitate pentru valorile WBC ale LCR >20. Prezența sângelui în LCR, datorită hemoragiei subarahnoidiene, intraventriculare sau datorită contaminării probelor LCR cu sânge prin LP „traumatice" pot determina valori anormale ale celulelor, datorate prezenței de sânge în LCR, mai degrabă decât datorită unei infecții adevărate. Ajustarea WBC în rezultatele LP „traumatice" (cele >500 RBC/mm^3) folosind diferiți algoritmi nu a demonstrat că îmbunătățește substanțial sensibilitatea și specificitatea WBC în diagnosticul meningitei confirmate de cultură.

H. **Algoritmul pentru evaluarea nou-născutului ≥35 de săptămâni de gestație cu risc pentru EOS.** Evaluarea riscului de EOS la sugarii la termen și la prematurii tardivi este o sarcină obișnuită în maternități. În funcție de structura îngrijirii neonatale locale, evaluarea EOS poate fi efectuată de către medicii rezidenți pediatri, pediatrii, neonatologi, moașe și/sau specialiștii în terapia intensivă neonatală. Utilizarea unui algoritm pentru ghidarea evaluării poate asigura o bună coordonare între persoanele care îngrijesc acești copii. Un exemplu a unui astfel de algoritm care a fost folosit la Brigham and Women's Hospital (BWH) este prezentat în Figura 49.1. Algoritmii ar trebui (i) să stabilească criterii pentru evaluarea EOS pe baza factorilor de risc ai EOS, (ii) să specifice standardele de testare ale laboratorului și (iii) să ofere indicații pentru administrarea empirică de antibiotice. În maternitățile din SUA, evaluarea riscului EOS este informată prin ghidurile privind prevenirea GBS stabilite de CDC în 2010 și de către Academia Americană de Pediatrie. Factorii de risc utilizați pentru identificarea nou-născuților cu suspiciune de EOS includ febra maternă intrapartum ≥38°C și alte semne de corioamnionită, vârstă gestațională <37 săptămâni, profilaxia necorespunzătoare a GBS și ruptura prematură și/sau prelungită a membranelor.

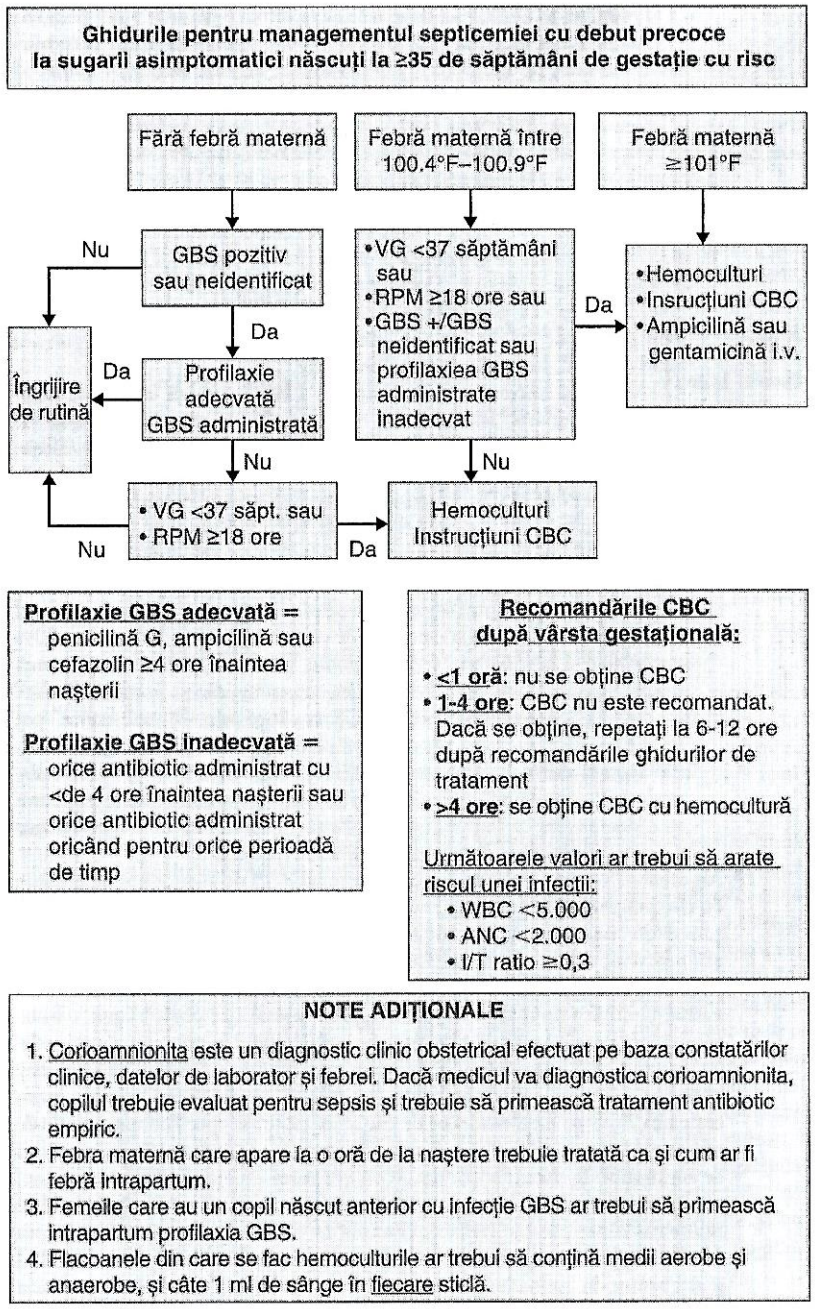


Figura 49.1. Algoritmul pentru evaluarea sepsisului la sugarii asimptomatici cu risc la ≥35 de săptămâni de gestație

Un total al WBC <5.000 sau un raport I/T >0,3 este utilizat pentru a ghida deciziile terapeutice în evaluarea copilului cu risc de sepsis și stare clinică bună. O singură determinare a hemoleucogramei este folosită în majoritatea cazurilor pentru a evita altfel recoltările multiple la sugarii asimptomatici; după cum s-a menționat anterior, parametrii formulei leucocitare pot avea o valoare predictivă mai bună dacă se efectuează după prima oră de viață. Aceste ghiduri se bazează pe informații furnizate de screening-ul matern pentru infecția cu GBS instituit încă din 1996 și iau în considerare faptul ca marea majoritate a nașterilor vaginale implică plasarea cateterului epidural (ceea ce poate fi un factor favorizant pentru febra intrapartum).

Algoritmii EOS bazați pe valorile pragului factorului de risc sunt limitați de incapacitatea de a ține cont de interacțiunile dintre factorii de risc și neutilizarea completă a informațiilor care scad chiar sub pragul sau cresc cu mult peste pragul acesor valori. Un studiu recent a folosit o cohortă de >600.000 de copii născuți la ≥34 de săptămâni de gestație pentru a dezvolta un model predictiv multivariat de utilizare a riscului de sepsis, ținând cont de factorii de risc existenți. Acest model oferă estimări ale individului cu risc EOS folosind doar date clinice obiective disponibile la momentul nașterii, combinate cu starea clinică a copilului în primele 6 ore de viață.

Modelul este folosit ca scor de risc pentru sepsis și este disponibil în web la https://www.dor.kaiser.org/external/DORExternal/research/infecțieprobabilitycalculator.aspx și http://newbornsepsiscalculator.org. Recomandările de îngrijire furnizate sunt cele utilizate într-un sistem integrat de îngrijire a sănătății în Statele Unite și nu pot fi universal valabile. Scorul de risc pentru sepsis este cel mai bine utilizat, având în vedere incidența locală a riscului EOS și a structurii locale de îngrijire a nou-născuților.

I. Organisme specifice care cauzează EOS. Speciile bacteriene responsabile pentru EOS variază în funcție de localitate și de perioada de timp. În Statele Unite din anii 1980, GBS a fost cauza principală a EOS neonatal. În ciuda implementării IAP împotriva GBS, aceasta rămâne principala cauză a EOS pentru sugarii la termen. Cu toate acestea, concomitent cu utilizarea crescută a IAP pentru GBS, bacteriile enterice gramnegative au devenit cauza principală a EOS la sugarii prematuri. Bacilii enterici care provoacă EOS includ *E. coli*, alte *Enterobacteriaceae (Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus* și *Enterobacter* spp.) și bacterii anaerobe B. fragilis. Microorganismele mai puțin răspândite care pot provoca o boală gravă cu debut precoce includ Listeria monocytogenes și Citrobacter diversus. Stafilococii și enterococii pot provoca EOS, dar cauzează mai frecvent sepsis nosocomial și sunt menționați la această rubrică în textul ce urmează. Speciile fungice pot provoca EOS în primul rând la sugarii prematuri; acest aspect este de asemenea discutat separat în textul următor.

1. **GBS.** GBS (Streptococcus agalactiae) colonizează frecvent tractul genital și gastro-intestinal al omului și tractul respirator superior al copiilor mici. În plus față de infecțiile neonatale, GBS cauză frecvent infecții ale tractului urinar (ITU), corioamnionită, endometrioză postpartum și bacteremie la femeile gravide. Există unele dovezi care sugerează că o colonizare vaginală cu un inocul mare de GBS în timpul sarcinii contribuie la nașterea prematură.
   a. Microbiologie. GBS sunt diplococi facultativi ușor de cultivat pe medii de laborator selective. GBS sunt identificați în primul rând prin Antigenul carbohidrat din grupul B din grupul Lancefield și sunt clasificați

în continuare în 10 serotipuri distincte (tipurile Ia, Ib, II-IX) prin analiza compoziției polizaharidelor capsulare. Cele mai multe boli neonatale din Statele Unite sunt cauzate în prezent de tipurile Ia, Ib, II, III și V ale GBS. GBS de tip III este asociat cu dezvoltarea meningitei și cauzează de obicei o infecție ce debutează tardiv.

b. Patogeneza. Infecția neonatală cu GBS este dobândită în uter sau în timpul trecerii copilului prin canalul vaginal. Deoarece nu toate femeile sunt colonizate cu GBS, colonizarea documentată este cel mai puternic predictor al EOS cu GBS. Aproximativ 20-30% dintre femeile americane sunt colonizate cu GBS la un moment dat. Un studiu longitudinal al colonizarii BGS într-o cohortă de primipare tinere, active sexual, a demonstrat că 45% din femeile cu GBS-negativ au dobândit inițial infecția la un moment dat pe o perioadă de 12 luni. În absența IAP, aproximativ 50% dintre sugarii născuți de mamele colonizate cu GBS sunt infectați cu acest organism la naștere. Dintre toți copiii colonizați, aproximativ 1-2% dezvoltă boală GBS invazivă, cu factori clinici precum vârsta gestațională și durata ROM care contribuie la riscul individual al fiecărui copil (a se vedea paragrafele următoare). Lipsa anticorpului specific polizaharidic capsular protector matern este asociată cu dezvoltarea bolii GBS invazive. Alți factori care predispun nou-născutul la infecția cu GBS sunt neclari, dar pot fi implicate deficitele relative de complement, cele ale funcției neutrofilelor și cele imune.

c. Factori clinici de risc pentru EOS cu GBS (Tabelul 49.2). Bacteriuria cu GBS în timpul sarcinii este asociată cu colonizarea importantă a tractului rectovaginal și este considerată un factor de risc semnificativ pentru EOS. Rasa neagră și vârsta maternă <20 de ani sunt asociate cu rate mari de EOS cu GBS, deși nu este clar dacă acest lucru reflectă doar o rata mai mare de colonizare cu GBS la aceste populații. Sarcina multiplă **nu** este un factor de risc independent pentru EOS cu GBS.

Tabelul 49.2. Factorii de risc pentru sepsisul cu *Streptococul* de grup B cu debut precoce (SGB) în absența profilaxiei intrapartum cu antibiotice

Factori de risc	Rata de cotă (95% CI)
Colonizare maeternă cu SGB	204 (100–419)
GN <1.000 g	24,8 (12,2–50,2)
GN <2.500 g	7,37 (4,48–12,1)
ROM prelungit >18 ore	7,28 (4,42–12,0)
Corioamniotită	6,42 (2,32–17,8)
Febra intrapartum >37,5°C	4,05 (2,17–7,56)

CI, interval de încredere; GN, greutate la naștere; ROM, ruptura prematură de membrane.
Sursa: Data from Benitz WE, Gould JB, Druzin MML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.

d. Prevenirea infecției cu GBS. Studii multiple au demonstrat că utilizarea penicilinei sau a ampicilinei intrapartum reduce semnificativ rata infecției neonatale cu GBS și incidența bolii cu debut precoce cauzată de GBS. IAP pentru prevenirea EOS cu GBS poate fi administrată la femeile gravide în timpul travaliului, pe baza (i) factorilor de risc specifici pentru infecția cu GBS cu debut precoce sau (ii) a rezultatelor screening-ului antepartum pentru colonizarea GBS la femeile gravide. Începând din 1996, CDC a emis ghiduri care recomandă utilizarea IAP pentru prevenirea EOS neonatal cu GBS. Cele mai recente orientări CDC au fost publicate în 2010 (http://www.cdc.gov/groupbstrep/guidelines/guidelines.html). Aceste linii directoare recomandă screening-ul universal al femeilor însărcinate pentru GBS prin cultură rectovaginală la 35-37 săptămâni de gestație și administrarea IAP pe baza rezultatelor screening-ului. Femeile gravide care au bacteriurie cu GBS documentată în timpul sarcinii sau care au născut anterior un copil care a dezvoltat boală invazivă cu SGB nu trebuie examinate, deoarece acestor femei ar trebui să li se acorde IAP, **indiferent de statutul actual al infecției cu GBS.** IAP este, recomandată tuturor femeilor care nasc prematur indiferent dacă statusul colonizarii cu GBS este cunoscut sau nu. Pentru femeile în travaliu la ≥37 de săptămâni de gestație cu status GBS necunoscut, se recomandă IAP dacă apare febra maternă intrapartum ≥38°C, sau dacă ruptura membranelor s-a produs cu ≥18 ore înaintea nașterii. Ghidurile din 2010 oferă recomandări cu privire la managmentul nou-născuților cu risc de EOS; recomandări cu privire la opțiunile IAP pentru GBS; recomandări specifice pentru mamele care au antecedente de naștere prematură și ruptură prematură de membrane; teste de laborator extinse pentru detectarea GBS, inclusiv utilizarea unei detectări alternative bazate pe metoda de cultură; și pentru prima dată, a fost abrobată testarea intrapartum a amplificării acidului nucleic (NAAT) ca o alternativă la detectarea bazată pe cultură a colonizarii materne cu SGB.

Penicilina și ampicilina sunt antibioticele recomandate în IAP pentru SGB. Documentul abordează provocările privind furnizarea unei IAP adecvate, la aproximativ 10% dintre femeile care raportează alergia la penicilină. Nu există date care să susțină eficacitatea altor antibiotice decât a penicilinei, ampicilinei sau cefazolinului în IAP pentru GBS. Pentru că un procent semnificativ din GBS-ul izolat (15-40%) este rezistent la antibioticele macrolide, se recomandă ca orice GBS izolat identificat la screening-ul, unor femei alergice la penicilină să fie testat pentru sensibilitate la antibiotice, inclusiv cu teste specifice pentru rezistența inductivă la clindamicină. Pentru femeile cu alergie la penicilină care nu pune în pericol viața, antibioticul recomandat pentru IAP este Cefazolin. Dacă o femeie are o istorie documentată de alergie anafilactică la penicilină sau cefalosporină (inclusiv urticarie, angioedem și/sau tulburări respiratorii), se recomandă clindamicina, dacă germenul izolat este pe deplin sensibil la acest antibiotic; în caz contrar, Vancomicina este antibioticul recomandat. Cu toate acestea, in scopul gestionării terapiei infantile, orientarea din 2010 nu ia în considerare administrarea clindamicinei sau vancomicinei pentru a constitui o IAP complet adecvată.

e. Starea actuală a EOS cu GBS. Datele de supraveghere active ale CDC în Statele Unite în 2014 demonstrează că incidența totală a EOS cu GBS a scăzut la 0,24 cazuri la 1.000 de nașteri vii (comparativ cu 1,7 cazuri la 1.000 de născuți-vii în 1993). Există disproporționalități rasiale continue, cu o incidență de aproximativ trei ori mai mare în rândul sugarilor negri compara-

tiv cu cea a copiilor albi. Aproximativ un sfert din totalitatea EOS cu GBS afectează acum sugari născuți la <37 de săptămâni de gestație. La BWH s-au evaluat motivele persistenței EOS cu GBS, în ciuda utilizării unui screening bazat pe folosirea IAP. S-a constatat că majoritatea EOS cu SGB afectează sugarii la termen născuți din mame cu teste negative pentru colonizarea SGB antepartum. Ulterioar studiile CDC de supraveghere efectuate în mai multe state, din 2003 până în 2004, au arătat că 61% din cazurile de boală produse de GBS în rândul sugarilor la termen au apărut la copii născuți de mamele care au avut teste negative pentru GBS. Aceste teste „fals-negative" se pot datora unei tehnici de recoltare necorespunzătoare sau apariției GBS între momentul efectuării culturii și începerea travaliului.

Cultura bacteriană rămâne standardul recomandat de CDC pentru detectarea colonizării materne cu GBS. Revizuirea din 2010 include recomandări pentru utilizarea mediilor cromogenice de detectare GBS și pentru utilizarea metodelor de detectare directă în mediul lichid prin latexaglutinare, detectarea sondei sau metodele NAAT. Aceste abordări pot scurta durata de timp pentru identificarea GBS. În 2002 în SUA, Food and Drug Administration (FDA), a aprobat prima diagnosticare NAAT rapidă **bazată pe PCR** pentru detectarea colonizării GBS materne direct de pe tampon din probele vaginale/rectale. În comerț sunt dispenibile diferite astfel de chituri, iar din 2010 este universal acceptă utilizarea opțională a acestor NAAT pentru managementul femeilor al căror statut GBS este necunoscut în momentul nașterii. Datele recente demonstrează că NAAT sunt mai sensibile în predicția stării GBS intrapartum față de culturile efectuate prenatal, dar utilizarea lor în timp real este compromisă de o incidență de 10% a eșuării rezultatelor din pricina problemelor tehnice. Datorită costurilor și tehnicilor de a oferi suport continuu pentru o diagnostic care bazată pe PCR în timp real, precum și o întârziere inerentă în timp a unui diagnostic intrapartum, cele mai multe servicii obstetricale continuă să se bazeze pe programele de screening prin cultură antenatală.

f. Evaluarea sugarilor după IAP maternă pentru GBS. Ghidurile CDC din 2010 includ un algoritm recomandat pentru evaluarea sugarilor născuți din mame care au beneficiat de IAP. Ca și în versiunile anterioare, algoritmul recomandă o evaluare completă a diagnosticului (hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară, LP, LCR, hemoculturi și radiografie toracică) și terapia antibiotică empirică pentru orice sugar cu semne clinice de infecție. Pentru sugarii asimptomatici se recomandă o evaluare limitată care include hemograma cu formulă leucocitară completă, hemocultura și tratamentul antibiotic empiric, dacă au fost prezente semne de corioamniotită maternă intrapartum. Hemograma cu formulă leucocitară completă poate fi amânată 6-12 ore după naștere pentru o valoare predictivă optimă. Doar administrarea de penicilină, ampicilină sau cefazolin cu ≥4 ore înainte de naștere constituie IAP adecvată. **Dacă IAP pentru GBS a fost indicată, dar administrată inadecvat, ghidurile revizuite recomandă limitarea investigațiilor cu excepția situațiilor în care există alți factori de risc pentru EOS (vârsta gestațională <37 săptămâni și/sau membrane rupte ≥18 ore).**

g. Tratamentul sugarilor cu boală invazivă produsă de GBS. Când GBS este identificat ca unic organism responsabil de EOS, tratamentul antibiotic empiric trebuie limitat la ampicilină (200-300 mg/kg/zi) sau penicilină G (250.000-450.000 U/kg/zi), administrarea dozelor maxime fiind rezervată cazurilor complicate cu meningită. Durata totală a terapiei ar trebui să fie de cel

puțin 10 zile pentru sepsis fără punct de plecare, 14-21 de zile pentru meningită și 28 de zile pentru osteomielită. Infecțiile osoase și articulare care implică șoldul sau umărul, necesită drenaj chirurgical în plus față de antibioterapie.

h. Infecția recidivantă cu GBS. Infecțiile GBS rcidivate sunt rare, având incidențe de 1-6%. De obicei, nou-născuții, nu reușesc să dezvolte un răspuns imun adecvat după infecția cu GBS și, uneori, chiar după tratament antibiotic corespunzător pentru boala invazivă GBS, bacteria poate fi izolată de pe suprafața mucoasei sugarilor. Ocazional, reinfecția se produce cu o nouă tulpină de GBS. Tratamentul infecțiilor recurente cu GBS este identic cu cel al infecției primare, cu excepția faptului că se recomandă testarea sensibilității SGB-ului dacă aceasta nu a fost efectută în mod obișnuit. Rifampicina, care elimină colonizarea în alte infecții, cum ar fi boala meningococică, nu înlătură în mod adecvat colonizara cu GBS de pe suprafața mucoaselor. În plus, nici IAP maternă pentru GBS și nici administrarea antibioticelor la nou-născut nu previne dezvoltarea primară a LOS (infecție care apare ≥7 zile de viață) cauzat de GBS.

2. ***E.coli* și alți bacili gram-negativi enterici.** Odată cu implementarea antibioprofilaxei împotriva GBS, un procent din ce în ce mai mare de EOS au drept cauză organisme gram-negative. Dacă tacticile IAP pentru GBS contribuie la o creștere absolută a **incidenței** EOS provocată de organismele gram-negative, și în special de cele rezistente la ampicilină, este o problemă controversată în curs de cercetare. Centrele unice raportează constatări variabile, dar majoritatea experților sunt de acord că nu există nicio dovadă a unei creșteri a EOS non-GBS printre sugarii la termen. **Cu toate acestea, creșterea numarului de cazuri de EOS non-GBS și a EOS rezistente la ampicilină sunt raportate la sugarii VLBW.** Într-un raport al Institutului Național pentru Sănătatea Copilului și Dezvoltare Umană (NICHD) din 2006 până în 2009, s-a evidențiat că 78% din EOS cu *E. Coli* apărute în rândul copiilor VLBW au prezentat rezistență la ampicilină. Tendințele în microbiologia EOS variază într-o anumită măsură și pot fi influențate de practicile obstetricale, precum și de variația locală a florei bacteriene indigene.

a. Microbiologie și patogeneză. *E. coli* sunt bacterii gram-negative aerobe găsite de obicei în tractul intestinal uman, în vagin și tractul urinar. Există sute de lipopolizaharide (LPS) diferite, flagelate și tipice antigenice capsulare de *E. coli*, dar EOS din infecțiile cu *E. Coli*, în special cele complicate cu meningită, sunt în primul rând datorate tulpinilor cu capsulă polizaharidică tip K1. E. coli cu antigenul K1 este rezistent la efectul bactericid al serului uman normal (individului sănătos); tulpinile care posedă atât o LPS completă, cât și o capsulă K1 pot evita în mod specific atât bacterioliza mediată de complement cât și distrugerea neutrofil-mediată. Într-un studiu efectuat pe cobai (șobolani) s-a demonstrat că antigenul K1 este un factor primar în dezvoltarea meningitei infecțioase cu *E. coli*. Capsula K1 este un imunogen slab și în ciuda transportului pe scară largă a acestei tulpini în populație, copilul este insuficient protejat de anticorpii materni. În plus față de antigenul K1, fimbriile de suprafață au fost asociate cu aderența la suprafețele vaginale și uroepiteliale și pot funcționa, de asemenea, ca un mecanism de virulență în EOS.

b. Tratament. Atunci când există o suspiciune clinică puternică de sepsis la un copil bolnav critic, trebuie luată în considerare ipoteza unui *E. coli* rezistent la ampicilină. În această situație se recomandă asocierea unei

cefalosporine de a treia generație, cum ar fi cefotaxim sau ceftazidim. Bacteriemia cu *E. coli* trebuie tratată în total 14 zile cu antibiotice, conform sensibilității identificate. Meningita cu *E. coli* se tratează cu cefotaxim 21 de zile, conform antibiogramei (vezi anexa A).

3. ***L. monocytogenes.*** Deși este mai puțin răspândită, *L. monocytogenes* merită atenție specială datorită rolului său unic în timpul sarcinii. *L. monocytogenes* sunt bacterii mobile gram-pozitive, β-hemolitice, care cauzează des boli la animale, și cel mai frecvent infectează oamenii prin ingerare de alimente contaminate. Aceste bacterii nu provoacă boală semnificativă la adulții imunocompetenți, dar pot provoca boli grave la vârstnici, la pacienții imunocompromiși, la femeile gravide, la feții acestora și la nou-născuți. Există dovezi epidemiologice umane și pe specii de animale cu listerioză care indică faptul că *L. monocytogenes* este virulentă în mod specific în timpul sarcinii. Bacteriile invadează ușor placenta și pot infecta fătul aflat în curs de dezvoltare, fie prin contaminare ascendentă, fie prin invazie tisulară directă, sau răspândire hematogenă, provocând avort spontan, travaliul și naștere prematură, sau boală fulminantă cu debut precoce. Ca și GBS, *L. monocytogenes* poate provoca, de asemenea, infecție neonatală cu debut tardiv, a cărei patogenie nu este pe deplin cunoscută. Peste 90% din infecțiile cu debut tardiv sunt complicate cu meningită.

   Listerioza este o boală raportabilă, iar datele CDC pentru Statele Unite publicate în 2013 au arătat o incidență globală de 0,26 cazuri/100.000 de oameni, cu cele mai multe cazuri apărute printre persoanele ≥65 de ani. Incidența adevărată a listeriozei în sarcină este dificil de determinat deoarece multe dintre cazuri sunt nediagnosticate atunci când duc la avortul spontan al unui făt previabil. În 2013, 11% dintre cazurile raportate la CDC prin supraveghere activă au fost asociate cu sarcina. O treime din cazuri au fost raportate în populația cu origine etnică hispanică. Decesul fetal a fost asociat în 21% dintre cazuri, în timp ce 3% dintre cazurile raportate au dus la moartea unui nou-născut viu. La nivel național, frecvența EOS cauzat de *Listeria* este estimată la aproximativ 2 cazuri la 100.000 de nou-născuți vii.

   Listerioza poate rezulta din ingestia alimentelor contaminate ca brânzeturile fine, mezeluri sau hot-dog. În 2011 un focar mare de infecție a fost asociat cu prezența bacteriei pe un singur lot de pepene galben. Deși Listeria este frecvent asociată cu produse alimentare nepasteurizate, în 2008 la Massachusetts a fost descoperit un focar cu sursa de infecție în laptele pasteurizat produs într-o singură zi, subliniind astfel potențialul de contaminare cu *Listeria* al alimentelor pasteurizate. La femeia gravidă infecția poate să nu fie diagnosticată sau poate provoca febră ușoară, boli cu sau fără simptome gastro-intestinale înainte de a se ajunge la pierderea sarcinii sau la travaliu prematur.

   a. Microbiologie și patogeneză. *L. monocytogenes* se distinge de alte tulpini gram-pozitive prin motilitate foarte pronunțată la temperatura camerei. Organismele pot avea aspecte gram-variabile și, în funcție de stadiul de dezvoltare, ele pot apărea sub formă de cocci, și prin urmare, pot fi inițial subdiagnosticate pe colorația Gram. *L. monocytogenes* este un agent patogen intracelular care poate invada celulele dar la fel de bine poate să persiste în celulele fagocitare (monocite, macrofage). *Listeria* posedă o varietate de factori de virulență, inclusiv proteine de suprafață care favorizează invazia

celulară, dar și enzime (listeriolizina O, fosfolipaza) care sporesc capacitatea bacteriei de a supraviețuii intracelular. La examinarea anatomo-patologică a țesuturilor infectate cu *Listeria,* sunt observate granuloame miliare, zone de necroză și de supurație. Ficatul este afectat în mod semnificativ. În răspunsul gazdei la listerioză este implicată atât fagocitoz mediată de celulele T precum și cea mediată de complement și imunoglobulina M (IgM). Dacă există deficiențe pe ambele paliere ale sistemului imunitar la nou-născut, ele pot contribui la virulența *L. monocytogenes*; în mod similar, este emisă ipoteza că prin reducerea locală a răspunsului imun la nivelul uterului gravid poate fi justificată proliferarea bacteriilor din placentă.

   b. Tratament. EOS datorat *L. monocytogenes* este tratat cu ampicilină și gentamicină timp de 14 zile; iar meningita este tratată empiric timp de 21 de zile. *L. monocytogenes* este rezistentă la cefalosporine. În cazul meningitei, se recomandă ca LP să fie repetată zilnic până când se obține sterilizarea LCR. Terapie suplimentară cu rifampicină sau trimetoprimsulfametoxazol precum și imagistica cerebrală este recomandată în cazul în care bacteria persistă în LCR mai mult de 2 zile. *L. monocytogenes* poate fii prezentă în scaunul sugarilor prematuri, chiar și după un tratament sistemic adecvat al infecției; astfel, măsurile adecvate de control ale infecției trebuie să fie atent urmărite pentru a preveni răspândirea infecțiilor nosocomiale.

4. **Alte organisme responsabile de EOS.** Bacteriile cauzatoare de EOS variază în funcție de timp și de localitate. Dincolo de SGB și *E. coli,* există un număr destul de mare de agenți patogeni care provoacă EOS în Statele Unite în epoca IAP pentru GBS. Streptococcii viridans (specii cum ar fi *Streptococcus mitis, Streptococcus oralis* și *Streptococcus sanguis,* care fac parte din flora orală), enterococii și *S. aureus* sunt următorii ca și frecvență. Listeria plus o varietate de ale organisme gram-negative (*Klebsiella, Haemophilus, Enterobacter* și *Pseudomonas* spp.) și anaerobul B. fragilis provoacă majoritatea infecțiilor rămase. Microorganismele gram-negative, în special *E. coli* și *Klebsiella,* predomină în unele țări din Asia și America de Sud.

J. Sepsisul cu debut tardiv (LOS). Sepsisul neonatal cu debut tardiv (LOS) se definește ca sepsisul care apare între 8 și 90 de zile de viață. LOS poate fi împărțit în două entități distincte: boala care apare în alt mod la copiii sănătoși din comunitate și bola care afectează sugarii prematuri din NICU. Acesta din urmă este adesea denumit sepsis intraspitalicesc deoarece factorii de risc pentru LOS la sugarii prematuri sunt legați de necesitățile îngrijirii lor (prezența cateterelor centrale) și bacteriile care cauzează LOS sunt adesea dobândite în NICU. În scopuri epidemiologice, LOS este definit ca infecție ce apare la nou-născuții VLBW din NICU după >72 de ore de viață.

   Această secțiune este dedicată în primul rând LOS în populația din NICU, dar merită menționată și infecția apărută la **nou-născuții la termen sănătoși și la cei apropiați de termen.** La acești sugari, LOS este în mare măsură cauzat de GBS și de specii gram-negative precum *E. coli* și *Klebsiella* spp. Microorganismele ce cauzează bacteriemie la vârstnici (cum ar fi *Streptococcus pneumoniae* și *Neisseria meningitidis*) sunt intalnite mai rar în acest context . Factorii de risc pentru **boala GBS cu debut tardiv** nu sunt la fel de bine definiți ca cei pentru infecția cu debut precoce, dar asemănător EOS-ului sunt asociate prematuritatea, colonizarea copilului din maternitate și sursele din comunitate sau spital, vârsta gestațională și lipsa anticorpului protector matern derivat. Utilizarea IAP pentru GBS nu a avut nici

un impact asupra ratei LOS cu GBS; în 2013 a fost raportată o incidență a LOS cu GBS de 0,27 cazuri la 1.000 de nou-născuți vii. Copiii prematuri sunt afectați de un număr disproporționat de infecții GBS cu debut tardiv, aproximativ 50% din cazurile GBS cu debut tardiv apar la copiii născuți la <37 săptămâni gestație, cu vârsta gestațională medie de 30 de săptămâni. LOS cu GBS este mai des complicat de meningită comparativ cu EOS și este predominant cauzat de tulpinile polizaharidice serotip III. Deși mortalitatea din LOS cu GBS este scăzută (1-5% la nou-născuții la termen și respectiv la prematuri), sechelele supraviețuitorilor meningitei cu GBS pot fi severe. Un studiu recent referitor la meningita cu GBS care apare la sugarii născuți la 36 săptămâni de gestație, efectuat din 1998 până în 2006, a arătat că un sfert din totalul copiilor afectați au murit; iar supraviețuitorii au afectare neurologică semnificativă.

Bacteremia cu gram-negativi este adesea asociată cu ITU. Studii diferite raportează că 20-30% din ITU aparute la sugarii cu vârsta de<1 lună sunt complicate prin bacteremie. Mortalitatea este scăzută dacă infecția este tratată prompt, iar sechelele sunt reduse dacă această infecție nu este complicată de meningită. *L. monocytogenes* poate provoca, boală cu debut tardiv, de obicei în primele 30 de zile de viață și poate reprezenta până la 20% din LOS în unele centre. Listeroza cu debut tardiv este frecvent complicată de meningită, dar spre deosebire de meningita GBS cu debut tardiv, morbiditatea și sechelele pe termen lung sunt rare dacă boala este diagnosticată și tratată în timp util.

Copiii la termen cu LOS se prezintă la medicul pediatru sau la departamentul de urgență în general pentru febră și/sau alimentație dificilă și letargie. În majoritatea centrelor evaluarea sugarilor mai mici de 3 luni include cel puțin o hemoleucogramă completă; analiza urinii; numărul de celule din LCR; glucoza și proteinele din acesta; hemoculturi și culturi din urină și LCR. Sugarii sub 1 lună sunt în general internati pentru terapie empirică intravenoasă (IV), care include acoperire pentru GBS, *Listeria* și organismele gram-negative (de obicei cu ampicilină și cefotaxim); la copiii peste 1 lună, managementul variază în funcție de centru.

K. Epidemiologia LOS la prematuri. Majoritatea LOS apar în NICU la nou-născuții cu greutate mică la naștere. Datele rețelei NICHD de Cercetare Neonatală (NRN), din 2008 până în 2012 au arătat că 24% din cohorta lor de nou-născuți cu greutate mică la naștere (VLBW) (greutate la naștere <1.500 g și vârsta gestațională de 22-28 de săptămâni) au avut cel puțin un episod de sepsis dovedit de o hemocultură după 3 zile de viață. Incidența LOS a variat considerabil datorită vârstei gestaționale, de la 46% la 23 săptămâni până la 12% la 28 de săptămâni de gestație în cele 20 de centre ale rețelei NICHD. Datele despre LOS din rețeaua NICHD din 1998 până în 2000 au aratat că mortalitatea totală prin LOS a fost de 18% în cazul sugarilor infectați comparativ cu 7% pentru cei neinfectați. Mortalitatea la sugarii infectați cu bacterii gram-negative a fost de aproximativ 40%, în timp ce infectiile fungice au produs deces în 30% din cazuri.

L. Factori de risc pentru LOS. Un număr de factori clinici sunt asociați cu risc crescut de LOS (Tabelul 49.3). Incidența LOS este invers proporțională cu greutatea la naștere. Riscul de a dezvolta LOS asociat cu cateterismul central, nutriția parenterală și ventilația mecanică este cu mult mai mare pe durata acestor terapii.

M. Microbiologia LOS. Aproape jumătate din cazurile de LOS sunt cauzate de stafilococi coagulazo- negativi (CONS). În studiul NICHD, 22% din cazurile de LOS au fost provocate de alte organisme gram-pozitive (*S. aureus, Enterococcus*, GBS), 18% de organisme gram-negative (*E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter* și *Serratia*) și 12% de specii fungice (*Candida albicans* și *Candida parapsilosis*). Distribuția organismelor care produc LOS poate să varieze semnificativ în mod individual între centre. Conștientizarea variației locale a microbiologiei LOS este importantă în alegerea terapiei empirice cu antibiotice pentru copilul acut suspect de sepsis cu debut tardiv.

Tabelul 49.3. Factori de risc pentru LOS la sugarii cu greutatea la naștere <1.500 g

Greutate la naștere <750 g
Prezența cateterelor centrale (ombilicale, percutane și tunelate)
Întârzierea alimentației enterale
Hiperalimentație prelungită
Ventilația mecanică
Complicații ale prematurității
Persistența ductului arterial
Displazia bronhopulmonară
Enterocolita necrozantă

Sursa: Date din Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2, pt 1):285–291; Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, et al. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109(1):34–39.

1. **CONS.** CONS reprezintă un grup eterogen de organisme gram-pozitive cu o structură similară *S. aureus*, dar aceste organisme nu au proteina A, iar componentele peretelui celular diferă. *Staphylococcus epidermidis* este cauza principală a bolilor din NICU. CONS colonizează universal pielea pacienților din NICU. Se suspectează că acestea provoacă bacteriemie în primul rând prin colonizarea cateterelor centrale. O polizaharidică adezivă de suprafață (PSA), precum și alte câteva componente de suprafață, au fost implicate în aderarea la catetere și colonizarea suprafeței acestora; biofilmul ulterior și producția de mucus inhibă capacitatea gazdei de a elimina organismul. Majoritatea CONS sunt rezistenți la penicilină, peniciline semisintetice și gentamicină, iar tratamentul empiric pentru LOS în NICU include de obicei vancomicină. Boala CONS este rar fatală chiar și la nou-născutul (VLBW) și rareori cauzează meningită sau boală localizată specifică. Cu toate acestea, infectiile cu CONS pot provoca instabilitate sistemică ce necesită încetarea temporară a alimentației enterale și/sau suport ventilator fiind asociat cu spitalizare prelungită și rezultate slabe în dezvolatrea neurologică.

2. ***S. aureus.*** *S. aureus* este un organism încapsulat gram-pozitiv care elaborează multiple enzime de adeziune asociate virulenței și toxine pentru a provoca o gamă largă de boli grave, inclusiv bacteremie, meningită, celulită, omfalită, osteomielită și artrită. *S. aureus* se distinge de CONS prin producția de coagulază, prin prezența proteinei A, și a unei componente a peretelui celular care contribuie la această virulență prin legarea la porțiunea Fc a anticorpului imunoglobulinei G (IgG) și blocarea opsonizării. LOS cauzat de *S. aureus* poate duce la o morbiditate semnificativă. Boala este frecvent complicată de localizarea infecției (țesutul moale, oasele și articulațiile sunt frecvent afectate la nou-născuți) și marcată de bacteremie persistentă, în ciuda administrării antibioticelor. Infecțiile articulare necesită adesea drenaj chirurgical deschis și pot duce la distrugerea articulației și la invaliditate permanentă. Tratamentul *S. aureus* meticilin-sensibil (MSSA) necesită utilizarea de peniciline semisintetice cum ar fi nafcilina sau oxacilina.

***S. aureus* meticilin-rezistent (MRSA)** este un agent patogen ce se regasește din ce în ce mai des în NICU. Un studiu NICHD NRN efectuat între anii 2006 și 2008 pe sugari cu greutatea la naștere de 400-1.500 g arată că 3,7% dintre aceștia au avut o infecție cu debut tardiv cauzată de *S. aureus*; aproximativ o treime din aceste infecții se datorau MRSA. Mortalitatea în acest studiu a fost de aproximativ 25% dintre sugarii infectați fie cu MSSA, fie cu MRSA. Rezistența la penicilinele semisintetice este mediată de achiziția **genei cromozomiale *mecA*, găsită pe diferite tipuri de stafilococici cu elemente (SCC *mecA*)**. Gena *mecA* codifică o proteină modificată care leagă penicilina (PBP) cu o afinitate scăzută pentru meticilină. O singură dată, PBP modificată astfel dobândită înlocuiește proteinele similare pe membrana celulară bacteriană și așa apare rezistența la toate antibioticele β-lactamice. Apariția infecțiilor cu MRSA în NICU pare să ducă la înmulțirea acestor infecții, atât în cadrul spitalelor generale cât și în comunitate. MRSA pot fi grupați în funcție de origine ca fiind nozocomiali (HA-MRSA) sau asociați comunității (CA-MRSA). Rezistență uniformă la toate antibioticele comune, cu excepția vancomicinei, caracterizează HA-MRSA și cele mai multe HA-MRSA transportă SCC*mec* de tip II sau III. MRSA dobândit-comunitar este de obicei rezistent numai la antibiotice β-lactamice și eritromicină, și poartă SCC*mec* de tip IV sau V. Diferențele dintre cele două tipuri de organisme pot fi importante pentru determinarea sursei epidemiei sau a focarelor de infecție MRSA în cadrul unităților individuale, precum și pentru dezvoltarea unor măsuri eficiente de control al infecțiilor. Cu toate acestea, oricare ar fi sursa infecției, aceasta poate fi răspândită rapid în cadrul NICU prin transmitere nosocomială de pe mâinile îngrijitorilor. Controlul infecției inclusiv identificarea copiilor colonizați prin supravegherea de rutină, precum și declararea și izolarea copiilor colonizați poate fi necesară pentru a împiedica răspândirea și persistența organismului. Infecțiile cu MRSA de obicei necesită tratament cu **vancomicină**. Ca și în cazul MSSA, infecțiile cu MRSA pot fi complicate de afectarea țesuturilor profunde și de bacteremia persistentă care pot necesita debridare chirurgicală pentru vindecare. Deși nu poate fi utilizată ca unic agent antiinfecțios, rifampicina poate fi o terapie adjuvantă utilă pentru infecția persistentă cu MRSA. Consultarea cu un specialist în boli infecțioase este recomandată, pentru evaluarea utilității unor combinații de antibiotice noi grampozitive (oxazolidinonă linezolid sau daptomicină lipopeptida) pentru a eradica bacteriile MRSA persistente.

3. **Enterococii.** Sunt bacterii încadrate anterior în categoria streptococilor de grup D. Atât *Enterococcus faecalis*, cât și *Enterococcus faecium* cauzează LOS la sugarii prematuri. Aceste organisme sunt asociate de obicei cu prezenta cateterelor; ele sunt bacterii capsulate care produc atât biofilm, cât și mucus cu care pot adera și persista pe suprafețele cateterului așa cum este descris în precedentul text despre CONS. Deși boala poate fi complicată de meningită și este uneori asociată cu NEC, LOS cu enterococ este asociat cu scăderea mortalității totale. Enterococii sunt rezistenți la cefalosporine și pot fi rezistenți și la penicilina G și ampicilină; tratamentul are nevoie de efectul sinergic al unei aminoglicozide cu ampicilină sau vancomicină. Enterococii vancomicinorezistenți (VRE) reprezintă o problemă importantă pentru pacienții adulți din terapiile intensive, dar focarele au apărut și la NICU. Linezolidul, daptomicina și quinupristin/dalfopristin (Synercid) au activitate variabilă împotriva VRE. Linezolidul este aprobat pentru utilizare la nou-născuți și este eficient împotriva *E. faecalis* și *E. faecium* rezistenți la vancomicină. VRE de origine faecium poate fi tratat cu quinupristin/dalfopristin, dar această combinație nu este eficientă împotriva *E. faecalis*. Deciziile privind tratamentul ar trebui să se stabilească prin consultarea cu experții în boli infecțioase. Focarele VRE pot necesita, de asemenea, instituirea unor măsuri de control al infecțiilor (supravegherea, identificarea sugarilor colonizați, izolarea și cohortarea acestora) pentru a controla răspândirea și persistența bacteriilor.

4. **Organismele gram-negative.** LOS cauzat de organismele gram-negative este complicat de o rată a mortalității de 40% în cohorta NICHD. *E. coli* a fost prezentat în cadrul EOS (a se vedea secțiunea I.I.2).
   a. *Pseudomonas aeruginosa.* Mortalitatea asociată cu sepsisul cauzat de *P. Aeruginosa* la sugarii cu greutate mică la naștere este mare (76% în cohorta NICHD). Un numar de factori bacterieni, incluzând LPS, capsula mucoidă, adezina, invazina și toxinele (în special exotoxina A) contribuie la virulența sa extremă exprimată la nou-născuții prematuri, precum și la adulții invalizi și arși. Atât, LPS cât și capsula mucoidă, ajută organismul să evite opsonizarea și să secrete proteazele care inactivează complementul, citokinele și imunoglobulina. Partea lipidică A a endotoxinei LPS cauzează aspectele tipice ale septicemiei cu gram-negativ (hipotensiune, CID). Exotoxina A este antigenică, diferă de toxina diftrică, dar acționează prin același mecanism: ribozilarea proteinei (ADP) și a factorului 2 de alungire eucariotă duce la inhibarea sintezei proteinelor și la moartea celulelor. *P. aeruginosa* este prezent în tractul intestinal la aproximativ 5% dintre adulții sănătoși, dar colonizează sugarii prematuri într-un procent mult mai mari datorită achiziției nosocomiale a bacteriilor. Selectarea bacteriilor, probabil datorită rezistenței Pseudomonasului la cele mai comune antibiotice a joacă, de asemenea, un rol important în colonizare; expunerea prelungită la antibiotice administrate IV reprezintă un factor de risc pentru LOS cu *Pseudomonas*. *Pseudomonas* poate fi găsit în mediul din unitățile de terapie intensivă (ICU) (chiuvete, aparate pentru suport respirator), iar focarele acestor infecții nosocomiale au fost legate atât de sursele de mediu cât și de răspândirea lor prin mâinile personalului sanitar.

Tratamentul necesită o combinație de doi agenți activi împotriva *Pseudomonas*, cum ar fi ceftazidim, piperacilină/tazobactam, gentamicină sau tobramicină. În general, combinația dintre un antibiotic β-lactamic și o aminoglicozidă este preferată; cu toate acestea, atât β-lactamicul cu spectrul extins (ESBL) cât și β-lactamicul de tip constitutiv AmpC sunt în curs de dezvoltare în ceea ce privește speciile de Pseudomonas (vezi text ulterior) iar tratamentul trebuie orientat prin testarea sensibilității la antibiotice izolate. Un sondaj despre practicile neonatologilor cu privire la tratamentul LOS arată că cel mai frecvent se utilizează ca antibiotic empiric Vancomicina și Gentamicina. Când un copil se prezintă în stare gravă sau când starea sa se complică în timpul terapiei cu antibiotice standard, trebuie luată în considerare acoperirea empirică a Pseudomonasului până la obținerea rezultatelor hemoculturii.

b. *Enterobacter* spp. Ca și *E. coli, Enterobacter* spp. conțin LPS-, tulpini gram-negative care sunt constituenți normali ai florei colonului și pot determina sepsis grav la sugarii cu greutate mică la naștere. Tulpinile cel mai comun izolate sunt *Enterobacter cloacae* și *Enterobacter aerogenes*. Enterobacter sakazakii a beneficiat de cercetare datorită izbucnirii unor boli cauzate de contaminarea formulelor de lapte praf cu acest organism. Cu toate că *Enterobacter* spp. se regăsește în <5% din totalul infecțiilor NICHD, raportările noastre locale evidențiază numeroase focare epidemice cu *Enterobacter* rezistent la cefalosporină în NICU. *Enterobacter* spp. conține un cromozom codificat, β-lactamazo inductibil (cu cefalosporinaze codificate de AmpC) și poate genera rezistență la cefalosporine, chiar dacă inițial ordanismul apare izolat sensibil. În plus, au fost raportate destabilizări, constitutive ale tulpinilor *Enterobacter, Citrobacter* și *Serratia* la doze mari de tratament. Cefalosporina de generație a patra, cefepima este relativ stabilă împotriva tipului de AmpC β-lactamazic. ESBL (prezentate în textul următor) au fost, de asemenea, raportate pentru *Enterobacter* spp. Având în vedere îngrijorarea din ce în ce mai mare a experților în bolile infecțioase cu privire la rezistența la cefalosporine, cefepimul sau meropenemul și gentamicina sunt de obicei recomandate pentru tratamentul infecțiilor cauzate de Enterobacter spp. Măsurile de control ale infecției și restricționarea utilizării cefalosporinei pot fi eficiente pentru limitarea focarelor cu bacterii rezistente.

N. Simptomele și evaluarea LOS. Letargia, creșterea numărului sau a severității crizelor de apnee, intoleranța digestivă, instabilitatea termică și/sau necesitatea suportului ventilator, toate pot fi semne timpurii ale LOS-ului, dar pot face parte și din variabilitatea evoluției nou-născutului (VLBW). Dificultatea diferențierii celor două fenomene explică necesitatea elaluării frecvente a LOS; într-un studiu NICHD, se arată că 62% dintre sugari (VLBW) au avut recoltată cel puțin o hemocultură după prima zi de viață. În situația în care sunt prezente puține simptome, iar argumentele pentru sepsis sunt sărace, este rezonabil să se realizeze o hemoleucogramă completă cu frotiu diferențial, ±CRP dar și o hemocultură, iar ulterior să se aștepte rezultatele (între timp se monitorizează atent simptomatologia) înainte de începerea terapiei empirice cu antibiotice. Dacă testele de laborator sunt anormale sau starea clinică a copilului se înrăutățește, trebuie începută terapia cu antibiotice empirice. În cazul în care suspiciunea pentru sepsis este încă scăzută și/sau impresia clinică duce către o posibilă infecție CONS, nu este greșit să se obțină doar hemocultură. În mod ideal, ar trebui să se efectueze

o cultură din LCR, de asemenea, obținută înainte de implementarea terapiei cu antibiotice, pentru a ghida empiric tratamentul și pentru a asigura o urmărire adecvată (cum ar fi imagistica renală în prezența ITU). Un studiu al infecției cu debut tardiv la sugarii (VLBW) subliniază **importanța realizării unei LP pentru evaluarea LOS** la această populație. Două treimi dintr-o cohortă de peste 9.000 de sugari au avut una sau mai multe hemoculturi recoltate după 72 de ore de viață; o treime aveau efectuată o cultură din LCR, meningita a fost diagnosticată la 134 de sugari (5% dintre cei cărora li s-a efectuat o LP), iar în 45 din cele 134 de cazuri hemocultura a fost negativă. Uroculturile ar trebui, de asemenea, să fie luate în considerare înainte de a începe terapia empirică cu antibiotice, în special pentru nou-născuții mai mari fără acces venos central. Uroculturile ar trebui să fie obținute prin cateterizare sau prin aspirație suprapubiană (SPA) ghidată ecografic la sugarii VLBW; uroculturile obținute prin alte mijloace sunt susceptibile de a fi contaminate.

În cazul în care copilul prematur, convalescent prezintă în primul rând un numar mare de episoade de apnee, cu sau fără simptome de infecție respiratorie de căi superioare, (URI) ar trebui să se ia în considerare o sursă virală de infecție. Aspiratul tracheal sau nazal trebuie trimis pentru analize și culturi rapide în vederea excluderii virusului sincițial respirator (RSV), parainfluenzae și influenzae A și B dacă este adecvat din punct de vedere sezonier.

O. Tratamentul LOS. Tabelul 49.1 enumeră regimurile antibiotice sugerate pentru organismele selectate. Rețineți că pentru multe dintre antibiotice dozarea este dependentă de vârsta gestațională și postnatală (vezi Anexa A). Un studiu privind eliminarea **cateterelor centrale** în LOS dovedit prin cultură și prin experiența sugarilor infectați a demonstrat că apar mai puține complicații ale infecției dacă liniile centrale sunt eliminate imediat după identificarea unei culturi pozitive. Acest lucru era valabil în special pentru infecțiile cauzate de S. aureus și organismele gram-negative.

ESBL sunt enzime bacteriene codificate cu plasmidă care conferă rezistență la o varietate de peniciline și cefalosporine. ESBL se disting în general de enzimele codificate tip AmpC în mod cromozomic prin sensibilitate pentru clavulanat. Agenții patogeni gram-negativi nosocomiali care de obicei colonizează și provoacă boli la sugarii VLBW (cum ar fi *E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas* și *Serratia*) dobândesc rezistență din ce în ce mai mare datorită acestor enzime. Organismele ESBL au devenit o problemă semnificativă pentru adulții din ICU. Rapoartele internaționale evidențiază un impact din ce în ce mai mare al organismelor producătoare de ESBL asupra pacienților din NICU. Principala problemă în unitățile de terapie neonatală americane ține de raportările focarelor, în principal a celor cu ESBL care conțin *Klebsiella* spp. Factorii de risc pentru achiziționarea de organisme ESBL includ vârsta gestațională mică și utilizarea cefalosporinelor de a treia generație. Recomandările curente pentru controlul focarelor acestor organisme includ restricționarea utilizării cefalosporinei de a treia generație și aceleași măsuri de control ale infecției (supravegherea de rutină pentru colonizare, cohortă și izolarea copiilor colonizați), care sunt necesare și pentru controlul MRSA. Tratamentul din infecțiile ESBL ar trebui să includă, în mod ideal, consultarea specialiștiilor în boli infecțioase; carbapenemele, cefepimul și piperacilina/tazobactamul sunt, în prezent, cele mai eficiente antibiotice cu ratele crescânde de corespondență, sunt aminoglicozidele și fluorochinolonele.

Organismele producătoare de carbapenemază și alte organisme multirezistente (MDRO) au fost recent recunoscute în spital. Rezistența la carbapenem poate apărea și în cazul organismelor gram-negative prin obținerea de enzime specifice sau prin influx redus de carbapenem, cauzată de pierderea porinilor de proteine din membrana exterioară a organismelor ESBL. În Statele Unite, cele mai multe organisme producătoare de carbapenemază conțin carbapenemază *Klebsiella pneumoniae* mediată de transpozon (KPC), dar alte enzime, cum ar fi New Delhi metallo- β-lactamaza (NDM) și Verona integron-codificat metallo- β-lactamaza (VIM) sunt comune în afara Statelor Unite. Recunoașterea timpurie a acestor organisme este deosebit de importantă, atât pentru tratamentul individual cât și pentru prevenirea răspândirii infecțiilor nosocomiale. Standardele de laborator pentru identificarea *Enterobacteriilor* carbapenem-rezistente (CRE) includ sensibilitatea redusă la meropenem, imipenem, sau doripenem utilizând puncte de interferență definite pentru standardele de laborator clinic din 2012 și rezistență la toate cefalosporinele de generația a treia. Actualmente tratamentul infecțiilor cauzate de organismele producătoare de carbapenemază necesită utilizarea polimixinei B, un antibiotic cu toxicitate semnificativă. Rapoartele recente ale infecțiilor cu *Acinetobacter baumannii* multirezistent dobândit în spital, ridică spectrul infecțiilor cu organisme pentru care nu există un tratament eficient, subliniind importanța practicilor de control al infecțiilor și utilizarea responsabilă a antibioticelor la toate categoriile de pacienti îngrijiți în unitățile de terapie intensivă.

P. Prevenirea LOS. În plus față de mortalitatea semnificativă, LOS este asociat cu spitalizare prelungită și rezultate mai sărace în cea ce privește dezvoltarea la sugarii VLBW afectați, în comparație cu cei care rămân neinfectați. Din acest motiv au fost studiate o serie de strategii pentru scăderea ratelor de LOS. Acestea includ administrarea agenților biologici specifici pentru profilaxia infecțiilor, restricții în administrarea antibioticelor, politici de supraveghere care să prevină infecțiile rezistente la tratament, și o stategie pentru punerea în aplicare a mai multor măsuri de îngrijire care să ajute la prevenirea infecțiilor prin fluxu sanguin asociate cu liniile centrale (CLABSI).

1. **IGIV.** Au fost efectuate mai multe studii utilizând administrarea profilactică de IGIV pentru a trata deficiența relativă de imunoglobulină la copiii mici pentru vârsta gestațională și pentru a preveni LOS. O meta-analiză a acestor studii nu a demonstrat scăderea semnificativă a mortalității sau îmbunătățirea altor aspecte grave și prin urmare IVIG nu este recomandată la nou-născuți.
2. **G-CSF.** S-a demonstrat că G-CSF rezolvă neutropenia asociată preeclampsiei și poate astfel să scadă rata de LOS la această categorie de sugari. Un studiu al GM-CSF efectuat la nou-născuții prematuri cu diagnosticul clinic de EOS nu a îmbunătățit mortalitatea, dar a fost asociat cu o rată mai scăzută de achiziție a infecțiilor nosocomiale în urmatoarele 2 săptămâni.
3. **Vancomicina profilactică.** O meta-analiză a mai multor studii cu privire la administrarea unor doze mici de vancomicină la sugari VLBW a demonstrat că administrarea vancomicinei profilactice a redus incidența ambelor tipuri de infecție LOS și CONS asociate, dar nu a îmbunătățit mortalitatea sau durata spitalizării. Blocarea administrarii profilactice a vancomicinei IV a fost studiată ca soluție cu un anumit succes în scăderea infecției cu CONS. Cateterele impregnate cu antibiotice nu sunt disponibile în prezent pentru copiii VLBW. Există îngrijorări cu privire la utilizarea pe scară largă a vancomicinei în aceste catetere; care ar putea conduce la apariția unor organisme rezistente la vancomicină.

4. **Probioticele.** Mai multe studii clinice au evaluat utilitatea administrării de formule probiotice în prevenirea LOS și NEC. O meta-analiză recentă a 10 studii clinice randomizate, controlate placebo (cele mai multe publicate în 2010) a concluzionat că administrarea de probiotice reduce semnificativ riscul de deces sau NEC la sugarii VLBW, dar nu a demonstrat nici un efect benefic asupra incidenței LOS. Formulele bacteriene și dozele utilizate au variat în fiecare studiu; dar toate au inclus o formă de *Lactobacillus* sau *Bifidobacterium* spp. Unii experți sustin că dovezile obținute sunt suficient de puternice pentru a folosi probioticele pe scară largă pentru toți copiii VLBW fără studii clinice controlate cu placebo. Alții susțin că lipsa de produse probiotice reglementate, standardizate și lipsa relativă de date la sugarii cu greutate la naștere <1.000 g necesită un studiu ulterior.
5. **Lactoferina.** Lactoferina este proteinea majoritară din zer, atât în laptele uman cât și în cel de vacă. Prezentă în concentrație mare în colostrul uman, lactoferina este importantă pentru apărarea imună împotriva agenților patogeni microbieni, acționând prin separarea fierului și prin impactul asupra integrității membranei microbiene. Un studiu randomizat, controlat placebo, privind administrarea orală de lactoferină bovină cu sau fără un preparat probiotic de *Lactobacillus* a demonstrat o reducere cu 70% a incidenței LOS printre sugarii VLBW. Mai multe studii sunt în desfășurare încă din anul 2015 pentru a obtine informații suplimentare cu privire la importanța acestei proteine în prevenirea LOS.
6. **Inițierea alimentației enterale precoce** la sugari VLBW poate avea cel mai mare efect asupra reducerii LOS, prin scăderea expunerii la nutriția parenterală și prin utilizarea redusă a cateterelor centrale. **Hrănirea la sân** poate, de asemenea, să contribuie la scăderea ratei infecțiilor nosocomiale la sugarii VLBW, atât prin numeroasele sale proprietăți antiseptice (imunoglobulină secretivă A [IgA], lactoferina, lizozim) cât și prin stimularea inițierii alimentației enterale. Evaluarea sistematică a studiilor cu privire la alimentația naturală și riscul de LOS nu au putut stabili ferm că laptele uman previne LOS în rândul sugarilor VLBW, dar mai multe studii mici sprijină rolul laptelui matern în prevenire NEC. Hranirea cu lapte uman poate influența riscul de LOS prin scăderea intervalului de timpul necesar pentru alimentația enterală completă, reducerea duratei tratamentului prin accesul venos central și utilizarea nutriției parenterale totale.
7. **Restricțiile terapiei cu antibiotice.** Limitarea utilizării antibioticelor cu spectru larg în studiile neonatale, pediatrice și la adulți, a fost asociată inconsecvent cu rate scăzute ale colonizării pacienților cu organisme rezistente la antibiotice. Ciclul antibioticelor utilizate pentru tratamentul empiric nu a reușit să prevină LOS neonatal sau să influențeze modelele de colonizare. **Cu toate acestea, apariția pe scară largă a MRSA, VRE și a organismelor gram-negative multirezistente a condus la o conștientizare sporită a riscului de utilizare empirică a vancomicinei și a cefalosporinelor de generația a treia.** Unele studii sugerează ca substituirea cu oxacilină a

vancomicinei în tratamentul empiric al LOS, nu este de natură să cauzeze morbiditate semnificativă la sugarii cu greutate foarte mică la naștere datorită virulentei scazute a microorganismului, ci poate scădea achiziția și răspândirea VRE precum și a altor organisme rezistente la antibiotice.

8. **Practici de supraveghere.** O preocupare privind apariția MRSA, VRE și a organismelor gram-negative rezistente la numeroase medicamente a dus la un interes crescut al supravegherii continue pentru a detecta colonizarea neonatală. Rapoartele multiple evidențiază utilizarea combinată a supravegherii bacteriene prin culturi, cohortă, izolare și, în unele cazuri, încercări de decolonizare pentru a controla focarele de infecție cu agenți patogeni specifici din cadrul acestor unități de terapie intensivă neonatală. Impactul practicilor de supraveghere continuă, longitudinale este mai puțin sigur. Am arătat că utilizarea continuă a programului de supraveghere săptămânală a MRSA în NICU a ajutat la prevenirea răspandirii MRSA de la pacient la pacient, dar nu a eliminat complet intrarea MRSA în NICU,

Tabelul 49.4. Componente ale prevenirii CLABSI neonatale

Igiena mâinilor
■ Înainte și după contactul cu pacientul
■ Înainte și după utilizarea mânușilor
■ Înainte de montarea cateterelor sau ajustarea acestora
Îngrijirea liinilor centrale
■ Măsuri maxime de precauție/procedură sterilă la inserare
■ Proceduri formale de utilizare zilnică și de întreținere a pansamentului
■ Pregătirea fluidelor parenterale în farmacie sub hota laminară
■ Standarde pentru timpul de administrare
■ Evaluare zilnică pentru necesitatea liniei centrale
Criterii de diagnostic și practici raportate
■ Optimizarea practicilor pentru obținerea și interpretarea rezultatelor hemoculturilor
■ Colectarea adecvată a datelor pentru determinarea CLABSI timp de 1.000 de zile consecutiv
■ Comunicați datele și tendințele CLABSI personalului de îngrijire
■ Declarați datele locale conform standardelor naționale

Sursa: Date preluate din Bowles S, Pettit J, Mickas N, et al. *Neonatal Hospital-Acquired Infection Prevention.* https://www.cpqcc.org/sites/default/files/2007HAIToolkit.pdf; O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. *Pediatrics* 2002;110(5):e51.

probabil datorită prevalenței acestui agent patogen în populația generală. Programele de supraveghere trebuie să fie însoțite de măsuri stricte de igienă a mâinilor pentru un rezultat optim, inclusiv consolidarea politicilor de spălare a mâinilor; utilizarea de rutină a dezinfectanților manuali fără apă; și a restricției de unghii artificiale, unghii naturale de peste 1/4-inch lungime, unghii lăcuite; și purtarea de inele, ceasuri și brățări în sectiile NICU.

9. **Implementarea celor mai bune practici recomandate pentru prevenirea CLABSI.** Cele mai multe infecții ale sângelui care apar la sugarii VLBW sunt asociate cu prezența cateterelor venoase centrale. CLABSI sunt definite ca infecții dovedite prin hemocultură, apărute în prezența cateterelor centrale pentru care nu există altă sursă evidentă de infecție (ex. expuneri perinatale în EOS sau intestin perforat în NEC). Recunoașterea variației semnificative a incidenței acestor infecții în NICU a dus la definirea unor practici optime de îngrijire asociate cu rate mai mici de infecție.

   În prezent sunt disponibile numeroase resurse care ghidează îngrijirea optimă pentru prevenirea CLABSI. Componentele de bază ale prevenției CLABSI sunt prezentate în Tabelul 49.4. **California Perinatal Quality Care Collaborative (CPQCC)** rezumă și pune la dispoziție un review bazat pe practici evidente pentru prevenirea infecțiilor neonatale în toolkit **„Neonatal Hospital-Acquired Infection Prevention"**, disponibil pe http://www.cpqcc.org.

II. INFECȚII BACTERIENE ANAEROBE.

Bacteriile anaerobe cuprind o parte semnificativă a florei orale, vaginale și gastrointestinale. Cu toate că mulți dintre anaerobi au virulență scăzută, câteva organisme anaerobe pot provoca ambele tipuri de sepsis, atât pe cel cu debut precoce cât și pe cel cu debut tardiv. Aceste organisme includ *Bacteroides* spp. (în special *B. fragilis*), Peptostreptococcus și *Clostridium perfringens*. NEC și/sau perforarea intestinului poate fi complicată de sepsisul anaerob sau de o infecție polimicrobiană. În afară de bacteremie, B. fragilis poate provoca abcese abdominale, meningită, omfalită, celulită în regiunea de contact a senzorilor monitoarelor fetale la nivelul scalpului, endocardită, osteomielită și artrită la nou-născut.

A. **Tratamentul infecțiilor anaerobe.** Bacteriemia și/sau meningita sunt tratate cu antibiotice iv; abcesele și alte infecții focale necesită adesea drenaj chirurgical. Deși *Bacteroides* spp. sunt bacterii sensibile la penicilină, pe cale orală, *B. fragilis* este o tulpină gram-negativă, care de obicei răspunde la tratamentul cu medicamente cum ar fi metronidazol, clindamicină, cefoxitina sau imipenem. Tulpinile ocazionale de *B. fragilis* sunt, de asemenea, rezistente la cefoxitină și/sau imipenem; așa cum un sfert din toate tulpinile din Statele Unite sunt în prezent rezistente la clindamicină. Cele mai multe cefalosporine și vancomicina sunt ineficiente împotriva *B. fragilis. Peptostreptococcus* și *Clostridium* sunt organisme gram-pozitive sensibile la penicilina G. NEC și perforațiile intestinale sunt tratate cu ampicilină, gentamicină și clindamicină (sau metronidazol) pentru a asigura acoperirea spectrului de organisme care pot complica aceste boli.

B. **Tetanosul neonatal.** Acest sindrom este cauzat de efectul unei neurotoxine produsă de bacteria anaerobă *Clostridium tetani.* Infecția poate să apară prin invazia cordonului ombilical datorată nașterii neigienice sau prin procedurile de îngrijire a UC. În trecut această infecție era o cauză semnificativă de mortalitate neonatală

în țările în curs de dezvoltare. Aproximativ 787.000 de decese datorate tetanosul neonatal a avut loc în întreaga lume în 1988. Din 1989 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit mai multe date țintă pentru eliminarea tetanosului neonatal la nivel mondial. Eradicarea tetanosului neonatal a fost realizată în multe țări în curs de dezvoltare, dar el persistă încă, în regiunile sărace asociate cu lipsa unei imunizări adecvate pentru anatoxina tetanică maternă și în cazurile de naștere neigienică. OMS estimează că 49.000 de decese datorate tetanosului neonatal au apărut la nivel mondial din 2013. Această boală este practic inexistentă în Statele Unite din cauza imunizării materne și a bunelor practici de control al infecțiilor; doar un singur caz a fost raportat CDC din 2001 până în 2008. Nou-născuții infectați dezvoltă hipertonie, spasme musculare inclusiv trismus și în consecință apare incapacitatea de a se hrăni. Tratamentul este compus din: administrarea imunoglobulinei tetanice (TIG) (500 U intramuscular [IM]) și penicilină G (100.000 U/kg/zi împărțită la fiecare 4-6 ore pentru 7-10 zile) sau metronidazol (30 mg/kg/zi, împărțit la fiecare 6 ore), precum și îngrijire de susținere cu ventilație mecanică, sedative și relaxante musculare. IGIV poate fi administrată dacă TIG nu este disponibil. Tetanosul neonatal nu are ca rezultat imunizarea la tetanos, iar sugarii necesită imunizări standard pentru tetanos după recuperare.

III. INFECȚII FUNGICE

A. Candidoza mucocutanată. Infecțiile fungice la copilul la termen sanatos sunt în general, limitate la boala muco-cutanată care implică *C. albicans. Candida* spp. reprezintă flora normală comensuală dincolo de perioada neonatală și rareori provoacă o boală gravă la gazda imunocompetentă. Imaturitatea apărării gazdei și colonizarea cu *Candida* înainte de stabilirea completă a florei intestinale normale contribuie probabil la patogeneza *Candidei* la nou-născut. Colonizarea orală și gastrointestinală cu *Candida* se produce înainte de apariția candidozei orale sau a dermatitei de scutec. *Candida* poate fi dobândită din canalul vaginal la naștere sau de pe mâinile sau sânul mamei. Transmisia nozocomială în cadrul maternităților se realizează prin intermediul biberoanelor și suzetelor.

Candidoza orală la copilul mic este tratată cu medicație antifungică orală nonabsorbabilă, care are avantajul unei toxicități sistemice reduse și concomitent se face și tratamentul tractului intestinal. **Nistatin** suspensie orală (100.000 U/mL) este tratamentul standard (1 mL se aplică în fiecare parte laterală a gurii la fiecare 6 ore timp de minimum 10-14 zile). Ideal este ca tratamentul să fie continuat încă câteva zile după ce leziunile se remit. Pentru candidoza orală severă se administrează fluconazol (6 mg/kg IV sau oral (PO) doza unică, urmată de 3 mg/kg IV/PO în fiecare zi, dacă terapia orală cu Nistatină nu este eficientă. **Fluconazolul** sistemic este, de asemenea, foarte eficient în tratarea candidozei muco-cutanate cronice la gazda imunocompromisă. Copiii cu leziuni aftoase cronice, severe, rezistente la tratament trebuie evaluați pentru o imunodeficiență congenitală sau dobândită.

Candidoza orală la **sugarul nou-născut** este deseori asociată cu o infecție superficială sau cu candidoza ductală a sânului mamei. Tratamentul concomitent atât pentru mamă, cât și pentru copil, este necesar pentru eliminarea transmiterii continue a infecției. Alăptarea sugarilor la termen poate continua în timpul tratamentului. Mamele cu candidoză ductală a sânului care furnizează laptele muls de la sân pentru sugarii cu greutate foarte mică la naștere ar trebui sfătuite să păstreze laptele muls până la instituirea tratamentului. *Candida* poate

fi dificil de detectat în sân deoarece lactoferina inhibă creșterea culturii. Congelarea nu elimină *Candida* din laptele matern muls.

Dermatita de scutec este tratată eficient cu agenți topici cum ar fi unguent cu nistatin 2%, unguent cu miconazol 2% sau cremă cu clotrimazol 1%. Tratamentul concomitent cu nistatină orală pentru eliminarea colonizării intestinale este adesea recomandat, dar nu este suficint studiat. Este rezonabil să se utilizeze simultan terapia orală și cea locală pentru dermatita candidozică de scutec refractară la tratament.

B. Candidoza sistemică. Candidoza sistemică este o formă gravă de infecție nosocomială întâlnită la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Datele privind sepsisul cu debut tardiv cauzat de candida la NICHD NRN au arătat că 9% dintr-o cohortă de 1.515 sugari cu greutate la naștere <1.000 g au dezvoltat sepsis cu candida sau meningită, provocate în primul rând de *C. albicans* și *C. parapsilosis.* O treime dintre acești sugari au murit. Candidoza invazivă este asociată cu rezultate sărace ale neurodezvoltarii și cu rate mai mari de retinopatie de prematuritate, în comparație cu lotul de control VLBW neinfectat. Datorită colonizării tractului gastro-intestinal al nou-născuților cu greutate mică la naștere apar de multe ori infecții invazive, iar factorii de risc pentru colonizare și pentru boala invazivă sunt similari. Cei mai importanți factori epidemiologici specifici pentru LOS cu candida din studiile de cohortă NICHD au avut greutatea la naștere <1.000 g, prezența cateterului central, întârzierea hrănirii enterale și multe zile expunere la antibiotice cu spectru larg. Alți factori clinici incluși recent într-un studiu cu model predictiv pentru candidoza invazivă în populația cu greutate la naștere <1.000 g includ prezența dermatitei candidozice de scutec, nașterea vaginală, vârsta gestațională mică, hipoglicemia și trombocitopenia semnificativă. Utilizarea blocantelor H2 sau a steroizilor sistemici a fost de asemenea incrinimată ca fiind factor de risc independent pentru dezvoltarea infecțiilor fungice invazive.

1. **Microbiologie.** Candidoza diseminată este cauzată în principal de *C. albicans* și *C. parapsilosis* la sugarii prematuri, dar infecția cu *Candida tropicalis, Candida lusitaniae, Candida guilliermondii, Candida glabrata* și *Candida krusei* este raportată mai rar la nou-născuți. Patogenia *C. albicans* este asociată producției unui număr variabil de toxine, inclusiv a unuei endotoxine. *C. albicans* poate fi dobândită perinatal, precum și postnatal. *C. Parapsilosis* a fost desemnată recent ca fiind a doua cauză cea mai comună de candidoză neonatală diseminată. Studiile sugerează că *C. parapsilosis* este în primul rând un agent patogen nozocomial datorită faptului că se dobândește mai târziu decât *C. albicans* și este asociat cu colonizarea mâinilor personalului sanitar. În studiile NICHD, speciile fungice (în special *C. albicans* vs. *C. parapsilosis*) nu au produs independent moartea sau afectarea neurodezvoltării, iar întârzierea îndepărtării cateterelor centrale a fost asociată cu o creștere a ratei mortalității prin LOS cu *Candida,* indiferent de specie.

2. **Manifestări clinice.** Poate să apară candidoza datorată infecției in utero. Candidoza cutanată congenitală poate implica leziuni severe, generalizate și descuamări ale pielii. Candidoza pulmonară poate să apară ca o infecție izolată sau diseminată care se manifestă ca pneumonie severă. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri de candidoză sistemică, prezentate ca LOS la sugarii cu greutate foarte mică la naștere, apar frecvent după a doua sau a treia săptămână de viață. Caracteristicile clinice inițiale ale **candidozelor invazive cu debut tardiv** sunt adesea nespecifice și pot include letargie, numar crescut al episoadelor de

apnee sau necesitatea creșterii parametrilor de ventilație, hipoperfuzie, intoleranță digestivă și hiperglicemie. Atât leucocitele totale cât și frotiul diferențiat pot fi normale la începutul infecției, deși trombocitopenia este deseori caracteristică, ea nu se găsește în toate cazurile la debutul bolii. Imaginea clinică este inițial dificil de distins de sepsisul cu CONS și contrastează cu debutul brusc de șoc septic care deseori însoțește LOS cauzat de organisme gram-negative. Prezența în sange a Candidei poate să fie complicată de meningită, abces cerebral, precum și colonizarea organelor: rinichilor, inimii, articulațiilor și ochilor (endoftalmită). Rata mortalității prin candidoză difuză este ridicată față de cea găsită în CONS și crește în prezența afectării CNS.

3. **Diagnosticul.** *Candida* poate fi însămânțată pe medii de cultură standard din sânge pediatric; timpul pentru identificarea unei culturi pozitive este de obicei de 48 de ore, deși ea crește mai târziu (peste 72 de ore) diagnosticarea este mai ușoară față de speciile bacteriene. Tuburile sunt izolatoare fungice specializate ce pot ajuta la identificarea infecțiilor suspectate a fi fungice, permițând o cultură directă pe un mediu selectiv, dar nu sunt necesare pentru a identifica candida în hemocultură. Ambele, culturile fungice și colorarea (prepararea KOH) urini obținute prin SPA pot fi de ajutor în stabilirea diagnosticului de candidoză sistemică. Culturile obținute prin colectarea de urină sau prin cateterizarea vezicii urinare sunt dificil de interpretat deoarece acestea pot fi ușor contaminate cu specii de colonizare. Am obținut urină prin SPA de la sugarii cu greutate foarte mică la naștere sub ghidaj ecografic pentru o siguranță maximă. Înainte de inițierea terapiei antifungice, ar trebui să se obțină LCR pentru analiza numărul de leucocite și pentru cultura fungică.

4. **Tratament.** Candidoza sistemică este tratată cu **amfotericină B**, 0,5-1,0 mg/kg/zi timp de 7-14 zile după obținerea unei hemoculturi negative documentate, dacă infecția este considerată ca fiind asociată cu cateterul, iar cateterul a fost îndepărtat imediat. Altfel, durata recomandată pentru tratamentul candidemiei neonatale este de 3 săptămâni dar poate fi și mai mare dacă există o infecție specifică la nivelul unui organ. Toate tulpinile comune de Candida, altele decât unele tulpini de *C. lusitaniae, C. glabrata* și *C. krusei* sunt sensibile la amfotericină. Acest medicament are o toxicitate variată, dependentă de doză, care poate apărea precoce sau tardiv la copiii mai mari și adulți, deasemenea poate provoca flebită la locul perfuzării. Reacțiile febrile la infuzie nu apar, de obicei, la nou-născutul VLBW (deși excreția renală poate perturba echilibrul electrolitic); la sugari se dă doza cea mai mare 1 mg/kg de la începutul tratamentului. Medicamentul este administrat timp de 2 ore pentru a reduce la minimum riscul de convulsii și aritmii în timpul infuziei. Există o experiență crescută în cazul copiilor VLBW visavi de preparatele **lipozomale de amfotericină B** și această formulă poate fi utilizată pentru candidoza invazivă dacă este exclusă afectarea tractului urinar și CNS. Doza de 5 mg/kg/zi poate fi utilizată fără toxicitate, iar medicamentul poate fi administrat în decurs de 2 ore cu iritație minimă la locul perfuziei. Există o ipoteză referitor la faptul că preparatele lipozomale sunt mai puțin eficiente la nou-născuți. Boala CNS poate fi tratată numai cu amfotericină nonliposomală; un al doilea agent suplimentar, de obicei **5-fluorocitozină (flucitozină 5-FC) (50-150 mg/kg/zi) sau fluconazol (6 mg/kg și zi) dacă terapia inițială cu amfotericină nu este eficientă.** Flucitozina are o bună penetrare a CNS și pare să fie sigură pentru sugari, dar este disponibilă numai pentru administrarea enterală, limitându-i

utilitatea la bolnavii cu greutate foarte mică la naștere. Toxicitatea hepatică și a măduvei osoase au apărut la adulți și se corelează cu nivelurile serice crescute ale medicamentului. Nivelurile serice pot fi monitorizate (40-60 μg/mL este de dorit). Fluconazolul este sigur pentru sugari și poate fi folosit cu succes în tratamentul primar al candidozei. Acesta nu trebuie utilizat decât după terminarea detectării speciilor de candida deoarece *C. krusei* și *C. glabrata* sunt frecvent rezistente la fluconazol.

Îndepărtarea cateterelor centrale pe loc atunci când se identifică candida în hemocultură este esențială pentru eradicarea infecției. Întârzierea îndepărtării cateterului este asociată cu candidemie persistentă și creșterea mortalității.

Evaluarea suplimentară a nou-născutului cu candidoză invazivă ar trebui să includă ultrasonografia renală și cerebrală pentru a exclude formarea abcesului fungic și examinarea oftalmologică pentru a exclude endoftalmita. Pentru sugarii la care persistă infecția fungică, în ciuda îndepărtării cateterului și a terapiei adecvate, este justificată o ecocardiogramă pentru a exclude endocardita sau formarea vegetațiilor.

5. **Prevenirea.** Minimizarea administrării antibioticelor cu spectru larg (în special a cefalosporinelor și carbapenemelor) și a blocanților H_2 poate fi utilă în prevenirea candidozei difuze. CDC recomandă schimbarea suspensiilor lipidice din perfuzii la fiecare 12 ore pentru a minimiza contaminarea microbiană; soluțiile de nutriție parenterală și amestecurile de lipide ar trebui să se schimbe la fiecare 24 de ore. Mai multe studii randomizate, controlate placebo, privind **administrarea profilactică de fluconazol** pentru a preveni infecțiile fungice invazive la sugarii cu greutate foarte mică la naștere au fost publicate încă din 2001. Toate studiile au demonstrat rate scăzute de colonizare cu specii fungice și cele mai multe dintre ele au arătat, de asemenea, rate scazute de infecții fungice invazive. Îngrijorările inițiale se referă la faptul că implementarea pe scară largă a unei profilaxii cu fluconazol, ar conduce la colonizare sau la infecții candidozice cu sensibilitate mai redusă la fluconazol, care nu au fost identificate încă. Un studiu al impactului profilaxiei cu fluconazol asupra rezultatelor neurodezvoltatorii pe termen lung nu a evidențiat preocupări legate de siguranță. Cu toate acestea, nu există dovezi că profilaxia cu fluconazol afectează mortalitatea globală sau rezultatul neurodezvoltării. Un studiu recent randomizat pe 361 de sugari cu greutate la naștere <750 g tratați profilactic cu fluconazol timp de 42 de zile a demonstrat statistic scăderea semnificativă a bolii fungice invazive (de la 9% în grupul placebo la 3% în grupul de tratament), dar nu are impact pe rezultatele combinate asupra mortalității sau infecției candidozice și nici un impact asupra prognosticului neurodezvoltării. În urma acestor constatări, TINN-urile individuale trebuie să ia în considerare consecințele potențial grave ale infecțiilor fungice invazive (în cohorta NICHD, 73% dintre sugarii cu sepsis cu debut tardiv fungic au murit sau au supraviețuit cu sechele neurologice semnificative), precum și frecvența sepsisului fungic tardiv; fiecare TINN individual trebuie să implementeze o politică de profilaxie cu fluconazol. Utilizarea specifică a profilaxiei cu fluconazol la sugarii cu factori de risc multipli – ex. la cei cu greutate la naștere <1.000 g care primesc antibiotice cu spectru larg pe termen lung – poate fi cursul optim, mai degrabă decât utilizarea determinată numai de greutatea la naștere.

IV. INFECȚII BACTERIALE FOCALE

A. Infecții ale pielii. Nou-născutul poate dezvolta o varietate de erupții asociate cu boala bacteriană sistemică și focală. Organismele responsabile includ toate cauzele obișnuite de EOS (GBS, tulpini enterice gram-negative și anaerobi), precum și organismele gram-pozitive care colonizează în mod specific pielea – stafilococi și alți streptococi. Colonizarea pielii nou-născutului se face cu organisme achiziționate din flora vaginală, precum și din mediul înconjurător. **Sepsisul** poate fi însoțit de manifestări ale pielii cum ar fi erupții cutanate maculopapulare, eritem multiform și peteșii sau purpură. **Infecțiile localizate** pot apărea în orice loc unde pielea este traumatizată: pe scalp la nivelul leziunilor cauzate de monitoarele fetale intrapartum sau de probele de gaze sangvine, la nivelul penisului și țesuturilor datarită circumciziei, la nivelul extremităților și locurilor de puncție venoasă și la nivelul bontului ombilical (omfalită). Infecțiile pustuloase generalizate pot apărea datorită *S. aureus*, ocazional în mod epidemic; focarele cu abcese pot fi cauzate de MRSA.

1. **Celulita** apare de obicei în zonele traumatizate ale pielii, așa cum se menționează în textul precedent. Eliminarea și/sau drenajul localizat al infecției dintr-un amumit teritoriu (ex. de la locul unde a fost plasat un electrod pe scalp) se poate realiza cu o toaletare atentă și antiseptice locale, unguent antibiotic (bacitracin sau unguent mupirocin) și monitorizare strictă. Celulita punctelor de acces IV la copiii prematuri trebuie să fie abordată într-un mod mai agresiv datorită riscului de diseminare locală și sistemică, în special la nou-născutul cu greutate foarte mică la naștere. Dacă sugarul prematur cu celulită localizată este aparent sănătos, trebuie obținute o hemoleucogramă completă și o hemocultură și trebuie administrate antibiotice IV care să acopere în primul rând flora pielii (oxacilină sau nafcilină și gentamicina). Dacă infecția MRSA apare într-un anumit context, nafcilina ar trebui înlocuită cu vancomicina. Dacă hemoculturile sunt negative, bebelușul poate fi tratat 5-7 zile sau până la rezoluția celulitei. Dacă în hemocultură crește un organism, ar trebui să se efectueze o LP pentru a exclude meningita iar un examen fizic atent este util pentru a exclude asocierea osteomielitei sau a artritei septice. Terapia este ghidată de organismul identificat (vezi Tabelele 49.1 și 49,2).
2. **Pustuloza.** Pustuloza infecțioasă este cauzată, de obicei, de S. aureus și trebuie să se distingă de eritemul toxic benign neonatal și de melanoza pustuloasă tranzitorie. Pustulele se localizează cel mai frecvent în axilă, în zona înghinală și în zona periombilicală; atât eritemul toxic, cât și melanoza pustulară tranzitorie au o distribuție generalizată. Leziunile pot rămîne neacoprite după curățarea în mod steril cu Betadine sau clorhexidină 4% și aspirarea conținutului care este ulterior analizat prin colorare Gram și cultură. Coloratia Gram din pustulele infectate va evidenția neutrofile și cocci gram-pozitivi, în timp ce coloratia Wright a leziunilor din eritemul toxic va dezvălui predominant eozinofile nu și organisme (sau doar câteva leziuni contaminante). Coloratia Gram a leziunilor de melanoză pustulară tranzitorie va evidenția neutrofile, dar nu și organisme. În culturile erupțiilor benigne vor fi organisme absente sau prezente, cum ar fi *S. epidermidis.* Tratamentul pustulozei cauzate de *S. aureus* este adaptat severității bolii și stării copilului. Câteva leziuni la un copil la termen sănătos pot fi tratate cu mupirocin local și cu terapie orală medicamentoasă cum ar fi amoxicilina/clavulanatul, dicloxacilina, clindamicina sau cefalexin în funcție de sensibilitatea la antibiotice a organismului. Leziunile mai extinse, bolile sistemice sau pustuloza care apare la copilul prematur necesită tratament IV cu nafcilină sau oxacilină.

   Unele tulpini de *S. aureus* produc toxine care pot cauza **leziuni buloase sau sindromul pielii arse.** Modificările cutanate determină răspândirea locală și sistemică a toxinei. Deși hemoculturile pot fi negative trebuie administrat antibiotic IV (nafcilină sau oxacilină) până când progresia bolii se oprește și leziunile cutanate se vindecă.

   Pediatrii care diagnostichează pustuloza infecțioasă la un copil cu vârsta sub 2 săptămâni trebuie să raporteze cazul spitalului unde s-a născut; **izbucnirile epidemice datorate achiziției nosocomiale în maternități** sunt adesea recunoscute în acest fel, deoarece erupția cutanată poate să nu apară decât după spitalizare. Acest lucru a devenit deosebit de important odată cu apariția infecțiilor cu MRSA la sugarii <1 lună în comunitate. Atunci când astfel de focare sunt descoperite în maternități sau în TINN, ar trebui să fie consultați experții în controlul infecțiilor spitalicești. Urmărirea adecvată poate include culturi de supraveghere a membrilor personalului și a nou-născuților precum și cohortarea sugarilor colonizați.
3. **Omfalită.** Omfalita se caracterizează prin eritem și/sau indurare în zona periombilicală cu eliminare de puroi de la nivelul bontului ombilical. Infecția poate progresa spre celulită extinsă a peretelui abdominal sau spre fasciită necrozantă; complicații cum ar fi peritonita, arterita ombilicală sau flebita, tromboza venoasă hepatică și abcesul hepatic au fost descrise ca fiind posibile. Organismele responsabile de producerea omfalitei includ atât bacterii gram-pozitive, cât și specii gramnegative. Tratamentul constă într-o evaluare completă a sepsisului (hemoleucogramă, hemocultură, LP) și terapie IV empirică cu oxacilină sau nafcilină și gentamicină. Odată cu agravarea bolii, ar trebui luat în considerare spectru mai larg pentru gramnegativi și acoperirea cu cefalosporină sau piperacilină/tazobactam. Așa cum se menționează în secțiunea II.A, invazia bontului ombilical cu C. tetani în condiții de igiena deficitară poate provoca tetanos neonatal la copilul unei mame neimunizate.

B. Conjunctivita (oftalmia neonatorum). Această afecțiune se referă la inflamația conjunctivei în prima lună de viață. Agenții determinanți includ medicamente topice (conjunctivită chimică), bacterii și virusuri (herpes simplex). Conjunctivita chimică este cel mai frecvent intalnită la profilaxia ochiului cu nitrat de argint, nu necesită tratament specific și, de obicei se rezolvă în 48 de ore. Cauzele bacteriene includ *Neisseria gonorrhoeae; Chlamydia trachomatis*; precum și stafilococi, streptococi și organisme gramnegative. În Statele Unite, unde profilaxia oftalmiei neonatorum se practică în mod obișnuit după naștere, incidența acestei boli este foarte scăzută. În țările în curs de dezvoltare, în absența profilaxiei, incidența bolii este de 20-25% și rămâne o cauză majoră de orbire.

1. **Profilaxia conjunctivitei infecțioase.** Un procent dintr-o soluție de azotat de argint (1-2 picături în fiecare ochi), unguent cu eritromicină oftalmică 0,5% sau unguent cu tetraciclină 1% (bandă de 1 cm pentru fiecare ochi); și soluție de iod-povidonă 2,5% (1 picătură în fiecare ochi) administrată în prima oră de la naștere sunt eficiente în prevenirea oftalmiei neonatorum.

Într-un studiu care a comparat utilizarea acestor trei agenți, efectuat în Kenya, povidon-iodul s-a dovedit a fi ușor mai eficient atât împotriva *C. trachomatis* cât și ale altor cauze ale conjunctivitei infecțioase și la fel de eficace împotriva *N. gonorrhoeae* și *S. aureus*. Iod-povidona a fost asociată cu conjunctivita mai puțin severă și este mai puțin costisitoare decât ceilalți doi agenți; în plus, acest agent nu este asociat cu dezvoltarea rezistenței bacteriene. Cu toate acestea, un preparat oftalmic din soluția de iod-povidonă nu este disponibil în prezent în Marea Britanie și Statele Unite. În instituția noastră, unde majoritatea mamelor primesc îngrijire prenatală incidența chlamidiei și a gonoreei este scăzută și din acest motiv utilizăm eritromicina unguent. Azotatul de argint sau iod-povidona sunt agenții preferați în zone unde incidența N. gonorrhoeae producătoare de penicilinază este mare.

2. ***N. gonorrhoeae.*** Femeile gravide trebuie să fie investigate pentru N. Gonorrhoeae ca parte a îngrijirii prenatale de rutină. Femeile cu risc ridicat care nu beneficiază de îngrijire prenatală trebuie investigate la naștere. Dacă o mamă este cunoscută cu infecție netratată cu *N. gonorrhoeae*, copilul trebuie să primească **ceftriaxonă 25-50 mg/kg IV sau IM (dar doza nu trebuie să depășească 125 mg).**

   Conjunctivita gonococică se manifestă cu chemosis, edem al pleoapei și exudat purulent începând cu 1-4 zile după naștere. Cataracta sau pan-oftalmita pot apărea. Coloratia gram și cultura din secreția conjunctivală va confirma diagnosticul. Tratamentul sugarilor cu conjunctivită gonococică necomplicată necesită o singură doză de ceftriaxonă (25-50 mg/kg IV sau IM, care nu trebuie să depășească 125 mg). Tratamentul topic adițional nu este necesar. Cu toate acestea, sugarii cu conjunctivită gonococică trebuie spitalizati și supusi screening-ului pentru boala invazivă (sepsis, meningită, artrită). Abcesele scalpurilor pot rezulta în urma monitorizarilor fetale intrauterine. Tratamentul acestor complicații se face cu ceftriaxonă (25-50 mg/kg/zi IV sau IM la fiecare 24 de ore) sau cefotaximă (25 mg/kg IV sau IM la fiecare 12 ore) timp de 7 zile (și 10-14 zile pentru meningită). Copilul și mama ar trebui să fie testați concomitent pentru infecția cu chlamydia.

3. ***C. trachomatis.*** Femeile gravide trebuie să fie testate pentru *C. Trachomatis* ca parte a îngrijirii prenatale de rutină. Profilaxia pentru sugarii născuți din mame cu infecție cu chlamydia netratată nu este indicată. Conjunctivita cu chlamydia este cea mai frecventă cauză de conjunctivită infecțioasă în Statele Unite. Clinic aceasta se prezintă cu grade variabile de inflamație, secreție galbenă și edem al pleoapelor la 5-14 zile după naștere. Cicatrizarea conjunctivală poate să apară, deși corneea este de obicei neimplicată. Testele de hibridizare ADN sau cultura flaconului cu coajă sunt utilizate pentru a detecta *Chlamydia* în secreția conjunctivală. NAAT sunt disponibile în comerț, au sensibilitate mai mare comparativ cu hibridizarea sau cultura directă, și au înlocuit în mare măsură alte metode de diagnostic în practica clinică. Cu toate acestea, utilizarea NAAT pentru probele nongenitale se poate face cu verificarea locală a standardelor clinice de laborator deoarece acestea nu sunt în prezent, aprobate de FDA pentru detectarea chlamydiilor în secreția conjunctivală. Conjunctivita cu chlamydia este tratată cu **eritromicină pe cale orală sau etilsuccinat 40 mg/kg/zi împărțit în patru doze timp de 14 zile**. Monoterapia topică nu este recomandată, ea nefiind necesară atunci când se administrează teratament sistemic. O asociere a

tratamentului cu eritromicină pe cale orală cu stenoza hipertrofică de pilor a fost raportată la sugari mai mici de 6 săptămâni. Copiii trebuie monitorizați pentru această afecțiune. Eficacitatea tratamentului este de aproximativ 80%, iar sugarii trebuie să fie evaluați pentru eșecul tratamentului și pentru necesitatea unui al doilea ciclu de tratament. Sugariii trebuie, de asemenea, evaluați pentru prezența concomitentă a Chlamydia pneumonie. Tratamentul pentru pneumonie este același ca și pentru conjunctivită, la care se adauga asistența respiratorie necesară.

4. **Alte conjunctivite bacteriene.** Alte cauze de conjunctivită bacteriană sunt, în general, diagnosticate de cultura exudatului din ochi. *S. aureus, E. coli* și *Haemophilus influenzae* pot provoaca conjunctivită care este de obicei ușor de tratat cu unguente oftalmice locale (eritromicină sau gentamicină) fără complicații. Cazurile foarte severe cauzate de *H. influenzae* pot necesita tratament parenteral și evaluare pentru sepsis și meningită. *P. aeruginosa* poate cauza o formă rară și foarte severă de conjunctivită care necesită tratament sistemic IV.

C. Pneumonia. Diagnosticul **pneumoniei neonatale** reprezintă o provocare. Este dificil de diferențiat clinic, pneumonia bacteriană neonatală (care apare de la naștere) de sepsisul cu afectare respiratorie sau radiologic de alte cauze de detresă respiratorie (boala membranelor hialine, retenția de lichid pulmonar fetal, aspirația de meconiu, aspirația lichidului amniotic). Opacitățile focale persistente pe radiografia pulmonară datorate pneumoniei neonatale sunt mai puțin frecvente, iar prezența lor ar trebui să atragă atenția în mod deosebit asupra cauzelor noninfecțioase ale opacitatilor pulmonare focale (cum ar fi leziunile chistice congenitale sau sechestrarea pulmonară). Cauzele pneumoniei bacteriene neonatale sunt aceleași ca și pentru EOS, iar tratamentul cu antibiotice este, în general, același ca și pentru sepsis. Atunci când puneți diagnosticul de pneumonie neonatală trebuie să țineți seama de riscul inițial al nou-născutului pentru infecție, de evaluarile radiologice și de laborator și, cel mai important, de evolutia clinică a nou-născutului.

Diagnosticarea **pneumoniei nosocomiale sau asociate ventilației** la nou-născuții care sunt dependenți de ventilator din cauza bolii pulmonare cronice sau a altor boli, este la fel de provocatoare. Cultura secrețiilor traheale la sugarii care sunt ventilati cronic poate evidenția o varietate de organisme, care produc inclusiv EOS și LOS, precum și organisme gram-negative (adesea rezistente la antibiotice) care sunt endemice într-o anumită TINN. Trebuie să se facă o distincție între colonizarea căilor aeriene și traheita sau pneumonia adevărată. Rezultatele culturiilor trebuie analizate împreună cu starea respiratorie și sistemică a copilului, precum și cu evaluarile radiologice și de laborator atunci când se pune diagnosticul de pneumonie nosocomială.

Ureaplasma urealyticum merită menționată la un nou-nascut ventilat cronic. Acest organism micoplasmatic colonizează frecvent vaginul femeilor gravide și a fost asociat cu corioamnionita, avortul spontan, nașterea prematură, și infecțiile copiilor prematuri. Infecția cu Ureaplasma a fost incriminată ca factor favorizant la dezvoltarea bolii pulmonare cronice, dar rolul organismului precum și valoarea diagnosticului și a tratamentului sunt neclare și controversate. *Ureaplasma* necesită condiții speciale de cultură și va crește în decurs de 2-5 zile. Diagnosticările bazate pe PCR au fost dezvoltate, dar nu sunt disponibile pe scară largă. Ureaplasma nu se va identifica pe cultura bacteriană de rutină. Această

bacterie este sensibilă la eritromicină, dar este greu de eradicat pentru că nu există suficiente date în ceea ce privește dozarea, durata tratamentului și eficacitatea acestuia când organismul se găsește în secrețiile traheale. Nu există dovezi actuale care să sprijine utilizarea terapiei pentru a preveni displazia bronhopulmonară (DBP).

D. UTI. UTI poate apărea secundar bacteremiei sau bacteremia poate să apară secundar unei UTI primare. UTI este o cauză obișnuită a infecției febrile la sugarii <3 luni. Incidența cea mai mare este în rândul nou-nascutilor de sex masculin necircumcișI. În rândul copiilor din comunitate care prezintă TIU febril, prevalența refluxului vezicoureteral (VUR) de grad înalt (gradul 5) diagnosticat pe vezicuretrocitogramă ulterioară (VCUG) este de aproximativ 1%. Incidența UTI în randul sugarilor cu greutate foarte mică la naștere în TINN este mult mai bine documentată. Evaluarea infecției la această populație exclude adesea urocultura, concentrându-se asupra surselor de infecție din cateterele centrale, infecții pulmonare sau GI.

Cele mai frecvente organisme cauzatoare de UTI sunt cele gram-negative, cum ar fi *E. coli*, dar și enterococii și stafilococii pot, de asemenea, cauza UTI, în special printre sugarii cu greutate foarte mică la naștere din TINN. Urocultura nu este recomandată în mod obișnuit ca parte a evaluării pentru EOS, dar este o parte esențială a evaluarii pentru LOS (vezi secțiunea I.N). Simptomele prezente cel mai frecvent la sugarii la termen și prematurii cu vârste gestaționale mai mari sunt febra, letargia și alimentația dificilă; prematurii nu vor prezenta simtomatologie asemănătoare LOS. Diagnosticul se face prin analiza urinii și a uroculturii. Urocultura obținută dintr-o colecție cu pungă sau scutec are valoare mică, deoarece în mod obișnuit va fi contaminată cu flora de pe piele și flora fecală. Probele trebuie obținute prin cateterismul vezicii urinare sau SPA cu tehnică sterilă. Ghidajul ecografic poate fi util în efectuarea SPA la copilul cu greutate foarte mică la naștere. Tratamentul empiric pentru nou-născuții la termen și sugarii prematuri este ca și pentru LOS (vezi secțiunea I.J); alegerea antibioticelor și durata tratamentului este ghidată de rezultatele analizelor din sânge, urină și LCR. Dacă numai urocultura este pozitivă la sugarii la termen, tratamentul este finalizat cu terapie orală odată ce copilul devine afebril. Durata tratamentului, în absența unei hemoculturi pozitive sau a unei culturi din LCR pozitive, este de 10-14 zile.

Academia Americană de Pediatrie recomandă pentru sugarii cu UTI efectuarea unei ecografii renale după un prim episod de UIT. Imaginea VCUG este utilă pentru a identifica anomaliile anatomice sau funcționale care stau la baza acestora (VUR) și care au contribuit la dezvoltarea UTI, aceasta se recomandă dacă ecografia renală este anormală sau apare al doilea episod de UTI. În mod tradițional, sugarii au primit pentru profilaxia UTI amoxicilină (10-20 mg/kg o dată pe zi) după terminarea tratamentului până când investigațiile imagistice au fost efectuate și au continuat cu profilaxie dacă VUR a fost documentat. Mai multe meta-analize recente nu au găsit nici un beneficiu în profilaxia cu antibiotice pentru VUR de grad scăzut, deși rămâne utilizată pe scară largă și este recomandată numai pentru VUR de grad înalt (gradul 5).

E. Osteomielita și artrita septică. Aceste infecții focale sunt rare la nou-născuți și pot rezulta din însămânțarea hematogenă ce determină bacteremia, sau printr-o extensie directă de la o sursă de infecție aflată la nivelul pielii. Cele mai comune organisme sunt *S. aureus*, GBS și organisme gram-negative incluzând *N. gonorrhoeae*. Simptomele includ eritemul localizat, imflamația și durere aparentă sau lipsa mișcării spontane a extremităților implicate. Șoldul, genunchiul și încheietura mâinii sunt frecvent implicate în artrita septică, iar femurul, humerusul, tibia, radiusul și maxilarul sunt cele mai comune localizări ale infecțiilor osoase. Evaluarea trebuie să fie la fel ca în cazul sepsisului, inclusiv din sânge, urină, cultura LCR și cultura oricărei leziuni purulente de la nivelul pielii. Puncția unei extremități infectate este uneori posibilă, iar radiografia simplă și ecografia pot fi de ajutor în diagnostic. Tratamentul empiric este cu nafcilină sau oxacilină și gentamicină, și/sau vancomicină dacă infecția cu MRSA este implicată și este mai târziu adaptată la orice organism identificat. Infecțiile comune necesită, de obicei, drenaj chirurgical; materialul poate fi trimis pentru colorare Gram și pentru cultură chirurgicală. Durata terapia este de 3-4 săptămâni. Un handicap semnificativ poate rezulta în urma afectării articulațiilor sau a cartilajului de creștere.

Bibliografie

Benjamin DK Jr, Hudak ML, Duara S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(17):1742–1749.

Bizzarro MJ, Sabo B, Noonan M, et al. A quality improvement initiative to reduce central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(3):241–248.

Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. *Pediatrics* 2014;133(1):30–36.

Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995;332(9):562–566.

Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345(23):1660–1666.

Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010;126(5):903–909.

Olsen R, Greisen G, Schrøder M, et al. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–112.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2, pt 1):285–291.

Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:937–941.

Dr.Zabavă-Ailincăi Cristina
Medic Rezident
Neonatologie

50 Toxoplasmoza congenitală

Galit Holzmann-Pazgal

PUNCTE CHEIE

- Toxoplasmoza poate fi contactată fără expunere directă la pisici prin ingestia oochistelor infectate din apă sau alimentele contaminate, sau din chisturile aflate în țesuturi cum este carnea nepreparată/crudă.
- În Statele Unite, în fiecare an se nasc între 500 și 5.000 de copii cu toxoplasmoză congenitală.
- Riscul de infecție intrauterină crește odată cu vârsta gestațională, dar efectele asupra fătului sunt cu atât mai severe cu cât infecția fetală apare mai devreme în timpul sarcinii.
- Toxoplasmoza congenitală poate să apară secundar primoinfectiei materne în timpul sarcinii sau, de asemenea, poate fi datorată reactivării unei infecții anterioare la o mama imunocompromisă.
- Tratamentul toxoplasmozei congenitale cu o durata de 1 an a fost asociat cu prevenirea sechelelor și îmbunătățirea rezultatelor.

I. EPIDEMIOLOGIE.

Toxoplasma gondii, un parazit intracelular, protozoar este un patogen uman important, în special pentru făt, nou-născut și pacientul imunocompromis.

A. Transmitere. *T. gondii* se găsește sub trei forme infecțioase: trofozoit, chisturi tisulare care conțin bradizoite și oochiste ce conțin sporozoite. Trofozoitul este forma responsabilă de simptome în timpul infecției acute, întrucât chistul tisular este responsabil pentru infecția latentă. Singura gazdă definitivă a *T. gondii* este pisica. Când sunt infectate, pisicile sunt de obicei asimptomatice. Gazdele intermediare includ toate animalele cu sânge cald și oamenii. Chisturile tisulare se formează în gazda intermediară, în special în creier, ochi și mușchi. Chisturile sunt infecțioase. Pisicile sunt infectate prin ingerarea chisturilor de la o gazdă intermediară infectată, în cele din urmă eliminând oochiste din lumenul intestinal în mediul înconjurător. Pisicile pot vărsa până la 10 milioane de oochiste pe zi timp de 20 de ani la 24 de zile după infecția inițială. Sporul de oochisturi rămâne infecțios în sol timp de până la 18 luni. În acest fel și alte animale se infectează prin ingerarea oochistelor, rezultând chisturi tisulare localizate în mușchi și creier care conțin în mod predominant organisme viabile.

Infecția cu *T. gondii* poate fi dobândită prin ingestia oochistelor infectate din mediu (mâncare sau apă contaminate), ingestia de chisturi tisulare din

carne crudă sau insuficient preparată (cel mai frecvent în lumea dezvoltată); sau prin transmiere transplacentară (infecție congenitală). Factorii de risc asociați cu infecția acută în Statele Unite includ consumul de carne de vită și miel nepreparată; consumul de carne produsă local, uscată sau afumată; lucrul cu carne; consumul de lapte de capră nepasteurizat; și creșterea a trei sau mai mulți pisoi. Stridiile crude și scoicile au fost, de asemenea, asociate cu transmiterea. Apa netratată a fost raportată ca fiind sursa majorității focarelor de infecție în întreaga lume. Prevalența *T. gondii* variază în general între diferite țări și zone geografice. Prezența anticorpilor serici de *T. gondii* crește odată cu vârsta. În Statele Unite 22,5% dintre persoanele cu vârsta ≥12 ani au fost infectate cu T. gondii.

Prevalența raportată a anticorpilor *T. gondii* la femeile aflate la vârsta fertilă variază între 10% și 80% în întreaga lume. Femeile fără anticorpi sunt expuse riscului de toxoplasmoză acută în timpul sarcinii.

Seroconversia în timpul sarcinii variază de asemenea în funcție de zona geografică. Ratele de seroconversie variază de la 1,5% în Franța, o țară cu prevalență ridicată, până la 0,17% în Norvegia, o țară cu prevalență redusă. Incidența seroconversiei materne în timpul sarcinii, în Statele Unite este estimată la 0,2% până la 1%. Rata de transmitere de la mamă la copil în Statele Unite este de 50% până la 60% pentru mamele care nu au fost tratate în timpul sarcinii și între 25% și 30% pentru cele tratate.

B. Incidența. Incidența toxoplasmozei congenitale raportată în Statele Unite a scăzut în ultimii 20 de ani de la un nivel ridicat de 20 de cazuri la 10.000 de persoane la 1 la 10.000. În Statele Unite, aproximativ 500 până la 5.000 de copii se nasc în fiecare an cu toxoplasmoză congenitală.

II. FIZIOPATOLOGIE

A. Infecția postnatală. Copiii și adulții sănătoși sunt predispuși la afecțiuni acute dacă le lipsește anticorpul specific din organism. Atât imunitatea mediată umoral cât și cea mediată celular este importantă în controlul infecției. Majoritatea infecțiilor cu *T. gondii* la gazdele imunocompetente sunt asimptomatice. Simptomele ușoare pot include limfadenopatie, stare generală de rău, febră și dureri de cap. Simptomele severe, cum ar fi encefalita, miocardita, pneumonia și hepatita sunt mai puțin frecvente. Corioretinita a fost de asemenea raportată în cazurile dobândite postnatal. La gazdele imunocompetente, infecția cu *T. gondii* conferă imunitate pe toată durata vieții.

B. Infecția congenitală. Infecția congenitală este cel mai frecvent secundară infecției materne acute în timpul sarcinii și mai puțin datorată reactivării infecției anterioare la o mamă imunocompromisă. Aceasta ar trebui să fie luată în considerare și la femeile infectate cu 3 luni anterior concepției. Parazitoza la mamă duce la invazia parazitară a placentei și ulterioar la trecerea toxoplasmei în circulația fetală și în țesuturi astfel rezultă infecția fetală. Riscul de infecție intrauterină crește odată cu vârsta gestațională.

O analiză a demonstrat că riscul transmiterii la făt este de 6% la 13 săptămâni, 40% la 26 săptămâni și 72% la 36 de săptămâni. Cu toate acestea, efectele infecției asupra fătului sunt mai severe când infecția maternă apare mai devreme în timpul sarcinii. Șaizeci și unu la sută dintre sugari vor avea

manifestări clinice dacă seroconversia survine la 13 săptămâni de gestație, în contrast cu aproximativ 9% în cazul seroconversiei la 36 de săptămâni. Infecția la începutul sarcinii poate avea ca rezultat decesul fetal intrauterin și avortul spontan. Aproape toți sugarii infectați în timpul celui de-al treilea trimestru vor fi asimptomatici, reprezentând 67% și 80% din copiii infectați prenatal.

Femeile imunocompromise infectate anterior cu toxoplasmă sunt protejate în a transmite infecția la făt. Gravidele imunocompromise infectate anterior cu *T. gondii* pot transmite infecția la făt, dacă sistemul lor imunitar nu poate suprima parazitul (infecție HIV, limfom, terapie imunosupresoare).

III. INFECȚIA MATERNĂ/FETALĂ

A. Manifestări clinice

1. Infecția maternă este asimptomatică la mai mult de 90% dintre femei. Cu toate acestea, simptomele pot include oboseală, limfadenopatie nedureroasă și corioretinită.
2. Constatările fetale la ultrasunete (US) includ hidrocefalie, calcificări în creier, splină și ficat, hepatosplenomegalie și ascită.

B. Diagnosticul

1. **Teste recomandate la mamă**

   a. Screening: imunoglobulina M serică (IgM) și imunoglobulina G (IgG)

   i. Detectarea și cuantificarea anticorpilor la femeile gravide poate determina dacă și, eventual, când a avut loc infecția. Serologia efectuată devreme în timpul sarcinii (adică în primul trimestru) este mult mai utilă pentru a determina dacă infecția a fost dobândită în timpul sarcinii decât serologia efectuată după 18 săptămâni de gestație.

   ii. IgG și IgM Toxoplasma: Testarea inițială se poate face într-un laborator comercial (nonreference). Rezultatele negative sau IgG pozitiv și IgM negativ (infecție veche) trebuie să fie fiabile pentru a exclude infecția în timpul sarcinii curente, dacă testul este efectuat înainte de al treilea trimestru. Un IgM pozitiv sau echivoc ar trebui confirmat la un laborator de referință (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laborator. www.pamf.org/serology).

   iii. IgM poate fi pozitiv la 2 săptămâni după infecție și poate atinge valoarea maximă într-o lună. Acesta devine de obicei negativ în decurs de 6-9 luni, dar poate persista mai mult de un an. Un laborator de referință vă va putea ajuta să determinați dacă pacientul care are IgM pozitiv a dobândit infecție recent sau în trecutul îndepărtat.

   b. Testele de confirmare ale unui IgM pozitiv sau echivoc la un laborator de referință sunt IgG, IgM, IgA și IgE. O serie de teste IgG pot ajuta la diferențierea infecției acute față de cea veche.

   i. **Testul de aviditate IgG pentru toxoplasmă folosit împreună cu testul aglutinării diferențiale (AC/HS).** Anticorpii cu aviditate ridicată se dezvoltă la cel puțin 12 până la 16 săptămâni după infectare. Dacă testul este pozitiv în timpul primelor luni de sarcină, înseamnă că infectarea a avut loc înainte de concepție. AC/HS compară titrurile IgG-urilor serice formate împotriva trofozoiților fixați cu formol (HS) față de acetona (AC). Antigenele AC detectează anticorpii IgG formați numai în stadiul acut al infecției.

   ii. Anticorpii imunoglobulină A (IgA) și imunoglobulină E (IgE) devin nedetectabili mai devreme decât anticorpii IgM.

2. **Testarea fetală**

   a. Ultrasonografia este recomandată lunar la femeile suspectate de o infecție acută dobândită în timpul sau chiar înainte de sarcină. Anomaliile fetale detectate includ hidrocefalie, calcificări la nivelul creierului, splinei sau ficatului, splenomegalie și ascită.

   b. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) din lichidul amniotic este recomandată pentru a diagnostica infecția fetală în cazurile în care există dovezi serologice de infecție acută sau infecția dobândită în timpul sarcinii nu poate fi controlată, atunci când există dovezi de anomalii fetale datorate infecției, sau la femeile însărcinate semnificativ imunocompromise cu risc de reactivare a bolii. Perioada optimă pentru efectuarea PCR din lichidul amniotic este la 18 săptămâni de gestație sau mai târziu. Vârsta gestațională la momentul infecției materne influențează semnificativ sensibilitatea și valoarea predictivă negativă a testelor PCR. Sensibilitatea testării PCR este mai mare atunci când apare o infecție maternă între 17 și 21 de săptămâni (93% sensibilitate), spre deosebire de cele anterioare. Niveluri ridicate din ADN-ul parazitului pot fi găsite în serologia fătului în cazurile în care infecția maternă a apărut timpuriu în sarcină sau sechele sunt mai severe. Un rezultat negativ al PCR din lichidul amniotic nu exclude infecția fetală, cu excepția cazurilor în care infecția maternă a avut loc la mai puțin de 7 săptămâni (valoare predictivă negativă nu este 100% [NPV]) deoarece intervalul de precizie este larg și transmiterea de paraziți de la mamă la făt poate fi întârziată.

C. Tratamentul.

Pentru infecția maternă confirmată sau suspicionată că a avut loc la <18 săptămâni de gestație, se recomandă tratamentul cu Spiramicină, cu scopul de a preveni transmiterea placentară a toxoplasmozei. Pentru mamele cu infecție confirmată sau dobândită la ≥18 săptămâni de gestație sau cu PCR pozitiv din lichidul amniotic sau anomalii la ultrasonografie datorate toxoplasmozei congenitale, tratamentul cu pirimetamină, sulfadiazină și acid folinic este recomandat în scopul de a preveni și trata infecția fetală. Tratamentul ar trebui instituit atât mamelor cu infecții acute sau celor imunocompromise, cât și mamelor cu dovadă de infecție veche.

1. **Spiramicina** poate preveni transmiterea placentară a toxoplasmei dar nu traversează placenta, astfel încât nu va trata fătul. Există unele controverse cu privire la eficacitatea sa, deoarece nu au fost proiectate în mod clar studiile prospective efectuate. Incidența infecției congenitale a scăzut cu până la 60% în unele studii retrospective. Acest antibiotic macrolid reduce sau întârzie transmiterea verticală la făt prin niveluri ridicate ale medicamentului la nivel placentar. Spiramicina ar trebui continuată până la naștere la pacienții cu PCR din lichidul amniotic negativ, datorită riscului teoretic de transmitere fetală, care apare mai târziu în timpul sarcinii în cazul infecției materne dobândite timpuriu pe parcursul gestației. Spiramicina este disponibilă în Statele Unite ca un nou medicament în cercetare prin intermediul Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente.
2. **Pirimetamina, sulfadiazina și acidul folic.** Această combinație de medicamente este utilizată în scopul de a trata infecția fetală și/sau de a împie-

dica transmiterea la făt atunci când infecția maternă a avut loc la o vârstă ≥18 săptămâni de gestație. Pirimetamina are potențial teratogen și nu ar trebui să fie folosită înainte de 18 săptămâni de gestație. Ea poate provoca supresia măduvei osoase motiv pentru care este indicat ca pacienții să fie monitorizați prin hemoleucogramă completă (CBC) în timpul terapiei.

3. Pentru femeile cu infecție dobândite cu ≥6 luni înainte de sarcină, nu se recomandă nici un tratament, cu excepția femeilor care sunt imunodeprimate.

IV. INFECȚIA NEONATALĂ

A. Manifestări clinice. Există patru tipuri de manifestari pentru toxoplasmoza congenitală.

1. **Infecție subclinică/asimptomatică.** Majoritatea sugarilor cu toxoplasmoză congenitală (70-90%) nu prezintă semne de infecție vizibile la naștere. Dacă nu sunt tratați acești copii pot dezvolta mai târziu deficite vizuale și ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv tulburări auditive, dificultăți de învățare sau întârzieri mintale de la câteva luni până la mai mulți ani.
2. **Boala simptomatică neonatală.** Semnele de boală congenitală observate la naștere includ erupții cutanate maculopapuloase, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, icter, pneumonie, diaree, hipotermie, peteșii și trombocitopenie. Simptomele afectării SNC includ calcificări cerebrale, hidrocefalie, convulsii, anomalii ale lichidului cefalorahidian (LCR), meningoencefalită și corioretinită.
3. **Debutul tardiv** este cel mai adesea observat la sugarii prematuri, apare în primele 3 luni de viață și se poate manifesta lafel ca boală simptomatică neonatală.
4. **Sechele sau recidivele din copilarie până în adolescența unui copil cu infecție netratată anterior.** Corioretinita apare în proporție de până la 85% la adolescenții/adulții tineri cu infecție congenitală netratată anterior.

B. Diagnosticul diferențial. Maniferstările clinice și de laborator sunt frecvent asociate cu cele ale infecțiilor congenitale cauzate de rubeolă, citomegalovirus, sifilis, virusul herpes simplex neonatal, HIV și virusul coriomeningitei limfocitare (LCMV). Alte tulburări care trebuie luate în considerare includ hepatita B, varicela, sepsisul bacterian, bolile hemolitice, tulburările metabolice, trombocitopenia imună, histiocitoza și leucemiea congenitală.

C. Diagnosticul. Toți nou-născuții suspicionați de toxoplasmoză congenitală pe baza simptomelor, infecție maternă acută cu *T. gondii* în timpul sarcinii sau HIV matern cu o istorie de infecție cronică cu *T. gondii* ar trebui să fie evaluați. Diagnosticul poate fi efectuat prin serologie, PCR și mai rar prin patologie. În prezent, majoritatea statelor din SUA nu fac teste screening și nu raportează toxoplasmoza congenitală.

1. IgG, IgM, IgA. Testarea trebuie efectuată într-un laborator de referință cu experiență în analizele serologice pentru toxoplasma (Laboratorul Serologic de Toxoplasmă din cadrul Fundației Medicale Palo Alto). Testul de colorare Sabin-Feldman (IgG), analiza de aglutinare a imunosorbantului IgM (ISAGA) și testul imunoenzimatic legat de enzima IgA (ELISA) trebuie obținute de la copil. În plus, ar trebui să fie efectuate și mamei teste serologice după naștere, pentru a determina dacă aceasta ar fi putut fi infectată în timpul sarcinii.
   a. IgG apare în interval de 1-2 săptămâni, atinge valoarea maximă între 1 și 2 luni și persistă de-a lungul vieții. Anticorpul IgG transplacentar dispare între 6 și 12 luni. Un IgG pozitiv la vârsta de 12 luni pune diagnosticul de toxoplasmoză congenitală.
   b. Anticorpii IgM sau IgA pozitivi la mai puțin de 10 zile după naștere sunt de asemenea diagnostici. Informațiile din baza de date de la Laboratorul Serologic de Toxoplasmă din cadrul Fundației Medicale Palo Alto demonstrează că la sugarii cu toxoplasmoză netratată, IgM a fost pozitiv în 86,6% din timp, IgA la 77,4% din timp, iar când ambele imunoglobuline au fost luate în considerare, 93,3% au fost pozitive.
   c. În toxoplasmoza congenitală, producția de anticorpi variază semnificativ și este modificată de tratament.
2. PCR. Sângele, LCRul și urina trebuie testate la sugarii cu suspiciune de infecție. Un PCR pozitiv este diagnostic pentru infecție. Atunci când rezultatele PCR din LCR au fost combinate cu rezultatele anticorpilor IgM și IgA pentru diagnosticarea toxoplasmozei congenitale, sensibilitatea diagnostică a fost crescută. În mod ideal, eșantioanele trebuie obținute înainte de începerea tratamentului.
3. **Alte** teste. Numărul celulelor din LCR. Euzinofilele și/sau proteinele pot fi crescute în LCR.
4. Constatări patologice. Colorarea specifică a imunoperoxidazei pentru *T. gondii* poate să fie efectuată pe orice țesut. Prezența antigenelor extracelulare și a răspunsului inflamator sunt diagnostice.
5. Examen oftalmologic la naștere și la fiecare 3 luni până la vârsta de 18 luni urmat de o evaluare la fiecare 6-12 luni până la vârsta de 18 ani.
6. Screening-ul pentru pierderea auzului cu răspunsul auditiv la nivelul trunchiului cerebral sau emisiile otoacoustice la vârsta de 3 luni. Evaluarea audiologică completă până la 24 de luni de viață.
7. Analize uzuale. Modificarea hemoleucogramei, a enzimelor hepatice și nivelurilor de bilirubină pot de asemenea, să fie asociate cu boala diseminată.
8. Imagistica creierului. Scanarea capului prin tomografia computerizată (CT) fără substanță de contrast este investigația preferată. Un studiu a raportat o relație clară între leziunile observate la scanarea CT, semnele neurologice și data infecției materne.
   a. Scanarea CT poate detecta calcificări nevăzute prin ultrasonografie. Ele pot fi unice sau multiple.
   b. Hidrocefaliile se datorează de obicei obstrucției căilor de comunicație. Hidrocefaliile masive se pot dezvolta chiar mai devreme de o săptămână.
9. Consultația multidisciplinară este de obicei utilă pentru managementul pacientului. Consultații de specialitate sunt de obicei necesare după cum urmează:
   a. Boli infecțioase
   b. Oftalmologie
   c. Neurochirurgie

d. Neurologie pediatrică

D. Tratamentul

1. **Medicația.** Terapia combinată timp de 1 an a fost asociată cu o scădere a incidenței afectării neurologice, cognitive, auditive și a sechelelor retiniene, cu o reducere a simptomelor acute, și cu rezultate satisfăcătoare. Pacienții ar trebui cântăriți săptămânal, iar doza trebuie ajustată corespunzător. Monitorizarea toxicității trebuie efectuată săptămânal. Îmbunătățirea rezultatelor apar dacă copiii sunt tratați în primul an de viață. Nou-născuții infectați care nu sunt tratați sau care primesc cure scurte de tratament au rezultate slabe incluzând un risc crescut de dezvoltare a unor noi leziuni corioretiniene mai târziu în viață, împreună cu alte sechele pe termen lung.
   a. Pirimetamina 2 mg/kg o dată pe zi timp de 2 zile, apoi 1 mg/kg o dată pe zi, zilnic timp de 6 luni, apoi 1 mg/kg de trei ori pe săptămână (în fiecare a doua zi) până la 1 an complet de tratament
   b. Sulfadiazină 50 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 1 an
   c. Acid folinic 10 mg de trei ori pe săptămână, administrat până la o săptămână după întreruprea pirimetaminei
   d. Prednison (0,5 mg/kg la fiecare 12 ore) poate fi adăugat în cazul în care valoarea proteinelor din LCR depășește 1 g/dL sau este prezentă corioretinita activă cu leziuni foarte apropiate de macula.
2. **Efecte adverse**
   a. Cel mai frecvent efect advers al pirimetaminei (un inhibitor al dihidrofolat reductazei) este neutropenia. De asemenea, este posibilă trombocitopenia și anemia. Hemoleucograma trebuie monitorizată săptămânal. Oprirea temporară a pirimetamină poate fi necesară dacă numărul absolut de neutrofile (ANC) scade sub 500.
   b. Efectele adverse ale sulfadiazinei includ hemoliza la sugarii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), supresie a măduvei osoase, insuficiență renală și hipersensibilitate. Terapia alternativă pentru copiii care dezvoltă alergii la sulfadiazină include clindamicina.
   c. Același regim de tratament este recomandat pentru sugarii născuți din mame infectate atât cu HIV, cât și cu T. gondii. Cu toate acestea, combinarea acestor agenți cu antiretrovirale, cum ar fi zidovudina, pot crește toxicitatea la nivelul măduvei osoase.
3. Se recomandă șunt ventricular pentru hidrocefalie atunci când este necesar.

V. REZULTATE. Un studiu la nivel național (NCCT) despre Toxoplasmoza congenitală a raportat rezultate pentru o serie de copii cu infecție congenitală. Tratamentul pe o durată de 1 an a îmbunătățit semnificativ rezultatele pentru mulți copii infectați congenital. Toți copiii care au murit au avut o infecție severă la naștere.

A. Corioretinită. Nouăzeci si unu la sută dintre copiii cu boli asimptomatice sau cu boală neurologică mai puțin severă la naștere nu au dezvoltat noi leziuni oculare după tratament. Șaizeci și patru la sută dintre copiii cu tulburări neurologice moderate sau severe la naștere nu a dezvoltat leziuni noi sau recurente. Sub tratament, corioretinita obișnuită s-a rezolvat în decurs de 1-2 săptămâni și nu a recidivat în timpul terapiei. Poate apare recădere după tratament, adesea în timpul adolescenței. Afectarea vizuală este o consecință impotantă, chiar și cu tratament, în 85% din cazuri aceasta apare la pacienții cu boală severă la naștere, dr afectează și 15% dintre nou-născuții cu boală ușoară sau asimptomatică.

B. Rezultate neurologice. Toți pacienții cu boli neurologice asimptomatice sau cu afectare neurologică ușoară la naștere care au fost tratați timp de 1 an aveau funcția cognitivă, neurologică și auzul normale. Mai mult de 72% dintre cei cu boală neurologică moderată sau severă care au fost tratați timp de 1 an au avut rezultate neurologice cognitiv normale, și nici unul nu a avut pierderi de auz.

C. Aceste **rezultate** sunt semnificativ îmbunătățite în comparație cu studiile anterioare efectuate pe pacienți netratați sau tratați pe o durată scurtă.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics. Toxoplasmosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al., eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:787–795.

Boyer K, Hill D, Mui E, et al. Unrecognized ingestion of *Toxoplasma gondii* oocysts leads to congenital toxoplasmosis and causes epidemics in North America. *Clin Infect Dis* 2011;53:1081–1089.

Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, et al. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii. J Clin Microbiol* 1990;28:1928–1933.

McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: the National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1383–1394.

Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10: 815–828.

Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554–566.

Olariu TR, Remington JS, McLeod R, et al. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1056–1061.

Olariu TR, Remington JS, Montoya JG. Polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:566–570.

Tenter AM, Heckertoh AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000;30:1217–1258.

Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994;18: 853–862.

Resurse online

Centers for Disease Control and Prevention. **http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html.** Accessed July 2015.

Toxoplasma Serology Laboratory at the Palo Alto Medical Foundation Research Institute, Ames Bldg, 795 El Camino Real, Palo Alto, CA 94301-2302

51 Sifilisul

Gloria Heresi

PUNCTE CHEIE

- Prevenirea sifilisului congenital depinde de identificarea și tratamentul adecvat al femeilor însărcinate, cu sifilis.
- Tendințele în sifilisul congenital urmează, de regulă, tendințele din sifilisul primar și secundar în rândul femeilor, cu un decalaj de 1-2 ani.
- Cei mai importanți factori de risc pentru sifilisul congenital sunt lipsa de asistență medicală prenatală și consumul ilicit de droguri materne.
- Femeile cu sifilis ar trebui să fie testate pentru HIV și altele boli sexuale transmisibile (BST).
- Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CCPB) au stabilit în 2011 că testele nontreponemice vor fi folosite pentru a examina sifilisul iar cele treponemice vor fi utilizate pentru a confirma sifilisul.
- Penicilina G parenterală rămâne medicamentul preferat pentru prevenirea și tratamentul sifilisului congenital.

I. INTRODUCERE. Sifilisul este o infecție cu transmitere sexuală cauzată de spirocheta *Treponema pallidum*. Femeile gravide cu sifilis îl pot transmite prin placentă fătului sau la naștere nou-născutului. Infecția congenitală poate avea consecințe grave asupra fătului și nou-născutului, inclusiv deces perinatal, naștere prematură, greutate mică la naștere, anomalii congenitale, sifilis congenital activ, și/sau sechele pe termen lung, cum ar fi surditatea și degradarea neurologică. Prevenirea sifilisului congenital depinde de identificarea și tratamentul adecvat al gravidelor cu sifilis.

II. CLASIFICAREA CLINICĂ

A. **Sifilisul congenital** rezultă din trecerea transplacentară a *T. pallidum* sau din contactul cu leziunile infecțioase în timpul nașterii. Riscul de transmitere către făt se corelează în mare măsură cu durata infecției materne – cu cât este mai recentă infecția maternă, cu atât mai probabilă este transmiterea la făt. Pe parcursul stadiilor primar și secundar ale sifilisului, probabilitatea transmiterii de la o femeie netratată la fătul ei este extrem de mare, apropiindu-se de 100%. După etapa secundară, probabilitatea transmiterii la făt scade constant până când ajunge la aproximativ 10-30% în latența târzie. Transmiterea transplacentală a *T. pallidum* se poate produce pe parcursul sarcinii.

1. **Prezentarea clinică.** Infecția congenitală poate avea ca rezultat moartea fetală, hidrops fetal, prematuritate sau un spectru larg de simptome și semne. Majoritatea sugarilor afectați vor fi asimptomatici la naștere, dar

semnele clinice se dezvoltă de obicei în primele 3 luni de viață. Cele mai comune semne din sifilisul congenital timpuriu (<2 ani) includ hepato-splenomegalie, erupție cutanată, condiloma lata, secreție nazală apoasă (șuvoi), icter, anemie sau edem și anomalii scheletice (osteochondrită, periostită, pseudoparalizii). Sifilisul congenital târziu la un copil mai mare netratat (>2 ani) poate produce stigmate cu modificări osoase (bose frontale, maxilar scurt, arc palatin înalt, dinți Hutchinson, nas din șa), keratită interstițială și hipoacuzie senzorială, printre altele.

2. **Definirea cazului.** La Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CCPB), în 2015 clasificarea sifilisului congenital include următoarele:
   Criterii de laborator pentru diagnostic
   Identificarea *T. pallidum* prin microscopie cu câmp întunecat, reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau testul imunohistochimic (IHC), și teste speciale din leziuni, placentă, cordon ombilical sau biopsie.

3. **Clasificarea cazurilor**
   Probabile
   Copilul a cărui mamă nu a tratat sau a tratat inadecvat sifilisul, acesta va fi identificat la naștere prin semnele clinice ale nou-născutului
   a. Sugarul sau copilul care are un test reactiv non treponemic pentru sifilis (laborator de cercetare a bolilor venerice [VDRL], reactiv cu plasmă rapidă [RPR] sau echivalent) și oricare dintre următoarele:
   b. Orice dovezi de sifilis congenital la examinarea clinică
   c. Orice dovezi de sifilis congenital pe radiografiile oaselor lungi
   d. Testul VDRL pentru lichidul cefalorahidian (LCR) reactiv
   e. Un număr crescut de celule sau proteine în (LCR) (fără altă cauză)
   Confirmate
   Caz confirmat de laborator

4. **Diagnostic diferențial**
   Simptomele și semnele de sifilis congenital la nou-născuți sunt similare cu cele ale altor infecții neonatale, incluzând toxoplasmoza, herpes simplex, citomegalovirus, rubeolă și sepsis neonatal. Datele clinice de la mamă, constatările fizice și testele de laborator pot ajuta la stabilirea diagnosticului.

B. **Infecția maternă** poate fi împărțită în trei etape.

1. Prima etapă sau sifilis primar se manifestă prin una sau mai multe leziuni (ulcerații nedureroase) aparute în mod tipic la locul inoculării, tipic genital, anal sau oral. Este adesea însoțită de limfadenopatie regională. Leziunea apare în aproximativ 3 săptămâni după expunere și se vindecă spontan în câteva săptămâni.

2. A doua etapă sau sifilisul secundar este un proces diseminat care are loc la aproximativ 25% dintre pacienții netratați, la 3-6 săptămâni după apariția ulcerațiilor. Stadiul secundar este caracterizat de un polimorfism cu erupții cutanate, cel mai frecvent maculopapulare, generalizate și care implică palmele și tălpile, dar păstrează fața. Durere în gât, febră, cefalee difuză limfadenopatie, mialgii, artralgii, alopecie, condilomata lată pot fi prezente, precum și plăcile cu membrană mucoasă. Simptomele se rezolvă fără tratament în 3-12 săptămâni, lăsând persoana complet

asimptomatică. Urmează o perioadă latentă. Majoritatea femeilor se află în această etapă.

a. Sifilisul latent este definit ca „perioada de după infecție", pacientele sunt seroreactive, dar au manifestări clinice ale bolii.

b. Sifilisul latent precoce se referă la infecție <1 an.

c. Sifilisul latent vechi dacă infecția inițială este >1 an sau este nedeterminată.

3. Stadiul terțiar sau sifilisul terțiar apare de obicei la 4-12 ani după cel secundar la aproximativ o treime din pacienții netratați și este caracterizat de către goma sifilitică, sifilis cardiovascular, în special inflamația vaselor mari, sau neurosifilis. Aceste leziuni se presupune că sunt datorate unei reacții imunologice pronunțate.

   Neurosilul poate să apară în orice stadiu al bolii, în special la pacienții cu HIV și la nou-născuții cu sifilis congenital. Manifestările timpurii includ meningita sifilitică, uveita și boala neurovasculară. Manifestările târzii includ demența, afectarea coloanei dorsale (tab dorsalis) și convulsii, printre altele.

III. EPIDEMIOLOGIE. Tendințele în sifilisul congenital urmează, de obicei, tendințele primare și sifilis secundar în rândul femeilor, cu un decalaj de 1-2 ani.

CCPBT a raportat că rata sifilisului primar și secundar la femei a scăzut cu 95,4% (de la 17,3 până la 0,8 cazuri la 100.000 de femei) în perioada 1990-2004. Și rata sifilisului congenital a scăzut cu 92,4% (de la vârful de 107,6 cazuri la 8,2 cazuri la 100.000 de nașteri vii) în perioada 1991-2005. Rata sifilisului primar, secundar și congenital a crescut în perioada 2005-2008.

În perioada 2008-2012, la pacientele de sex feminin rata sifilisului primar secundar și congenital a scăzut (de la 1,5 la 0,9 cazuri la 100.000 în populație și de la 10,5 până la 8,4 cazuri la 100.000 de nașteri vii). Rata sifilisului primar și secundar la femei a rămas neschimbată (0,9 cazuri), însă rata de sifilis congenital a crescut (la 8,7 cazuri) în 2013. Cei mai importanți factori de risc pentru sifilisul congenital sunt lipsa îngrijirii sanitare prenatale și consumul ilicit de droguri materne, în special cocaină. Situațiile clinice care contribuie la apariția sifilisului congenital includ: lipsa îngrijirii prenatale; nici un test serologic pentru sifilis (STS) efectuat în timpul sarcinii; un STS negativ în primul trimestru, fără testul repetat mai târziu în timpul sarcinii; un STS matern negativ în timpul nașterii la o femeie care a fost recent infectată cu sifilis, dar testele serologice încă nu s-au modificat; o eroare de laborator apărută la raportarea rezultatelor STS; întârzierea tratamentului unei femei gravide identificate ca având sifilis; și eșecul tratamentului la o femeie gravidă infectată.

IV. DIAGNOSTICUL SIFILISULUI. Prevenirea eficientă și detectarea congenitală a sifilisului depinde de identificarea sifilisului la femeile gravide și, prin urmare, de screening-ul serologic de rutină al femeilor însărcinate în timpul primei vizite prenatale. CCPBT recomandă testarea suplimentară la 28 de săptămâni de gestație și din nou la naștere pentru femeile care prezintă un risc crescut sau care trăiesc în comunități cu prevalență crescută pentru infecția cu sifilis. Screening-ul de rutină din serul nou-născutului sau sângele din cordonul ombilical nu este recomandat, deoarece nu previne sifilisului congenital simptomatic. Mama și nou-născutul nu ar trebui să fie externați fără ca statusul serologic al mamei să fi fost documentat cel puțin o dată în timpul sarcinii și de preferat la naștere.

A. Teste serologice pentru sifilis

1. Testele nontreponemice includ testul cardului RPR, testul diapozitiv VDRL, reactivul ser neîncălzit (USR) și serul neîncălzit cu roșu de toluidină (TRUST). Aceste teste măsoară anticorpul îndreptat împotriva antigenelor de la *T. pallidum* și/sau interacțiunea acestuia cu țesuturile gazdă. Acești anticorpi oferă rezultate cantitative, permițând stabilirea unei titru de bază, care permite evaluarea infecției recente și a răspunsului la tratament. Titrurile cresc, de obicei, cu fiecare nouă infecție și scad în funcție de eficacitatea tratamentului. O scădere susținută de patru ori a titrului testelor nontreponemice sub tratament demonstrează o terapie adecvată; o creștere similară după tratament sugerează reinfecția.

   Testele nontreponemice vor fi pozitive în aproximativ 80% din cazurile de sifilis primar, aproape 100% din cazurile de sifilis secundar, și 75% din cazurile de sifilis latent și terțiar. În sifilisul secundar, rezultatul testului RPR sau VDRL este de obicei pozitiv la un titru 1:16. În primul atac al sifilisului primar, testul RPR sau VDRL va fi nonreactiv la 1 an după tratament, în timp ce în cel secundar, testul va deveni de obicei nereactiv la aproximativ 2 ani după tratament. În sifilisul latent sau terțiar, testul RPR sau VDRL poate deveni nereactiv la 4 sau 5 ani după tratament sau nu poate deveni niciodată complet nereactiv. O cauză a testelor fals-negative nontreponemice este fenomenul de prozonă, o reacție negativă sau slab pozitivă care apare la concentrații foarte mari de anticorpi. În acest caz, diluția serului va duce la un test pozitiv.

   În 1% din cazuri, un rezultat pozitiv RPR sau VDRL nu este cauzat de sifilis. Aceasta a fost numită reacție biologic-fals pozitivă (BFP) și este probabil legată de deteriorarea țesutului din diferite cauze. Rar, BFP-urile apar doar ca rezultat al sarcinii. Pacienții cu BFP au de obicei titruri reduse (1:8 sau mai puțin) și teste treponemice nereactive. Pacienții cu lupusul eritematos sistemic pot avea un test RPR sau VDRL pozitiv. Titrul este de obicei 1:8 sau mai mic. Rezultatele testului nontreponemic pot fi fals negativ în sifilisul primar timpuriu, sifilisul latent dobândit de lungă durată și sifilisul congenital târziu.

   Un test reactiv nontreponemic pozitiv la pacienții cu simptome clasice indică un diagnostic prezumtiv; totuși, orice test non-treponemic pozitiv trebuie confirmat de unul dintre testele treponemice, încercați să excludeți un rezultat fals pozitiv.

2. **Testele treponemice** includ absorbția de anticorpi fluorescenți testul treponemic (FTA-ABS), testul de aglutinare a particulelor *T. pallidum* (TP-PA) și imunotestele enzimatice (EIA). Deși aceste teste sunt mai specifice ca cele nontreponemice, sunt, de asemenea, mai scumpe și necesită o muncă intensivă, prin urmare nu sunt utilizate pentru screening. Mai degrabă, acestea sunt utilizate pentru a confirma teste pozitive nontreponemice. Testele treponemice se corelează prost cu activitatea bolii și, de obicei, rămân pozitive pentru toată viața, chiar și

după o terapie de succes și, prin urmare, nu ar trebui utilizate pentru evaluarea răspunsul la tratament.

În cazul populațiilor cu prevalență scăzută a bolii, pot fi efectuate teste treponemice ca metodă de screening, folosind un test rapid sau format EIA. Dacă, acestea sunt positive, pacienții ar trebui să fie tratați preventiv, deoarece sunt sero pozitivi și consecințele infecției netratate depășesc cu mult efectul tratamentului sau au un follow-up RPR sau VDRL pentru a determina dacă au activă infecția înainte de tratament. Această metodă de „screening secvențial invers" este asociată cu rate ridicate de rezultate fals pozitive, iar în 2011, CCBT a reafirmat că testele nontreponemice trebuie utilizate pentru a examina sifilisul și cele treponemică să fie utilizată pentru a confirma sifilisul drept cauza de reactivitate nontreponemică. Testele treponemice false pozitive apar uneori, în special în alte boli spirochetale cum ar fi boala Lyme, Jaws, pinta, leptospiroza și febra mușcăturii de șobolan; testele nontreponemale ar trebui să fie negative în aceste situații. De asemenea, în unele cazuri în care anticorpii anti-ADN sunt prezenți, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă și alte boli autoimune, rezultatul testului FTA-ABS poate apărea fals pozitiv

B. Neurosifilisul. Anomaliile LCR la pacienții cu neurosifilis includ creșterea concentrației de proteine, creșterea numărului de celule albe din sânge (WBC) și/sau un test reactiv LCR VDRL. CSD VDRL este extrem de specific, dar este insensibil. Prin urmare, un rezultat pozitiv al testului VDRL este diagnostic de neurosifilis, dar rezultatul testului LCR VDRL negativ nu exclude neurosifilisul. Testul FTA-ABS este recomandat de unii experți pentru LCR deoarece este mai sensibil decât testul VDRL; totuși, contaminarea cu sânge în timpul punctiei lombare poate duce la un rezultat fals pozitiv al testului LCR FTA-ABS. Un rezultat negativ al testului LCR FTA-ABS este o dovadă bună împotriva neurosifilisului. Testul RPR nu trebuie utilizat pentru testarea LCR.

V. EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL NOU-NĂSCUȚILOR CU SIFILIS CONGENITAL.

Niciun nou-născut nu trebuie externat din spital fără ca statusul serologic al mamei să fi fost documentat cel puțin o data în timpul sarcinii și de preferat la naștere. Screeningul serului sau al sângelui nou-născutului în detrimentul sângelui matern nu este recomandat din cauza potențialului rezultat fals negativ.

A. S-a confirmat că orice copil născut dintr-o mamă cu un test reactiv nontreponemic confirmat printr-un test treponemic, trebuie evaluat prin următoarele:

1. Examen fizic complet în căutarea semnelor de sifilis congenital.
2. Testul non-treponemic cantitativ (RPR sau VDRL). Acest test ar trebui să fie efectuat pe serul sugarului. Titrul copilului ar trebui să înceapă să scadă până la 3 luni și să devină non reactiv până la 6 luni dacă anticorpul este pasiv dobândit. Dacă copilul a fost infectat, titrul nu va scădea și poate crește. Testele pot fi negative la naștere dacă infecția a fost dobândită târziu în timpul sarcinii. În acest caz, repetarea testului va confirma ulterior diagnosticul.
3. Evaluarea anatomo-patologică a placentei sau a cordonului ombilical folosind anticorpii specifici antitreponemici fluorescenți, dacă sunt disponibili

4. Examinarea microscopică de la Darkfield sau colorarea anticorpului fluorescent direct a oricăror leziuni suspecte sau fluide ale corpului (ex. secreție nazală)

Diagnosticul și abordarea terapeutică la sugarii evaluați pentru sifilisul congenital depinde de (i) identificarea sifilisului matern, (ii) terapie maternă adecvată, (iii) răspunsul serologic matern la tratament, (iv) compararea titrurilor serologice materne și neonatale și (v) constatările privind examenul fizic al copilului.

B. CCBT recomandă încadrarea sugarilor evaluați pentru sifilisul congenital în unul dintre următoarele patru stadii:

1. Stadiul unu

a. Boala dovedită sau foarte probabilă
- **i.** Examen fizic anormal în concordanță cu sifilisul congenital
- **ii.** Titrul nontreponemic care este de patru ori mai mare decât titrul mamei, adică titrul mamei 1:2 sau 1:4, al nou-născutului 1:8 sau 1:16. (Notă: absența unui titru de patru ori mai mare nu exclude sifilisul congenital.)
- **iii.** Un test pozitiv de culoare închisă sau PCR de leziuni sau fluide ale corpului

b. Evaluare recomandată
- **i. Analiza LCR pentru VDRL, numărul de celule și concentrația proteinelor.** În perioada neonatală, interpretarea valorilor LCR poate fi dificilă. Valorile normale ale proteinelor și WBC sunt mai mari la sugarii prematuri, dar și la nou-născuți în prima lună de viață. Valori de până la 25 WBC/mm^3 și 150 mg proteină/dL pot fi normale.
- **ii.** Sângele întreg (CBC) cu număr diferențial și număr de trombocite
- **iii. Alte teste**, după cum este indicat clinic, incluzând radiografiile oaselor lungi, radiografia toracică, testele funcției hepatice, neuro-imagistice, examinarea oftalmologică și auditivă

c. Regim recomandat
- **i.** Soluție cristalină de penicilină G 100.000 până la 150.000 unități/kg/zi IV, administrată ca 50.000 de unități/kg/doză la fiecare 12 ore în timpul tratamentului primele 7 zile de viață și la fiecare 8 ore după aceea pentru un total de 10 zile
- **ii.** Penicilina G procaină 50.000 unități/kg/doză IM într-o singură doză zilnic timp de 10 zile

2. Stadiul doi

a. Sifilisul congenital probabil. Orice nou-născut care are un examen fizic normal și titrul serologic cantitativ nontreponemic seric egal sau mai mic de patru ori titrul matern și unul dintre următoarele:
- **i.** Tratamentul matern nu este administrat, este necorespunzător sau nu există certitudinea că mama a primit tratament.
- **ii.** Mama a fost tratată cu Eritromicină sau orice altă nonpenicilină G.
- **iii.** Tratamentul matern administrat cu <4 săptămâni înainte de naștere.

b. Evaluare recomandată
- **i.** Analiza LCR pentru VDRL, numărul de celule și proteine
- **ii.** CBC cu număr diferențial și număr de trombocite

iii. Radiografii ale oaselor lungi

c. Regim recomandat

i. Soluție cristalină de penicilină G 100.000 până la 150.000 unități/kg/zi intravenos (IV), administrat ca 50.000 unități/kg/doză la fiecare 12 ore în primele 7 zile de viață și la fiecare 8 ore după aceea, pentru un total de 10 zile

ii. Penicilină G procaină 50.000 unități/kg/doză (IM) în doză unică zilnic timp de 10 zile

iii. Penicilină G benzatină 50.000 unități/kg/doză IM într-o singură doză

Benzatul de penicilină poate fi administrat în cazul evaluării complete dacă examinarea este normală (CBC cu număr diferențial și plachete, analiză LCR cu VDRL, numărul de celule și concentrația proteică, dar și radiografiile oaselor lungi) și evaluarea este certă. Dacă în cazul unui copil această evaluare este anormală sau nu poate fi interpretată (ex. proba LCR contaminată cu sânge), sau dacă evaluarea nu este sigură, atunci trebuie administrat un tratament cu Penicilină G timp de 10 zile.

3. **Stadiul trei**

a. Sifilisul congenital mai puțin probabil. Nou-născuții care au examenul fizic normal și un titru cantitativ nontreponemic asemănător sau mai mic de patru ori titrul matern și două dintre următoarele sunt adevărate:

i. Mama a fost tratată în timpul sarcinii cu un regim de penicilină adecvat pentru stadiul de infecție și cu >4 săptămâni înainte de naștere.

ii. Nu există nicio dovadă de reinfectare maternă sau de recădere.

b. Evaluare recomandată

i. Astfel de sugari nu necesită o evaluare suplimentară.

c. Regim recomandat

i. Penicilină G benzatin 50.000 unități/kg/doză IM într-o singură doză

ii. O altă abordare nu presupune tratarea copilului, ci urmărirea atentă a acestuia la fiecare 2-3 luni, timp de 6 luni, pentru sugarii ale căror titruri nontreponemice materne scad cel puțin de patru ori după terapie adecvată în sifilisul timpuriu sau rămân stabile în sifilisul latent (RPR 1:4).

4. **Stadiul patru**

a. Sifilisul congenital este puțin probabil. Orice nou-născut care are un examen fizic normal și titrul serologic cantitativ nontreponemic seric egal sau mai mic de patru ori titrul matern și două dintre următoarele:

i. Tratament matern corespunzător înainte de sarcină

ii. Titrul nontreponemic matern a rămas scăzut și stabil (serofază) înainte de sarcină, în timpul sarcinii și la naștere (VDRL 1:2 sau RPR 1:4).

b. Evaluare recomandată

i. Nu se recomandă nicio evaluare.

c. Regim recomandat

i. Nu este nevoie de tratament; totuși, unii experți recomandă o singură doză de benzatin penicilină G 50.000 unități/kg IM, în special dacă urmărirea este incertă.

C. Evaluarea și tratamentul sugarilor și copiilor mai mari de 1 lună. Sugarii și copiii identificați ca având STS reactiv trebuie examinați și au fost revizuite

serologia maternă și terapia pentru a determina dacă copilul are sifilis congenital sau dobândit. Orice sugar sau copil expus riscului de sifilis congenital ar trebui să aibă parte de o evaluare completă și de testarea infecției cu HIV.

1. Evaluarea recomandată

a. Analiza LCR pentru VDRL, numărul de celule și concentrația proteinelor

b. CBC cu număr diferențial și număr de trombocite

c. Alte teste, după cum este indicat clinic, incluzând radiografiile oaselor lungi, radiografia toracică, teste ale funcției hepatice, ultrasonografie craniană, examen oftalmologic și răspunsul trunchiului auditiv

2. Tratament recomandat

a. Penicilină G cristalină apoasă 200.000 până la 300.000 unități/kg/zi IV, administrată în câte 50.000 unități/kg la fiecare 4-6 ore timp de 10 zile. Dacă sugarul sau copilul nu are nicio manifestare clinică a sifilisului congenital și (inclusiv examinarea LCR) este normală, tratamentul cu până la 3 doze săptămânale de penicilină G benzatină, 50.000 unități/kg IM poate fi luat în considerare. Unii experți sugerează de asemenea administrarea unei doze unice de penicilină G benzatină 50.000 unități/kg IM după 10 zile de tratament IV.

VI. SCREENINGUL ȘI TRATAMENTUL FEMEILOR PREDISPUSE LA SIFILIS

A. Toate femeile gravide trebuie să fie examinate la începutul sarcinii pentru sifilis cu un STS nontreponemal. Testarea trebuie efectuată la prima vizită prenatală și, în cazul populațiilor cu risc sporit, ar trebui repetată și la începutul trimestrului trei (28-32 săptămâni) de gestație, dar și la naștere. O femeie fără istoric de îngrijire prenatală sau cu rezultatele testelor anterioare necunoscute, va efectua un STS la naștere și copilul nu trebuie evacuat în cursul spitalizării până când rezultatul testului matern nu este cunoscut. La femeile cu risc foarte mare trebuie avută în vedere o repetare a testului STS la o 1 lună postpartum pentru a identifica dacă pacientul a fost infectat chiar înainte de naștere, dar nu a fost încă seroconvertit. Toate non-treponemicele pozitive STS la femeile gravide trebuie să fie confirmate cu un test treponemic.

B. Femeile gravide cu STS nontreponemic reactiv confirmat de un agent reactiv STS treponemic trebuie tratate indiferent de stadiul de sarcină cu excepția cazului în care tratamentul administrat anterior este clar documentat și urmărit iar titrurile nontreponemice au scăzut de cel puțin patru ori. Tratamentul depinde de stadiul infecției:

1. **Sifilis primar și secundar.** Penicilină G benzatină 2,4 milioane unități IM într-o singură doză. Unii experți recomandă a doua doză de 2,4 milioane de unități IM la 1 săptămână după prima.

2. **Sifilis latent timpuriu (fără neurosifilis).** Tratamentul este același ca în sifilisul primar și secundar.

3. **Sifilis latent târziu (fără neurosifilis).** Penicilină G benzatină 2,4 milioane de unități administrate în trei doze unice la intervale de o săptămână.

4. **Sifilis terțiar (fără neurosifils).** Penicilină G benzatină 7,2 milioane de unități administrate în trei doze de 2,4 milioane de unități IM la interval de 1 săptămână.

5. **Neurosifilis.** Penicilină G cristalină apoasă 18-24 milioane de unități administrate zilnic ca 3-4 milioane de unități IV la fiecare 4 ore timp de 10-14 zile. Dacă se poate asigura respectarea, se recomandă un regim alternativ de penicilină G procaină 2,4 milioane de unități IM zilnic plus probenecid 500 mg oral, de patru ori pe zi timp de 10-14 zile. La sfârșitul acestei terapii, unii experți recomandă penicilina G benzatină 2,4 milioane de unități IM pe săptămână timp de până la 3 săptămâni.
6. **Pacienții cu alergie la penicilină.** Nu există alternative la penicilină pentru prevenirea sifilisului congenital. Dacă o gravidă infectată are o istorie de alergie la penicilină, ea poate fi testată la nivelul pielii împotriva alergenilor majori și minori ai penicilinei. Dacă aceste rezultate ale testelor sunt negative, penicilina poate fi administrată sub supraveghere medicală. În cazul în care rezultatele testelor sunt pozitive sau indisponibile, pacienta trebuie desensibilizată și apoi se administrează penicilină. Desensibilizarea trebuie făcută în colaborare cu un expert și într-o unitate în care este disponibil un tratament de urgență.
7. **Femeile gravide infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV)** ar trebui să primească același tratament ca și femeile gravide HIV-negative, cu excepția tratamentului pentru sifilis primar și secundar și sifilisul latent timpuriu care poate fi extins la 3 doze săptămânale de benzatină penicilină G 2,4 milioane de unități IM pe săptămână.
8. Tratamentul adecvat pentru femeile gravide este definit ca și „completare a unui regim pe bază de penicilină", în conformitate cu tratamentul CCBT liniile directoare adecvate etapei de infectare, inițiate cu 30 sau mai multe zile înainte de naștere.
9. **Reacția Jarisch-Herxheimer** – apariția febrei, frisoanelor, durerii de cap, mialgiilor și exacerbarea leziunilor cutanate – poate însoți tratamentul pentru sifilis la femeile gravide. Suferința fetală, travaliul prematur și nașterea unui făt mort sunt rare, dar posibile. Pacientele trebuie să conștientizeze posibilitatea apariției unor astfel de reacții, dar îngrijorarea lor vizavi de aceste complicații nu trebuie să întârzie tratamentul.
10. Dacă o mamă este tratată pentru sifilis în timpul sarcinii, ar trebui să fie urmărită lunar. O scădere susținută de patru ori a titrului nontreponemic trebuie să fie asociată cu un tratament de succes.

    Toți pacienții cu sifilis trebuie evaluați pentru alte boli cu transmitere sexuală, cum ar fi chlamydia, gonoreea, hepatita B și HIV.

VII. URMĂRIREA COPIILOR TRATAȚI PENTRU SIFILISUL CONGENITAL.

Toți nou-născuții cu teste nontreponemice reactive trebuie să primească o monitorizare atentă, iar examinările și titrul nontreponemic trebuie urmărite la fiecare 2-3 luni până când testul nontreponemic începe sa fie non-reactiv. La nou-născutul care nu a fost tratat deoarece este puțin probabil să fie infectat sau este infectat, dar a fost tratat corespunzător și titrurile de anticorpi nontreponemici ar trebui să scadă până la vârsta de 3 luni și să nu reacționeze după vârsta de 6 luni. La 6 luni, în cazul în care testul nontreponemic este nereactiv, nu este necesară nicio evaluare sau tratament suplimentar. Nou-născuții care prezintă

titruri de teste nontreponemice persistente la 6-12 luni ar trebui reevaluați prin examinarea LCR și tratați în colaborare cu un expert. Reintroducerea unui regim cu penicilină G pe o perioadă de 10 zile poate să fie indicată. Nou-născuții ale căror evaluări inițiale ale LCR sunt anormale ar trebui supuși unor puncții lombare repetate la aproximativ 6 luni până la normalizarea rezultatelor. Un test reactiv LCR VDRL sau indicii ale unor anomalii LCR care persistă și nu pot fi atribuit altor boli în curs de desfășurare necesită repetarea testului pentru neurosifilis și trebuie gestionat în colaborare cu un expert.

VIII. CONTROLUL INFECȚIEI

A. **Izolarea pacientului spitalizat.** *Red Book 2015* recomandă precauții standard pentru toți pacienții, inclusiv sugarii suspectați sau cu sifilis congenital dovedit. Mănușile trebuie purtate atunci când se acordă îngrijire pacienților cu sifilis congenitale, primar și secundar, cu leziuni ale pielii și membranelor mucoase până la terminarea tratamentului de 24 de ore, deoarece leziunile umede deschise, secrețiile și eventualul sânge sunt contagioase la toți pacienții cu sifilis.

B. **Măsuri de control.** Toate persoanele care au avut contact intim neprotejat cu un pacient cu sifilis congenital precoce înainte de identificarea bolii sau în primele 24 de ore de tratament trebuie examinate clinic pentru identificarea prezenței leziunilor la 2-3 săptămâni după contact. Testarea serologică ar trebui să fie efectuată și repetată la 3 luni după contact sau mai devreme dacă simptomele apar. Sugarii și mamele lor sunt expuși riscului de infecție cu sifilis sau sunt infectați. Ele trebuie evaluate pentru alte boli cu transmitere sexuală, cum ar fi hepatita B, gonoree, chlamydia și HIV.

C. Asistența și îndrumarea în ceea ce privește testarea și tratamentul sifilisului sunt disponibile la CCBT, Atlanta, Georgia și departamentele de sănătate de stat.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 755–768.

Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance system (NNDSS). Congenital syphilis (*Treponema pallidum*) 2015 case definition. **http://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/congenital-syphilis/case-definition/2015/**. Accessed October 15, 2015.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(RR-03):1–137.

Wolff T, Shelton E, Sessions C, et al. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:710–716.

52 Tuberculoza

Heather Y. Highsmith și Jeffrey Starke

PUNCTE CHEIE

- Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că 600.000 de copiii dezvoltă anual tuberculoză (TBC), cauzând 74.000 de decese la copiii neinfectați cu HIV.
- Infecția cu TB se determină prin utilizarea fie a tuberculinei Mantoux testul cutanat (TST) fie prin testul de eliberare a interferon gamma (IGRA).
- TBC congenitală adevărată, cu transmitere de la mamă la făt *in utero* este destul de rară dar poate să apară în mai multe moduri: hematogen cu răspândire prin vena ombilicală, prin aspirarea lichidului amniotic infectat sau prin ingerarea altor materiale infectate.
- Semnele și simptomele clinice ale TBC congenitale variază în funcție de intensitatea transmiterii, precum și de localizarea bolii.

I. EPIDEMIOLOGIE ȘI INCIDENȚĂ. *Mycobacterium tuberculosis* este agentul etiologic al tuberculozei (TBC). Organismul produce un spectru de entități clinice care au abordări de diagnostic și de management diferite (Tabelul 52.1). Înainte de orice discuție despre TB, este util să definiți aceste entități ale TB (Tabelul 52.1).

Peste o treime din populația lumii este infectată cu *M. tuberculosis*. În fiecare an, cel puțin 9 milioane de persoane dezvoltă TBC și ca rezultat aproape 2 milioane de oameni mor. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că 600.000 de copii dezvoltă anual TBC, provocând 74.000 de decese la copiii neinfectați cu HIV (nu există estimări pentru copiii infectați cu HIV, care probabil că dețin majoritatea deceselor).

La începutul secolului al XX-lea, TB a fost o entitate comună în Statele Unite. Apariția unor medicamente eficiente anti-TB în anii 1950 a dus la o scădere a prevalenței TB până la mijlocul anilor 1980. În acel moment, o scădere a serviciilor de sănătate publică, epidemia HIV, creșterea imigrației din țări cu prevalență ridicată și creșterea transmisiei în setările congregației a provocat brusc o creștere a incidenței (20% creștere globală și 40% creștere în rândul copiilor).

Acesta a crescut în 1992 la 26.673 de cazuri anuale raportate. Odată ce a fost adoptată o nouă strategie de sănătate publică la începutul anilor 1990, incidența a scăzut ulterior la numai 9.582 de cazuri în 2013.

În Statele Unite, majoritatea pacienților infectați cu tuberculoză se găsesc în anumite grupuri cu nivel ridicat de risc, așa cum sunt enumerate în Tabelul 52.2. Peste 60% din cazurile de tuberculoză din Statele Unite se întâlnesc în rândul persoanelor străine. Persoanele străine în vârstă sunt examinate și tra-

Tabelul 52.1. Definiții

Expunerea la tuberculoză	Apare atunci când o persoană a intrat în contact cu o persoană caz de boli contagioase de tuberculoză în trecut 3 luni. Un individ expus poate sau nu poate să infecție sau boală.
Infecția cu M. tuberculosis	Apare atunci când un individ are o tuberculină pozitivă rezultatul testului cutanat (definit în Tabelul 52.2) sau pozitiv rezultatele testului de eliberare a interferon gamma (definite în text), un examen fizic normal și un piept radiografia care este fie normală, fie prezintă dovezi de calcificări vindecate. Un infectat netratat individ poate dezvolta boala de tuberculoză în viitor apropiat sau îndepărtat.
Boala tuberculoasă	Apare atunci când o boală evidentă (semne, simptome, și/sau modificări radiologice) este cauzată de *Mycobacterium tuberculosis.*
Tuberculoza congenitală	Apare atunci când un nou-născut este infectat cu *M. tuberculosis in utero* sau în timpul administrării și dezvoltă boala ulterior. Acest lucru este determinat de un rezultat pozitiv accelerat pe bază de bacili sau cultură de la nou-născut, cu excluderea posibilei transmiteri postnatale; și fie leziuni în prima săptămână de viață, hepatică primară granuloame hepatice complexe sau de cazaj sau tuberculoză infecție a placentei sau a tractului genital matern.
Tuberculoza dobândită personal	Apare atunci când un copil este infectat după naștere, fie prin inhalarea *M. tuberculosis* din un îngrijitor contagios sau ingestia de *M. tuberculosis* prin intermediul laptelui de sân sau lapte de vacă infectat și se dezvoltă semne, simptome și/sau dovezi radiografice ale tuberculozei.

Tabelul 52.2. Grupurile cu risc crescut de infecție TBC

Persoana născută în țară străină cu prevalență ridicată
Persoanele care călătoresc în țările cu prevalență ridicată
Persoanele private de libertate (deținuți)
Utilizatorii iliciți de droguri
Familiile migratorii
Persoane fără adăpost

tate pentru boala TB înainte de a emigra; tratamentul infecției cu tuberculoză presupune inițierea acestuia după sosirea în Statele Unite dar această strategie poate fi dificilă din cauza lipsei de asigurare medicală și a unei case. Persoanele care călătoresc în Statele Unite având vize de vizitatori nu primesc niciun screening TB. Astfel, multe femei născute în străinatate sunt expuse riscului de aparitie a TBC după sosirea în Statele Unite. Pentru multe femei tinere, prima lor vizită de sănătate după sosirea în Statele Unite este în timpul sarcinii, nașterii sau pentru muncă, iar aceasta poate fi cea mai bună ocazie pentru a diagnostica și a gestiona infecția sau boala TB.

II. TRANSMISIE ȘI PATOGENEZĂ. Transmiterea *M. tuberculosis* apare cel mai frecvent când o persoană expectorează nucleul picăturilor infecțioase care pot rămâne în aer timp de ore. O persoană al cărui frotiu din spută se colorează rapid (AFB, Acid-fast bacillus) este cel mai probabil să fie contagioasă. Persoane care au frotiu AFB negativ, dar au cultură pozitivă sunt mai puțin contagioase decât cele care au frotiu AFB pozitiv, dar multe pot transmite încă microbul. Fomitele și alte secreții rareori provoacă transmiterea.

Copiii cu tuberculoză pulmonară nu produc, de obicei, o tuse suficient de eficientă pentru a expectora nucleul picăturilor necesar pentru a răspândi boala și de obicei au o încărcătură microbiană redusă; prin urmare, TB din copilărie este deseori numită „boală pauci-bacilară". În consecință, copiii îmbolnăvesc rareori alte persoane. Cu toate acestea, adolescenții cu reactivare a bolii pulmonare sau copiii care au semne distinctive de boală de tip adult (leziuni pulmonare cavitare cu o tuse eficientă) pot fi contagioși. În plus, copiii cu tuberculoză congenitală au adesea o încărcatură microbiană pulmonară mare și pot transmite infecția către lucrătorii din domeniul sanitar, în special dacă acești pacienți sunt intubați.

În 2 săptămâni de la inițierea tratamentului eficient cu un medicament sensibil TB, un pacient de orice vârstă devine de obicei necontagioas, dar un pacient cu tuberculoză multidrog rezistentă (MDR-TB) poate rămâne contagios timp de săptămâni sau luni după inițierea tratamentului.

Odată ce nucleul picăturii este inhalat, bacilii de *M. tuberculosis* aterizează în alveole unde se înmulțesc în mod liber sau sunt consumați de macrofagele alveolare. La unii indivizi, sistemul imunitar este capabil să vindece infecția fără tratament. La alții, *M. tuberculosis* subminează încercările de degradare la nivelul macrofagelor și, în schimb, se replică în interiorul macrofagelor timp de câteva săptămâni. După cum se înmulțesc, bacilii ajung adesea în ganglionii limfatici regionali prin macrofagele alveolare și se pot răspândi hematogen fără limită la alte site-uri, inclusiv la vertebre, peritoneu, meninge, ficat, splină, ganglioni limfatici și tractul genitourinar. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici în acest timp și, de obicei, nu au nicio dovadă radiologică a bolii. Excepția de la acest lucru apare la sugari, care prezintă un risc mult mai mare pentru progresul rapid până la boala simptomatică datorită sistemului imatur. Deși adulții sănătoși infectați cu *M. tuberculosis* au șanse de 5-10% să dezvolte boala în timpul vieții, majoritatea care o face – inclusiv femeile însărcinate – dezvoltă boala în primii 1-2 ani de la infecție. Sugarii și copii mici care sunt infectați dar netratați au o șansă de 40% de a dezvolta boala în decurs de 6-9 luni. Riscul cel mai mare atât al mamei cât și al copilului este atunci când mama a fost infectată recent. Orice condiție care scade imunitatea mediată de celule (infecția HIV, diabetul zaharat, starea nutrițională precară sau corticosteroizi în doze mari) crește riscul de progresie de la infecție la boală atât la adulți cât și la copii.

La copiii mici, microbii tind să se răspândească în regiunea hilară și în ganglionii limfatici mediastinali, care apoi se măresc dacă inflamația este intensă. Ganglionii limfatici pot comprima sau eroda în bronhii, rezultând frecvent o atelectazie distală sau infecție parenchimatoasă, provocând așa-numita leziune „collapseconsolidation". Cu toate acestea, semnul distinctiv al TB din copilarie este limfadenopatia intratoracică cu sau fără boală parenchimatoasă ulterioară.

A. Infecția cu tuberculoză. Infecția cu TB este definită ca fiind o dovadă a unei infecții prin răspunsul imun la antigenele legate de *M. tuberculosis.* Infecția cu **TB este determinată prin utilizarea fie a testului cutanat al tuberculinei Mantoux (TST) fie printr-un test de eliberare a interferon gamma (IGRA).**

1. **TST** este un test de hipersensibilitate de tip întârziat care determină dacă pacientul reacționează la un derivat de proteină purificat (PPD) a *M. tuberculosis.* Hipersensibilitatea de tip întârziat se dezvoltă de obicei în 3-9 săptămâni după ce se produce infecția cu TBC; TST efectuat mai devreme de această perioadă va fi negativ. PPD este plasat subcutanat, în mod obișnuit pe antebrațul stâng. După 48-72 de ore, zona este examinată și orice indurare sau cantitate de indurație este măsurată și înregistrată. Un TST este interpretat ca pozitiv în funcție de măsurarea indurării și de factorii de risc pe care pacientul îi poate avea (vezi Tabelul 52.3).
2. **IGRA** sunt teste de sânge care detectează producția de interferon-gamma, o substanță chimică eliberată în mod obișnuit de către celulele imune, pe măsură ce acestea combat micobacteriile. IGRA includ rezultate pozitive și negative deoarece nu există un „standard de aur" pentru infecția cu tuberculoză, pragurile acestora pentru pozitivitate au fost determinate din studiile pe adulții care au boala TB cu culturi pozitive. Aceste teste ajută la determinarea infecției unui paciet cu *M. tuberculosis*, dar nu pot face diferența între infecție și boală. Există două IGRA aprobate pentru utilizarea clinică în Statele Unite: testul QuantiFERON Gold-TB (QIAGEN, Germantown, Maryland) și testul T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Regatul Unit). Deși PPD conține sute de antigene micobacteriene, testele IGRA utilizează numai două sau trei dintre acestea care sunt specifice pentru *M. tuberculosis.* IGRA-urile nu reacționează încrucișat cu *Mycobacterium* bovis-BCG (organismul utilizat în vaccinurile pentru TBC) sau *Mycobacterium avium* complex, cel mai comun mediu cu micobacterii netuberculoase. Deoarece aceste două organisme sunt responsabile pentru cele mai multe rezultate fals pozitive TST, IGRA au o specificitate mai mare decât TST. Un avantaj suplimentar al IGRA-urilor este acela că necesită doar o vizită a pacientului pentru recoltare de sânge. Cu toate acestea, este nevoie de echipamente specifice de laborator care sunt mai scumpe decât TST. Cu toate că IGRA-urile sunt mai specifice pentru infecția cu *M. tuberculosis* decât cele pentru TST, ele par să nu ofere sensibilitate crescută. IGRA-urile pot să fie folosite pentru a diagnostica infecția cu TBC atât la adulți, cât și la copii, cu excepția

Tabelul 52.3. Definițiile testului cutanat pozitiv pentru tuberculină

Indurare ≥5 mm	Indurare 10 mm-14 mm	≥15 mm inducție
Persoanele HIV-pozitive	Persoane care au emigrat dintr-o țară cu prevalență mare în ultimii 5 ani	Persoanele cu un nr mare de factori de risc pentru tuberculoză
Contacte recente cu cazuri de tuberculoză contagioasă	Utilizatorii de droguri injectabile	
Persoanele care prezinta pe radiografia toracică modificari sugestive unei tuberculoze anterioare	Rezidenți și angajați care vin într-o adunare cu risc ridicat ■ Penitenciare/închisori ■ Casele de îngrijire medicală/ pe termen lung facilități de îngrijire pentru persoanele în vârstă ■ Spitale și alte tipuri de facilități de îngrijire sanitară ■ Servicii sanitare pentru HIV/ pacienții cu SIDA ■ Persoane fără adăpost	
Transplant de organe sau pacienții imunodeprimați (care primesc echivalentul a 15 mg/zi de prednison sau mai mult)	Laboratorul personal de micobacterii	
	Persoanele care au oricare dintre următoarele caracteristici condiții clinice cu risc înalt: ■ Silicoza ■ Diabet zaharat ■ Insuficiență renală cronică ■ Tulburări hematologice (ex. leucemie și limfom) ■ Carcinomul capului, gâtului, sau pulmonar ■ Pierdere în greutate (>10% din greutatea corporală ideală ■ Gastrectomie/by-pass jejuno-ileal ■ Copii <4 ani ■ Orice copil sau adolescent care vine în contact cu un adult cu risc ridicat	

cazurilor de copiii cu vârsta <2 ani. Academia Americană de Pediatrie nu recomandă, în prezent, testarea IGRA la copii cu vârsta <2 ani, deoarece există date limitate privind fiabilitatea unor rezultate negative sau fals-negative, cu implicații importante datorită faptului că acești copii sunt mai predispuși la agravarea rapidă a bolii.

III. TUBERCULOZA MATERNĂ. În epoca modernă există puține studii, majoritatea în literatura anilor '60 care evidențiază impactul sarcinii asupra tuberculozei și consecințele tuberculozei asupra sarcinii. Înainte de disponibilitatea medicamentelor anti-TB, boala TB a avut un prognostic slab atât pentru făt cât și pentru mamă. Acum, cu o terapie eficientă, mama cu TB poate fi vindecată și fătul sau copilul scutit de boală. Cei care oferă screening-uri ar trebui să monitorizeze toate femeile gravide pentru factorii de risc ai infecției TB sau ai bolii la o vizită prenatală timpurie și din acest motiv au fost elaborate chestionare pentru a ajuta la acest screening. Femeile care aparțin grupurilor cu grad ridicat de risc, cum ar fi cele enumerate în Tabelul 52.2, sau la contactele cu un curent sau în cazul TB anterior, ar trebui să fie testate cu TST sau IGRA. Este dovedit că sarcina nu modifică răspunsul la TST și că TST nu afectează negativ femeia sau fătul. În mod similar, rezultatele IGRA nu par să fie afectate de sarcină.

A. Managementul infecției materne tuberculoase. Dacă o femeie însărcinată are un test pozitiv TST așa cum este definit în Tabelul 52.2 sau un IGRA pozitiv, ar trebui să treacă printr-o evaluare pentru boala TB, care include un istoric medical complet examen fizic și radiografie toracică cu ecranare abdominală. Radiografia toracică nu trebuie amânată după naștere deoarece fătul poate fi protejat și rezultatul pentru mamă și copil este mai nociv de obicei dacă boala TB nu este detectată în timpul sarcinii. Odată ce boala TB este exclusă, se ia în considerare momentul oportun pentru tratament. Dacă mama a fost probabil infectată recent sau este imunocompromisă în orice mod, tratamentul infecției TB ar trebui să fie instituit în timpul sarcinii. Dacă femeia nu aparține celor mai înalte grupuri de risc, unii experți recomandă ca tratamentul ei să aștepte până după ce copilul este născut. Cel mai frecvent tratamentul infecției cu tuberculoză la gravidă se face cu 300 mg de izoniazid (INH) administrată zilnic. Deoarece INH este cunoscută că provoacă o neuropatie periferică datorată epuizării vitaminei B_6 (piridoxina) este necesară o creștere a nivelului de vitamină B_6 (piridoxină).

1. **Când femeia gravidă are infecție cu TBC**, se recomandă ca restul familiei să fie cercetată pentru infecția cu TB. Scopul este de a găsi, de a diagnostica și de a trata o persoană potențial infectată pe care copilul ar putea-o întâlnii reducând astfel riscul transmiterii microbului de la copil și la alte persoane. Cu toate acestea, dacă acest lucru nu a avut loc până la momentul nașterii, copilul nu ar trebui trimis la domiciliu dacă nu este identificat un membru simptomatic al familiei. Deși departamentele teritoriale de sănătate sunt de obicei responsabile pentru urmărirea contactelor atunci când se constată boala TB, din cauza resurselor insuficiente, cele mai multe dintre ele nu furnizează acest serviciu atunci când femeia gravidă are numai infecție cu TB, iar această anchetă este pasată altor furnizori de asistență medicală. Când mama este supusă unui

† Deși nu există efecte teratogene cunoscute ale isoniazidei unii experți recomandă să așteptați până în al doilea trimestru înainte de inițierea tratamentului pentru infecția cu tuberculoză.

Figura 52.1. Diagnosticul și tratamentul tuberculozei la femeia gravidă. PPD, derivat de proteină purificată; TBC, tuberculoză; INH, izoniazid; RIF, rifampin; EMB, etambutol.

tratament pentru infecția cu tuberculoză și nu se gaseste niciun caz curent de boală, sugarul ei nu trebuie să fie tratat pentru infecție sau boală TB.

B. Managementul bolii tubesculoase materne (Figura 52.1)

1. **Simptomele.** Dacă se constată că o femeie însărcinată are TST pozitiv sau nu, pe lângă IGRA evaluarea clinică pentru boala TB ar trebui să includă o istorie și examinare clinică aprofundată. Pacienții cu TB pulmonar de obicei se plâng de o combinație de febră, tuse, scădere în greutate, oboseală, sau, mai puțin frecvent, hemoptizie. Cu toate acestea, femeile gravide pot avea relativ mai puține simptome decât ar putea fi sugerate de gradul de boală pe radiografia toracică. TB extrapulmonar poate apărea aproape oriunde în organism, dar cele mai frecvente zone sunt ganglionii limfatici cervicali și supraclaviculari, oase și articulații, peritoneu, meninge sau sistemul genitourinar. Cel mai frecvent „simptom" al TBC-ului genitourinar este infertilitatea, dar apar de asemenea frecvent și modificări ale menstruației. TBC-ul extrapulmonar are o rată crescută la pacienții infectați.

   Boala TB maternă prezintă efecte negative asupra fătului. Mamele cu boală TB netratată sunt mai susceptibile de a avea copii prematuri sau mici pentru vârsta gestațională. Ei sunt, de asemenea, mult mai predispuși să fie născuți morți.

2. **Constatări radiografice.** Radiografie toracică, efectuată cu ecranare abdominală de protecție pentru a proteja fătul, ar trebui să fie obținută pentru fiecare femeie gravidă cu infecție TB netratată pentru a exclude boala TB pulmonară chiar dacă ea este asimptomatică. Rezultatele radiografice compatibile cu boala TBC includ infiltrate focale sau multinodulare, cavități, scăderea expansiunii lobilor superiori ai plămânului și adenopatie hilară sau mediastinală. Deși majoritatea adulților cu TB pulmonar au leziuni în vârfurile lobilor superiori, femeile însărcinate au o tendință crescută de a dezvolta leziuni în alte zone pulmonare, prezentând într-o oarecare măsură o imagine radiografică „atipică".

3. **Cultură.** Orice femeie gravidă suspectată de boală pulmonară cu tuberculoză va avea nevoie de o evaluare microbiologică, care este constituită, de obicei, din trei probe din sputa de dimineață care sunt colorate pentru bacteriile acide și rapid cultivate pentru micobacterii. Datorită creșterii lente a *M. tuberculosis* pot fi necesare până la 6 săptămâni pentru a detecta microbul pe medii solide, și testarea sensibilității la medicamente durează mai multe săptămâni. Dacă se utilizează medii lichide așa cum se obisnuiește în laboratoarele moderne, organismul este detectat în 2-3 săptămâni. Dacă există suspiciune de boală extrapulmonară, probele necesare includ și biopsia țesuturilor afectate, dacă nu este disponibilă nicio secreție sau excreție, aceasta trebuie obținută și trimisă pentru colorare AFB și cultura micobacteriană. În unele centre, o metodă tehnică de diagnosticare este disponibilă. GenaX-pert MTB/RIF (Cepheid, Sunnydale, California) este PCR imbricată în timp real și testează ADN-ul *M. tuberculosis*, precum și materialul genetic care conferă rezistență la Rifampină de primă linie (RIF). GenaX-pert este mai puțin sensibilă decât cultura, dar dă rezultate în decurs de 2-3 ore.

În cazurile de boală pozitivă această metodă îmbunătățește sensibilitatea frotiului AFB.

4. **Tratamentul**

a. Femeile fără sarcină. Atunci când boala TB este suspectată la femeile neînsărcinate, terapia inițială este formată din patru medicamente: INH, RIF, pirazinamidă (PZA) și etambutol (EMB). Dacă se constată că pacienta are o formă de boală sensibilă la aceste medicamente, EMB poate fi scos din regim la momentul respectiv. Celelalte medicamente sunt continuate timp de 2 luni ca perioadă de inducție. După 2 luni, PZA este scoasă din regim, dar INH și RIF sunt continuate pentru încă 4 luni. Acestea oferă o durată totală de terapie de 6 luni. Dacă se constată rezistența la medicamente, se recomandă consultarea unui expert în tratamentul tuberculozei. În cazul în care există manifestări extrapulmonare sau pacientul nu răspunde rapid la tratamentul standard, acesta poate fi prelungit. Toate schemele de tratament ale bolii TBC trebuie administrate prin observarea directă a terapiei (DOT), o intervenție în administrarea medicamentelor poate fi făcută de un medic specialist sau de o terță parte instruită, de multe ori această persoană este un angajat al departamentului de sănătate publică care observă și prescripția comform căreia pacientul își administrează fiecare doză de medicament.

b. Femeile însărcinate. Tratamentul la femeile gravide diferă prin faptul că regimul inițial include numai INH, RIF și EMB. PZA este adesea exclusă deoarece siguranța ei în timpul sarcinii este mai puțin cercetată. Unii experți nu recomandă folosirea de rutină a terapiei la femeile gravide, deși OMS recomandă utilizarea acesteia în timpul sarcinii. Piridoxina se folosește pentru a preveni neuropatia periferică asociată utilizării INH în timpul sarcinii, așa cum am menționat mai devreme. Cele trei medicamente de primă linie sunt luate în considerare ca fiind relativ sigure pentru făt având în vedere că riscurile bolii tratate prost depășesc cu mult riscurile tratamentului. Alte medicamente anti-TB care sunt contraindicate pentru femeile gravide includ kanamicină, amikacină, capreomicină (pierderea auzului) și fluorochinolonele (date de siguranță incerte). Dacă se constată rezistența la medicamente și boala necesită utilizarea de medicamente cu efecte adverse necunoscute asupra fătului, se recomandă consultarea unui expert în TBC.

c. Alte considerente. Medicamentele anti-TB sunt prezente în cantități mici în laptele matern, în medie aproximativ 5-10% din concentrațiile serice. Tratamentul infecției sau bolii tuberculoase materne nu este o contraindicație de alăptare. Deoarece laptele matern are, de asemenea, concentrații foarte scazute de piridoxină, se recomandă administrare de piridoxină oricărui copil care este alăptat și care primeste el sau mama tratament cu INH.

Femeile gravide cu boală tuberculoasă pulmonară pot fi contagioase prin intermediul aerului. În timpul spitalizării, toți pacienții suspectați de boli respiratorii ar trebui inițial izolați în camere cu presiune negativă a aerului. Toți angajații trebuie să poarte măști de protecție respiratorie. Majoritatea spitalelor vor cere ca un pacient să rămână în izolare până când au consecutiv trei rezultate negative ale frotiurilor de sputa AFB recoltate dimineata devreme. Dacă se constată că un pacient are MDR-TB, acesta trebuie să fie izolat pe parcursul întregii șederi în spital.

În toate cazurile ***suspectate*** de tuberculoză, departamentul local de sănătate ar trebui să fie informat prompt pentru a începe o anchetă de contact care să vizeze găsirea persoanelor nou infectate, precum și a altor persoane care pot avea TB astfel încât acestea să poată fi tratate, iar boala să nu mai fie transmisă și altor persone.

IV. TUBERCULOZA FĂTULUI SAU NOU-NĂSCUTULUI

A. Tuberculoza congenitală

1. **Patogeneza.** Adevăratul TBC congenital cu transmitere de la mamă la făt *in utero* este destul de rar dar poate să apară în mai multe moduri: hematogen, cu răspândire prin vena ombilicală, prin aspirația lichidului amniotic infectat sau prin ingerare a altor materiale infectate. Dacă mama are boală TB sau este infectată în timpul sarcinii, microbii pot să disemineze hematogen în placentă și, de acolo, se pot răspândi la făt prin vena ombilicală. Cu toate acestea, infecția placentară nu garantează transmiterea la făt; de asemenea, absența micobacteriilor în placentă nu ne asigură că copilul rămâne neinfectat. În mod obișnuit, diseminarea hematogenă a infecției urmează calea venei ombilicale. Ficatul este frecvent infectat, aici apare leziunea primară care poate cuprinde și ganglioni limfatici periportali. Organismele se pot răspândi dincolo de ficat și în circulația sistemică prin foramen ovale sau în circulația pulmonară prin ventriculul drept. Pot fi mai multe site-uri însămânțate inițial sau secundar, dar focarul inițial este la nivel hepatic sau pulmonar. Leziunea primară definitorie a tuberculozei congenitale este definită prin complexe cu granuloame hepatice cazante. TB congenital poate difuza și cupinde infiltrarea măduvei osoase; osteomielită; linfadenita mezenterică; tuberculi și granuloame ale glandelor suprarenale, infecția tractului GI, a splinei, rinichilor, meningelor și a pielii.

   Dacă placenta dezvoltă o leziune care se rupe în lichidul amniotic, fătul poate inhala sau ingera microbii care se pot răspândi la urechea medie provocând boala prin lichidul ajuns în trompa lui Eustachio pe care fătul îl înghite. Focarele primare pot fi găsite în plămâni sau în tractul gastrointestinal. Boala poate apoi să disemineze în al doilea rând la alte organe sau sisteme. Rar, diseminarea poate fi rapidă și masivă, iar copilul va prezenta un sindrom asemănător cu sepsisul.

2. **Simptome.** Semnele și simptomele clinice ale TBC congenitale variază raportat la intensitatea transmiterii, precum și la locul infecției. Ocazional, simptomele sunt observate la naștere, dar mai des apar începând cu 1-3 săptămâni de viață deoarece aceste organisme sunt aerobe și se dezvoltă cel mai bine în mediul postnatal bogat în oxigen. Prima manifestare este foarte asemănătoare cu sepsisul sau cu o infecție congenitală, iar TBC-ul ar trebui să fie suspectat dacă nou-născutul nu răspunde la antimicrobienele empirice și are o evoluție nefavorabilă. Hepatosplenomegalia și insuficiența respiratorie sunt cele două semne care apar cel mai frecvent fiind urmate de febră.

3. **Constatări radiografice.** Radiografia toracică este de obicei anormală, jumătate dintre nou-născuți au un aspect radiografic de plămâni pătați

(modelul militar de boală, dar această imagine poate să se dezvolte mai târziu în timp de câteva zile până la săptămâni). Alți nou-născuți au adenopatie și infiltrate parenchimatoase.

4. **Considerații suplimentare.** Toți nou-născuții suspectați de TB congenital ar trebui să fie izolați pe parcursul evaluării deoarece cazurile confirmate au adesea o implicare pulmonară extensivă; au existat cazuri de transmitere a *M. tuberculosis* de la un pacient infectat congenital la un lucrător din domeniul sanitar, dar nu direct la alt nou-născut, cu excepția transmiterii datorate echipamentelor respiratorii contaminate. Membrii familiei nou-născutului infectat congenital ar trebui, de asemenea, să fie examinați radiologic deoarece aceștia pot prezenta semen subclinice, dar pot avea semne imagistice pozitive, ale bolii TB încă nediagnosticate.

   Investigarea TB congenitală ar trebui să includă evaluarea factorilor de risc ai mamei pentru TBC, iar suspiciunea ar trebui să fie ridicată dacă mama a avut o pneumonie inexplicabilă, bronșită, meningită, tip neobișnuit de sângerare uterină sau endometrită înainte, în timpul, sau după sarcină. Placenta ar trebui să fie examinată de un anatomopatolog și ar trebui recoltate culturi pentru *M. tuberculosis*. Dacă placenta nu este disponibilă, mama ar trebui să fie examinată și luată în considerare efectuarea unei dilatații uterine și a chiuretajului diagnostic deoarece eșantioanele endometriale produc adesea culturi pozitive. Copilul trebuie evaluat pentru confirmarea microbiologică a bolii prin frotiu AFB și culturi de fluide sau țesuturi ale acestuia, inclusiv aspirații gastrice, fluidul urechii medii, măduvă osoasă, biopsie tisulară și aspirații traheale. Licidul cefalorahidian (LCR) ar trebui, de asemenea, să fie examinat deoarece meningita TB apare în a treia zi de viață în cazurile de TB congenital.

V. TRANSMITEREA POSTNATALĂ A *MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS*.

Persoanele cu infecție TBC nu sunt contagioase, deci nu există risc pentru copil dacă mama are infecție TB fără boală. Ocazional, un copil va fi expus postnatal unui vizitator sau unui îngrijitor cu boală tuberculoasă, inclusiv mama copilului, un alt contact poate fi de uz casnic sau chiar cu un lucrător în pepinieră. Gestionarea acestei situații include evaluarea nou-născutului pentru evidența clinică a bolii TB cu examen fizic și radiografie toracică (în incidența posteroanterioară și laterală). Sugarii cu achiziție postnatală de *M. tuberculosis* au frecvent aceleași simptome ca și nou-născuții infectați congenital. Cu toate acestea, ei pot prezenta semne de boală care întârzie până la vârsta de 1-4 luni, iar leziunea hepatică primară întâlnită în TB congenital poate lipsi. În cazul unui copil cu TBC comfirmat ar trebui aplicate aceleași măsuri de izolare, examinare clinică și tratament utilizate pentru orice alt caz suspect de TB congenital.

VI. TRATAMENTUL BOLII TUBERCULOASE NEONATALE.

Odată ce diagnosticul de TB congenital sau postnatal este *suspectat*, trebuie inițiat prompt tratamentul. Datorită raritații acestor cazuri, datele referitoare la farmacocinetica medicamentelor anti-TB la nou-născuți este limitată. Regimul sugerat inițial cuprinde fie INH, RIF, PZA și EMB, fie o aminoglicozidă, cum ar fi amikacina.

Nou-născuții și sugarii prezintă un risc ridicat de diseminare a bolii sau meningită, deci amikacina este adesea folosită în loc de EMB datorită acțiunii sale bactericide și eficienței crescute de penetrare a barierei sistemului nervos central (SNC) peste meningele inflamate. În cazul în care organismul este sensibil la medicamente de primă linie, regimul inițial de patru medicamente ar trebui administrat primele 2 luni din terapie, urmat de tratamentul cu INH și RIF pentru încă 7-10 luni, cu o durată totală a tratamentului de 9-12 luni. În caz de meningită TB 2 mg/kg/zi de prednison (sau corticosteroidul echivalent) ar trebui să fie administrat pentru primele 4-6 săptămâni, cu o cronicitate lentă pentru a împiedica dezvoltarea hidrocefaliei sau a infactului datorat vasculitelor. TB neonatal ar trebui să fie gestionat întotdeauna cu ajutorul unui expert în TBC.

A. **Prognoza.** Prognosticul bolii TB neonatale – în special al adevăratului TB congenital – este atent urmărit, iar rata mortalității, chiar și cu tratament eficient, este de 25-50%. Diagnosticul și instituirea unui tratament eficient sunt adesea întârziate, deoarece TB congenitală este rară, tuberculoza mamei nu a fost diagnosticată și confirmarea bolii la nou-născut și la mamă poate fi dificilă. Leziunile pulmonare la copil pot să fie extinse, ducând la atelectazie sau la o imagine asemănătoare bronșiolitei. Sugarii suferă adesea întârzieri ale creșterii, chiar și atunci când caloriile sunt în număr suficient, carențele apar datorită nevoilor energetice create în contextul bolii. Tulburările electrolitice sunt frecvente, în special hiponatremia cauzată de secreția necorespunzătoare a hormonului antidiuretic sau pierderea renală de sare. O varietate de complicații neurologice poate apărea odată cu meningita TB, inclusiv pierderea auzului, tulburări vizuale, întârzierea dezvoltării globale, convulsii, hemipareză și anomalii cognitive.

VII. MANAGEMENTUL NOU-NĂSCUȚILOR CU RISC.

Red Book al Academiei Americane de Pediatrie conține recomandări pentru managementul nou-născuților sau sugarilor expuși la un contact cu infecția tuberculoasă sau boală de tuberculoză iar acestea sunt după cum urmează:

A. **Mama are dovezi de infecție cu TBC și radiografie toracică normală.** Dacă contactul mamă/gospodărie este asimptomatic, nu este necesară separarea. Mama este, de obicei, un candidat la tratamentul infecției cu TBC după perioada inițială postpartum. Nou-născutul sau copilul nu are nevoie de nicio evaluare sau tratament special. Datorită sensibilității crescute a copilului mic și pozitivității TST sau IGRA al mamei, rezultatul ar putea fi un marker al unui caz nerecunoscut de tuberculoză contagioasă în gospodarie, ceilalți membri ai familiei ar trebui să facă un TST sau IGRA și o evaluare suplimentară dacă testul este pozitiv; cu toate acestea, această evaluare nu ar trebui să amâne ieșirea copilului din spital. Mama își poate alăpta copilul.

B. **Mama prezintă semne și simptome clinice și/sau anomalii ale radiografiei toracice, în concordanță cu boala TB.** Cazurile de boală TB suspectată sau dovedită la mamă (sau contacte de uz casnic) ar trebui să fie raportate imediat departamentului local de sănătate și investigarea tuturor membrilor gospodăriei ar trebui să înceapă cât mai curând posibil. În cazul în care mama are o posibilă afecțiune TB, copilul trebuie evaluat pentru TB congenital, iar mama trebuie testată pentru infecția cu HIV. Dacă mama are

o radiografie toracică anormală, ea și copilul ar trebui separați până când mama va fi evaluată, iar dacă boala TB este confirmată, până când ea și copilul ei primesc terapie adecvată anti-TB. Odată ce copilul primește INH, separarea nu este necesară decât dacă mama (sau gospodăria) are o posibilă boală MDR-TB sau are un răspuns slab la tratament, și DOT nu este posibil. Dacă mama este suspectată de a avea MDR-TB, ar trebui consultat un expert în tratamentul bolii tuberculoase. Când mama și copilul sunt împreună, mama trebuie să poarte o mască și să fie dispusă să adopte toate măsurile de control al infecțiilor. De obicei, contactul dintre o mamă potențial contagioasă și copilul ei ar trebui să fie scurt și să aiba loc într-o cameră foarte bine ventilată. Femeile cu sensibilitate la medicamente anti-TB care au fost tratate corespunzător timp de 2 sau mai multe săptămâni și care nu sunt considerate contagioase pot alăpta.

Odată ce TB congenitală este exclusă, INH se administrează până la vârsta de 3-4 luni a copilului (unii experți recomandă administrarea până la 6 luni), atunci când un TST ar trebui să fie efectuat. Dacă rezultatul TST este pozitiv, copilul ar trebui să fie reevaluat pentru boala TBC. Dacă boala TB este exclusă la un copil cu un rezultat pozitiv TST, tratamentul cu INH ar trebui continuat pentru un total de 9 luni. Copilul trebuie evaluat lunar în timpul tratamentului pentru a observa semne de boală sau o posibilă afectare a creșterii. Dacă rezultatul TST este negativ la vârsta de 3-4 luni, iar mama are o bună aderență și un răspuns adecvat la tratament prin urmare nu mai este contagioasă, INH trebuie întreruptă.

C. **Mama are un TST sau IGRA pozitiv și radiografia toracică cu aspecte modificate, dar nu există nicio dovadă a bolii tuberculoase.** În cazul în care radiografia toracică a mamei pare anormală, dar nu este sugestivă pentru boala TB, iar istoria examinarilor clinice și frotiurile de spută nu indică nicio dovadă a bolii tuberculoase, copilul se presupune că are un risc scăzut de infecție cu *M. tuberculosis* și nu trebuie să fie separat de mamă (sau contactul de uz casnic). Mama și copilul ei trebuie să fie monitorizați, iar mama să fie tratată pentru infecția cu TBC. Alți membri ai familiei ar trebui să facă un TST sau IGRA și o evaluare ulterioară.

VIII. VACCINAREA BACILLE CALMETTE-GUERIN (BCG).

Vaccinurile BCG sunt printre cele mai vechi vaccinuri din întreaga lume. Acestea sunt tulpini atenuate de *Mycobacterium bovis*, o rudă apropiată a *M. tuberculosis*. Tulpina inițială BCG a fost creată la Institutul Pasteur de unde a fost pierdută, dar înainte a fost trimisă la diferite laboratoare care au menținut fiecare propria lor tulpină. Ca rezultat al diferitelor metode de propagare utilizate în aceste laboratoare, există multe tulpini BCG care diferă semnificativ în ceea ce privește proprietățile importante. Există dovezi solide care arată că vaccinarea BCG previne 60-90% dintre bolile diseminate TBC, inclusiv meningita TBC la sugari și copii mici. Există dovezi incerte că vaccinul previne boala pulmonară la persoanele în vârstă. Vaccinurile BCG rămân în uz în majoritatea țărilor cu rate mari de îmbolnăvire.

În Statele Unite, utilizarea vaccinului BCG este foarte limitată. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor recomandă în prezent examinarea și vaccinarea cu BCG pentru copiii cu TST negativ care nu pot fi separați de

Tabelul 52.4. Medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul bolilor tuberculoase

Medicamente și doze	Acțiune	Dozare	Dozele maxime	Stadiul sarcinii	Efecte secundare	Altele
Isoniazid (INH) **comprimate** **100 mg** **300 mg** **Soluție intravenoasă**	Bactericid	10-15 mg/kg/zi Sau 20-30 mg/kg/doză de două ori pe săptămână după 2 luni de la tratament	300 mg	C	Neuropatie periferică Transaminaze ușor crescute Hepatita Hipersensibilitate	Necesită piridoxină suplimentară (25-50 mg/zi) dacă pacientul are oricare dintre următoarele 1. Mamă gravidă, sau care alăptează 2. Deficiențe nutriționale 3. Infecție HIV simptomatică 4. Deficit alimentar de proteine
Rifampin (RIF) **Capsule:** **150 mg** **300 mg** **Soluție intravenoasă**	Bactericid	10-20 mg/kg/zi (aceeași doză când este dată 2×/săptămână)	600 mg	C	Vărsături Hepatitar Reacție asemănătoare gripei, Trombocitopenie și prurit	Urina Hipercroma și altele secreții de culoare portocalie Ineficiența contraceptivelor orale

(Continuare)

Tabelul 52.4. Medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul bolilor tuberculoase

Medicamente și doze	Acțiune	Dozare	Dozele maxime	Stadiul sarcinii	Efecte secundare	Altele
Pirazinamida (PZA) **comprimate** **500 mg**	Bactericid	30-40 mg/kg/zi Sau 50 mg/kg/doză 2×/săptămână	2 g	C	Hepatita Hiperuricemie Artralgii Tulburări GI	Hiperuricemia și artralgii cele mai proeminente la adolescenți și adulți
Ethambutol (EMB) **Tablete** **100 mg** **400 mg**	Bacteriostic cu excepția dozelor mari	15–25 mg/kg/day	2,5 g	C	Nevrită optică Distingere greoaie a culorilor roșu-verde Tulburări gastrointestinale Hipersensibilitate	Nu traversează bine bariera creierului și nu se recomandă pentru tratamentul meningitei TBC
Amicacina **Soluție intravenoasă**		15–30 mg/kg IV sau IM	1 g	D —	Toxicitate auditivă și vestibulară Nefrotoxicitate	Poate fi folosită în loc de Etambutol în tratamentul meningitei TBC

GI, gastrointestinal; IV, intravenos; IM, intramuscular; TBC, tuberculoză.

Tabelul 52.5. Punctele sumare cheie

Tuberculoza în Statele Unite este foarte frecventă în rândul persoanelor care călătoresc frecvent către țări cu prevalență ridicată, sau sunt născute în aceste zone.

Semnele și simptomele tuberculozei neonatale includ un episode de sepsis care nu răspunde la antibiotice empirice sau o manifestare în concordanță cu infecția congenitală pentru care nu se poate găsi altă cauză.

Criterii de diagnostic pentru tuberculoza congenitală:
1. Leziuni tuberculoase dovedite, cum ar fi pete pozitive sau culturi
2. Unul dintre următoarele:
   a. Leziuni în prima săptămână de viață
   b. Complexul hepatic primar sau granulomul hepatic cazant
   c. Infecția cu tuberculoză a placentei sau a tractului genital matern
   d. Excluderea posibilității transmiterii postnatale

Toți nou-născuții suspectați de tuberculoză congenitală ar trebui să fie izolați, iar toți vizitatorii trebuie să fie examinați pentru boala tuberculoasă.

Departamentul de sănătate publică trebuie să fie informat despre toate cazurile suspectate de tuberculoză pentru a începe o investigație de contact.

Nou-născutul cu posibilă tuberculoză congenitală trebuie evaluat pentru meningită și altă diseminare a bolii.

Tratamentul trebuie să includă întotdeauna următoarele:
- Rifampin
- Isoniazid
- Pirazinamidă
- Se recomandă administrarea unei aminoglicozide dacă se suspectează meningita tuberculoasă. Dacă evaluarea LCR este negativă pentru meningită, atunci poate fi utilizat etambutol.
- Se recomandă adăugarea de piridoxină dacă pacientul primește exclusiv lapte matern.

Terapia trebuie adaptată pe baza sensibilității la medicament a pacientului sau a mamei

Toate tratamentele trebuie administrate prin terapie observată direct (DOT).

LCR, lichidul cefalorahidian.

un adult netratat sau „tratat ineficient" cu boală TB, sau în cazul MDR-TB, definit prin rezistență la INH și RIF. Vaccinul se administrează, de obicei, intradermic și produce o pustulă înainte de a duce la o cicatrice permanentă. Reacțiile adverse posibile includ ulcerații locale și limfadenită regională. Aceste reacții adverse nu sunt neapărat imediate. La gazdele sănătoase, aceste fenomene pot dura săptămâni până la luni să se dezvolte și să remită. La gazdele imunocompromise, leziunilor le sunt necesari ani să se dezvolte și să se remită. Persoanele puternic imunocompromise pot dezvolta boala diseminată în urma vaccinarii BCG. Prin urmare, vaccinarea BCG nu este recomandată copiilor

infectați cu HIV sau expuși la acesta; pacienților cu afecțiuni congenitale imunodeficitare, afectiuni maligne; sau pacienților tratați cu medicamente care modulează imunitatea cum ar fi corticosteroizi, chimioterapice sau radiații. Toate efectele adverse ar trebui să fie raportate producătorului de vaccinuri.

Trebuie remarcat faptul că, după imunizarea cu BCG, copilul poate dezvolta o reacție pozitivă la un test TST. Unele studii au arătat că majoritatea copiilor care au primit un vaccin BCG în faza incipientă a bolii vor avea un TST negativ la 5-10 ani. Cu toate acestea, vaccinurile BCG nu induc rezultate povitive ale testului IGRA (Tabelele 52.4 și 52.5)

Bibliografie

American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, et al., eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:805.

Cantwell M, Shehab Z, Costello A, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330(15):1051–1054.

Centers for Disease Control and Prevention. Slide sets—epidemiology of pediatric tuberculosis in the United States, 1993–2013. **http://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/pediatricTB/default.htm.** Updated April 2014. Accessed August 7, 2015.

Mazade MA, Evans EM, Starke JR, et al. Congenital tuberculosis presenting as sepsis syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):439–442.

Starke J; and the Committee on Infectious Diseases. Interferon-γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134(6):e1763–e1773.

Starke J, Cruz A. Tuberculosis. In: *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:577.

53 Boala Lyme

Norma Pérez

PUNCTE CHEIE

- Nu există dovezi ale sindromului congenital de borelioză Lyme
- Femeile gravide care dezvoltă boala Lyme trebuie tratate
- Nu există dovezi că boala *Borrelia burgdorferi* este transmisă prin laptele matern uman
- Prevenirea bolii Lyme se face cel mai bine prin evitarea zonelor infestate cu căpușe, utilizarea de agenți de respingere a căpușelor și supravegherea atașării căpușelor prin extragere imediată.

I. BOALA LYME (Borelioza Lyme) este cea mai frecventă boală cu transmitere vectorială în Statele Unite. Organismul cauzator este spirocheta *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, care este transmisă oamenilor prin mușcătura capușei *Ixodes*. În Statele Unite, cazurile de boală Lyme se corelează cu distribuția vectorului căpușelor infectate: *Ixodes scapularis* în Est și Midwest și *Ixodes pacificus* în Occident. Majoritatea cazurilor din Statele Unite sunt grupate în statele nord-estice ale New England, dar se extind în josul coastei atlantice până în Virginia, în Midwest în Wisconsin și Minnesota, dar cu o frecvență mai mică, în vest și în nordul Californiei. Boala Lyme apare și în est Canada, Europa, China, Japonia și Rusia. În Eurasia există și alte două genotipuri (*Borrelia afzelii* și *Borrelia garinii*) care cauzează boala Lyme, dar cu o variație în prezentarea clinică. În Statele Unite, oamenii sunt cel mai probabil infectați vara din iunie până în august. Perioada de incubație de la mușcătura căpușelor la apariția leziunilor cutanate este cuprinsă între 1 și 32 de zile, cu o medie de 11 zile.

Manifestările clinice ale bolii Lyme sunt, în general, împărțite în trei etape: boli localizate precoce, diseminate timpuriu și boli târzii. În bolile **localizate precoce** apare o leziune inelară, eritematoasă, nonpruriginoasă, cunoscută sub numele de eritem migrans prezentă la locul unei mușcături, de obicei în decurs de 1-2 săptămâni. Pe parcursul mai multor zile, leziunea se mărește la 5 cm sau mai mult în diametru și uneori dezvoltă central o zona albă oferind aspectul clasic de „ochi de taur". Stadiul inițial localizat se poate prezenta cu sau fără simptome constituționale cum ar fi stare generală de rău, cefalee, rigiditatea gâtului, mialgie și artralgie. Pacienții cu **diseminare precoce** prezentă frecvent leziuni multiple de eritem migrans datorate spirochetemiei, săptămâni până la luni după mușcătura inițială a căpușelor. Aceste leziuni sunt în mod obișnuit mai mici decât leziunea solitară primară observată în cadrul bolii precoce localizate. Alte manifestări ale bolii timpurii diseminate pot include implicare neurologică (meningita limfocitară, paralizii ale nervilor cranieni – în special a nervului VII și radiculopatie periferică), cardita (bloc atrioventricular și disfuncție

miocardică) și manifestări oculare (conjunctivită, nevrită optică, keratită și uveită). Pacienții mai pot avea, simptome de tulburare constituțională în timpul acestei etape. Boala diseminată târziu apare de la luni la ani după declanșarea infecției, în mod obișnuit la un pacient fără antecedente precoce localizate sau cu diseminare precoce a bolii Lyme. Cea mai obișnuită manifestare este artrita pauciarticulară recurentă a articulațiilor mari cu puține cazuri care prezintă encefalopatie, encefalită sau polineuropatie.

Primele rapoarte ale cazurilor au demonstrat că transmisia transplacentară a *B. burgdorferi* a fost posibilă și a ridicat preocupări legate de un potențial sindrom congenital al bolii Lyme, analog cu cel apărut în alte infecții spirochetale cum ar fi sifilis. O mare varietate de manifestări clinice au fost observate, majoritatea preocupărilor inițiale fiind axate pe malformații congenitale cardiace și moarte fetală. Cu toate acestea, studiile epidemiologice și recenziile nu au susținut o asociere între infecția congenitală și unele efecte adverse fetale sau neonatale. Un studiu prospectiv efectuat pe 2014 femei însărcinate care trăiesc într-o zonă endemică a arătat că acestea au avut serologie Lyme în timpul primei lor vizite prenatale și la naștere. Rezultatele nu au evidențiat nicio asociere între seropozitivitate sau istoricul mușcăturii în timpul sarcinii și malformațiile congenitale, greutate scăzută la naștere, naștere prematură sau moarte fetală. Un alt raport al acelorași autori a comparat 2.504 nou-născuți dintr-o regiune endemică cu 2.507 nou-născuți dintr-o regiune nonendemică. Acest studiu a arătat o creștere semnificativă a ratei malformațiilor congenitale cardiace în zona endemică comparativ cu regiunea nonendemică, dar, de remarcat este faptul că nu există nicio asociere în regiunea endemică între seropozitivitate și malformațiile cardiace. Similar, într-un studiu de control retrospectiv în care au fost implicați 796 de copii cu boli cardiace congenitale și 704 de copii de control nu a existat nici o asociere între anomaliile cardiace și evidențele clinice ale bolii Lyme în timpul sarcinii. Deși aceste studii au fost limitate de o prevalență scăzută a bolii Lyme, rezultă din dovezile disponibile că orice risc crescut pentru efectele adverse neonatale ale boreliozei Lyme prenatale sunt susceptibile de a fi mici.

Nu există dovezi că *B. burgdorferi* este transmisă prin laptele uman.

II. DIAGNOSTIC. Boala Lyme precoce este un diagnostic clinic realizat prin recunoașterea eritemului migrans din leziunea clasică la pacienții care trăiesc sau care vizitează o zonă endemică a bolii Lyme. Ca atare, nu este indicat niciun test serologic în această etapă. Cu toate acestea, spectrul simptomelor clinice poate fi variabil, în special când eritemul migrans devine nerecunoscibil. Până în prezent, nu există niciun sindrom acceptat ca variantă de borelioză congenitală. Testarea serologică este indicată numai atunci când sunt prezente toate aspectele următoare: (i) există o istorie recentă a vieții sau a călătoriei într-o zonă endemică a bolii Lyme, (ii) există un factor de risc pentru expunerea la căpușe, și (iii) simptomele sunt compatibile cu boala precoce sau diseminată timpuriu așa cum este descrisă anterior. Teste serologice standard în aceste cazuri implică un test în două etape care utilizează fie un test de imunoabsorție legat de enzime (ELISA sau EIA) sau testul de imunofluorescență (IFA) pentru a detecta imunoglobulina M (IgM) și imunoglobulina G (IgG) împotriva *B. burgdorferi.* Anticorpii IgM sunt detectați la 1-2 săptămâni după apariția eritemului migrans si pot fi negativi la pacienții cu eritem migrans izolat, la femeile însărcinate sau la cei care au fost tratați precoce. În plus, rezultate fals pozitive ale EIA și IFA pot să apară secundar reacției încrucișate cu alte afecțiuni boreliale, spirochetale, infecții bacteriene și virale, precum și boli autoimune. Prin urmare, rezultatele testului EIA sau IFA pozitive sau echivoce ar trebui confirmate cu Western immunoblot ca test secund. Prezența a cel puțin două benzi IgM (de polipeptide 23/24, 39 și 41 kDa) sau cinci benzi IgG (18, 23/24, 28, 30, 39, 41, 45, 60, 66 și 93 kDa) se consideră a fi un rezultat imunoblot pozitiv. Trebuie să se acorde atenție interpretarii rezultatelor datorită variabilității raportate de laborator. Un nou test serologic, VlsE C6 peptidic ELISA, care măsoară IgG a șasea variantă a regiunii, la secvența variabilă de tip proteină majoră, este acum licențiat și disponibil în comerț. VlsE C6 este în continuare studiat ca un test care ar putea fi filosit singur sau combinat cu modalitățile curente de testare serologică. În cazul suspiciunii implicării sistemului nervos central ar trebui de asemenea obținută serologia fluidului spinal. Reacție de polimerizare în lanț (PCR) se folosește pentru detectarea prezenței B. burgdorferi în lichidul cerebrospinal sau lichidul sinovial care pot fi utilizate ca adjuvant în scopuri de diagnosticare la pacienții seropozitivi cu simptome clinice suspecte de boală Lyme numai dacă testul este făcut într-un laborator de încredere. Testul fals pozitiv de PCR este comun, iar rezultatele nu vor face diferența între infecția activă sau cea anterioară.

III. TRATAMENTUL MAMELOR ȘI NOU-NĂSCUȚILOR. Pacientele cunoscute cu Boala Lyme sau care sunt suspectate de a avea boală Lyme în timpul sarcinii ar trebui tratate. Tratamentul este același ca și pentru persoanele care nu sunt gravide, cu mențiunea că doxiciclina este contraindicată.

A. Izolarea. Sunt recomandate măsuri de izolare standard.

B. Mușcătura de căpușă. Tratamentul profilactic al mușcăturilor de căpușe cu o singură doză de doxiciclină în zonele endemice nu este în general recomandat. Societatea Americană de boli infecțioase recomandă tratamentul profilactic în primele 72 de ore de la îndepărtarea căpușelor la persoanele care nu sunt gravide și nu alăptează și la copiii mai mari de 8 ani, cu o durată prelungită de identificare a unui căpușe (adult sau a nimfei *Ixodes scapularis*) (>36 ore), și pe baza aglomerării și unor rate locale de infecție cu *B. burgdorferi* ≥20%.

C. Boala Lyme localizată precoce. Amoxicilină 500 mg PO TID pentru adulți; 50 mg/kg/zi împărțită TID PO (maximum 500 mg pe doză) pentru copii timp de 14-21 zile sau cefuroxim axetil 500 mg PO BID pentru adulți; 30 mg/kg/zi împărțit BID PO (maxim 500 mg pe doză) timp de 14-21 de zile pentru copii). Pentru pacienții cu alergie la penicilină, azitromicina, eritromicina și claritromicina sunt alternative; cu toate acestea, macrolidele par a fi mai puțin eficiente, prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

D. Diseminarea precoce sau diseminarea tardivă a bolii Lyme. Ceftriaxona 2 g intravenoas (IV) o dată pe zi pentru adulți; 50-75 mg/kg IV o dată pe zi (maxim 2 g pe doză) pentru copii sau cefotaximă 2 g IV la fiecare 8 ore pentru adulți; 150-200 mg/kg/zi în trei doze divizate (maxim 6 g pe zi) pentru copii. Alternativ, penicilina G 18-24 milioane de unități IV în fiecare zi împărțit la fiecare 4 ore pentru adulți; 200.000 până la 400.000 de unități/kg/zi divizate la fiecare 4 ore (maximum 18-24 milioane de unități pe zi) la copii. Durata tratamentului cu oricare dintre aceste regimuri este de la 14-28 de zile în

funcție de răspunsul clinic și severitatea bolii. Pacienții cu paralizie izolată de nerv cranian, bloc de ramură de gradul întâi sau de gradul al doilea sau cu artrită fără manifestări neurologice pot fi tratați cu terapie orală ca și pentru boala Lyme localizată precoce. Reacția Jarich-Herxheimer (o reacție febrilă acută însoțită de dureri de cap, mialgii și o stare clinică agravată care durează <24 de ore) poate apărea în momentul inițierii terapiei. Sunt recomandate tratamentul simptomatic cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și continuarea terapiei cu agenți antimicrobieni.

E. Nou-născutul mamei cu boală Lyme confirmată în timpul sarcinii. Riscul relativ al transmiterii fetale în funcție de severitatea bolii materne în timpul sarcinii, calendarul de achiziție a bolii Lyme în timpul sarcinii, sau alegerea antibioticului și calea de administrare utilizată pentru tratarea mamei cu boală Lyme în timpul sarcinii nu sunt cunoscute. În mod similar, lipsesc datele cu privire la terapia optimă pentru nou-născutul cu simptome de boală Lyme. Într-un raport, un făt de 38 de săptămâni al unei mame care a dezvoltat boala acută Lyme cu o săptămână înainte de naștere, prezintă peteșii și o erupție cutanată veziculoasă care s-a rezolvat cu administrarea IV de penicilină G timp de 10 zile. Dacă un copil este suspect de boala Lyme, tratamentul cu penicilină, cefotaximă sau ceftriaxonă IV trebuie administrat timp de 14-21 de zile după ce s-au luat analize din sânge și din lichidul spinal. Dacă o mamă a fost tratată pentru boala Lyme cu eritromicină în timpul sarcinii, trebuie luată în considerare administrarea tratamentului și la sugar pe baza examinării clinice.

F. Prevenirea bolii Lyme. Un vaccin recombinant împotriva proteinei de suprafață a *B. burgdorferi* a fost autorizat de către Food and Drug US Administrație (FDA) în 1998 pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 15 și 70 de ani. Nu a fost recomandat pentru utilizare la femeile gravide. Vaccinul a fost retras de pe piață în 2002 de către producător datorită lipsei de cercetare a acestuia. În absența unui vaccin, prevenția se bazează pe evitarea zonele cu căpușe infestate, utilizarea de agenți adecvați împotriva insectelor, examinarea cu atenție și îndepărtarea căpușelor cât mai curând posibil după atașare. Persoanele cu infecție acută nu ar trebui să doneze sânge, dar persoanele care au fost tratate pentru boala Lyme pot fi luate în considerare pentru donarea de sânge. Screening-ul de rutină al femeilor gravide, indiferent dacă trăiesc în zone endemice sau nonendemice nu este recomandat.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of Lyme disease. *Pediatrics* 2000;105:142–147.

American Academy of Pediatrics. Lyme disease. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, eds. *Red book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:516–525.

Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001;64:276–281.

Mylonas I. Borreliosis during pregnancy: a risk for the unborn child? *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:891–898.

Silver HM. Lyme disease during pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 93–97.

Strobino BA, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: a case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:711–716.

Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:367–374.

Williams CL, Strobino BA, Weinstein A, et al. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995;9:320–330.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089–1134.

54 Hemoragia intracraniană și injuria substanței albe/Leucomalacia periventriculară

Janet S. Soul

PUNCTE CHEIE

- O hemoragie intracraniană (HIC) mare de orice tip constituie o urgență care necesită stabilizare promptă cu substanțe vasopresoare înlocuitoare de volum și suport respirator, în funcție de nevoi, dar și investigații neuroimagistice de urgență.
- Datorită expunerii la radiații, scanarea tomografică compiuterizată (CT) trebuie rezervată pentru situațiile de urgență în care imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu este disponibilă.
- Consultul neurochirurgical trebuie obținut în cazul HIC mari cu efect de masă, în special dacă există semne de disfuncție ale trunchiului cerebral și/sau creșterea presiunii intracraniene (PIC).
- Convulsiile sunt frecvente, dar pot fi subclinice, astfel că monitorizarea electroencefalografică (EEG) trebuie realizată la toți nou-născuții cu hemoragie importantă intraventriculară, parenchimatoasă, subarahnoidiană sau subdurală.

PREZENTARE GENERALĂ

Incidența hemoragiei intracraniene (HIC) variază de la 2% la >30% dintre nou-născuți, în funcție de vârsta gestațională (VG) la naștere și tipul de HIC. Sângerarea intracraniană poate avea următoarele localizări:

1. La exteriorul creierului, în spațiile epidurale, subdurale sau subarahnoidiene
2. În parenchimul cerebral sau cerebelos
3. În ventriculi, prin sângerare din matricea germinală subependimală sau din plexul coroid (Tabelul 54.1).

Incidența, patogenia, prezentarea clinică, diagnosticul, managementul și prognosticul HIC variază în funcție de localizare, de întinderea sângerării, și de VG a nou-născutului.[1,2] Există frecvent o combinație de două sau mai multe tipuri de sângerare deoarece o HIC cu o singură localizare se extinde adesea într-un compartiment adiacent; de exemplu, extinderea unei hemoragii parenchimatoase în spațiul subarahnoidian sau intraventricular, așa cum apare într-un infarct hemoragic talamic asociat cu hemoragie intraventriculară.

Tabelul 54.1. HIC neonatală după localizare

Tipul (localizarea) hemoragiei	Sursa principală a HIC	Incidența relativă la PT versus T
1. Hemoragie subdurală și epidurală	1° > 2°	T > PT
2. Hemoragie subarahnoidiană (SAH)	2° > 1°*	Necunoscută*
3. Hemoragie intraparenchimatoasă		
Cerebrală	2° > 1°	PT > T
Cerebeloasă	2° > 1°?	PT > T
4. Hemoragia matricei germinale/ intraventriculară	1° > 2°	PT > T

*Incidența reală necunoscută, SAH 1° mică poate fi mai frecventă decât se recunoaște atât la nou-născuții T cât și PT.

Diagnosticul depinde de obicei de suspiciunea clinică atunci când un nou-născut se prezintă cu semne neurologice tipice cum ar fi: convulsii, iritabilitate, reducerea nivelului de conștiență și/sau deficite neurologice focale, atribuite fie substanței cerebrale, fie trunchiului cerebral. Diagnosticul este confirmat printr-un studiu neuroimagistic adecvat. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este investigația optimă pentru aproape toate tipurile de HIC, dar ultrasonografia craniană (ETF, ecografia transfontanelară) este de obicei preferată pentru nou-născuții prematuri și nou-născuții în stare critică, ce nu pot fi transportați la IRM. Pentru a evita expunerea nou-născuților la radiațiile ionizante asociate cu CT, acest tip de scanare ar trebui utilizată numai pentru investigațiile imagistice de urgență, atunci când nici IRM-ul, nici ultrasonografia nu sunt disponibile. Standardul de practică al Academiei Americane de Neurologie (AAN) prevede ca toți nou-născuții cu VG la naștere <30 săptămâni să fie supuși ETF-ului între 7 și 14 zile de viață și să repete acest examen în mod optim între 36 și 40 de săptămâni vârstă postmenstruală.[3] Practica noastră locală sugerează efectuarea unui examen ETF fiecărui nou-născut cu VG <32 de săptămâni și greutatea <1.500 g la naștere.

Managementul variază în funcție de mărimea și localizarea HIC și de semnele neurologice prezente. În general, numai hemoragiile foarte mari, cu semne clinice prezente, necesită intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea HIC în sine. În cazul unei HIC mari, datorită pierderii semnificative de sânge poate fi necesar suportul vasopresor sau înlocuirea volemică (cu soluție salină izotonă, albumină sau concentrat eritrocitar). Mai frecvent, managementul este axat pe tratamentul complicațiilor precum convulsiile sau hidrocefalia posthemorhagică. În general, deși o HIC mare este mai probabil să ducă la o e morbiditate sau mortalitate mai importantă decât o hemoragie mică, cel mai bun predictor al prognosticului rămâne de obicei prezența și gravitatea injuriei parenchimatoase, fie datorată hemoragiei, fie infarctizării sau altei neuropatologii.

Tabelul 54.1 ilustrează HIC neonatală după localizare și dacă fiecare tip de HIC este predominant primar[1] sau secundar[2] sursei de sângerare, precum și incidența relativă a HIC la prematuri sau la nou-născuții la termen.

I. HEMORAGIA SUBDURALĂ ŞI HEMORAGIA EPIDURALĂ

A. Etiologie şi patogeneză. Patogenia hemoragiei subdurale (SDH, Subdural Hemorrhage) se referă la ruptura venelor de drenaj şi a sinusurilor creierului care ocupă spaţiul subdural. Alungirea verticală a craniului, elongaţia fronto-occipitală şi forţele de torsiune care acţionează asupra capului în timpul expulziei pot provoca lacerații ale foiţelor durei mater ale tentoriului cerebelos sau de la nivelul falx cerebri. Aceste lacerații pot duce de obicei la SDH în fosa posterioară prin ruptura venei lui Galen, sinusului sagital inferior, sinusul drept şi/sau sinusului transvers. Prezentaţia pelviană predispune, de asemenea, la osteodiastasis occipital, o fractură cu înfundare a osului sau oaselor occipitale, ceea ce poate provoca laceraţia directă a cerebelului sau ruptura sinusului occipital. SDH în fosa posterioară cu semnificaţie clinică la nou-născutul la termen poate să apară în urma traumatismelor. Deşi mică, nesemnificativă clinic („SDH din timpul naşterii") este destul de comună în expulziile necomplicate (la nou-născuţii cu stare aparent bună nu se cunoaşte incidenţa reală a SDH-ului). SDH în spaţiul supratentorial de obicei rezultă din ruptura venelor superficiale, perforante, de pe convexitatea cerebrală. Alţi factori de risc pentru SDH includ factorii care pot creşte semnificativ forţele aplicate pe capul nou-născutului, cum ar fi dimensiunea mare a capului, pelvis rigid (ex. la mama primipară sau multipară în vârstă), prezentaţie nonvertex (pelviană, facială, etc.), travaliu sau expulzie foarte rapide sau prelungite, expulzie instrumentară dificilă, sau rar, o diateză hemoragică. Postnatal, SDH şi hemoragia epidurală (EH, Epidural Hemorrhage) sunt aproape întotdeauna datorate traumatismelor craniene directe sau scuturării în timpul manevrarii nou-nascutului; prin urmare, injuria nonaccidentală trebuie să fie suspectată în cazurile de SDH acută sau EH dincolo de perioada perinatală. Cu toate acestea, trebuie avut grijă să nu se confunde o efuziune cronică veche, de la o HIC legată de naştere, cu o HIC acută dobândită postnatal. Interpretarea atentă a investigaţiilor neuroimagistice, în special IRM, ar trebui să ajute la diferenţierea unei SDH sau EH acută de o sângerare cronică.

B. Tablou clinic. În cazul în care acumularea de sânge este rapidă şi mare, aşa cum se întâmplă în rupturile venelor mari sau a sinusurilor, manifestările clinic urmează la scurt timp după naştere şi evoluează rapid. Acest lucru este valabil mai ales în SDH infratentorială, unde compresia trunchiului cerebral poate avea ca rezultat o rigiditate nucală sau opistotonus, obnubilare sau comă, apnee, alte pattern-uri respiratorii anormale, pupile areactive şi/sau mişcări anormale extraoculare. Odată cu creşterea presiunii intracraniene (PIC) poate apărea bombarea fontanelei şi/sau lărgirea suturilor craniului. În hemoragia importantă pot exista semne sistemice de hipovolemie şi anemie. Atunci când sursele de hemoragie sunt venele mici, pot exista puţine semne clinice cu durată de până la o săptămână, timp în care hematomul atinge o dimensiune critică, comprimând parenchimul cerebral şi producând semne neurologice, ori hidrocefalie. Convulsiile pot apărea la nou-născuţii cu SDH, în special cu SDH al convexităţii cerebrale. În SDH al convexităţii cerebrale pot exista, de asemenea, semne subtile focale cerebrale şi uşoare tulburări ale conştienţei, cum ar fi iritabilitatea. Hemoragia subarahnoidiană probabil coexistă în majoritatea cazurilor de SDH neonatală, asa cum e demonstrat prin examenul lichidului cefalorahidian (LCR).[4] În cele din urmă, o efuziune durală cronică poate să se dezvolte treptat pe parcursul a luni de zile, prezentându-se ca o creştere rapidă anormală a dimensiunii capului, iar circumferinţa occipitofrontală (COF) depăşeşte percentilele de creştere în primele săptămâni până la luni după naştere.

C. Diagnostic. Diagnosticul trebuie suspectat pe baza istoricului şi a semnelor clinice şi confirmat printr-un examen neuroimagistic. IRM-ul este investigaţia de elecţie pentru diagnosticarea SDH sau EH, dar CT-ul poate fi utilizat pentru urgenţele acute în cazul în care IRM-ul nu poate fi obţinut rapid, de exemplu la un nou-născut instabil cu valori crescute ale PIC, care poate necesita intervenţie neurochirurgicală.[3] Deşi ultrasonografia craniană (ETF) poate fi valoroasă în evaluarea nou-născutului afectat aceasta putând fi efectuată la patul pacientului, **investigarea ultrasonografică (US) a structurilor adiacente osului (spaţiul subdural) este adesea inadecvată.** IRM-ul s-a dovedit a fi destul de sensibil pentru hemoragiile mici şi poate ajuta la stabilirea debutului acestora. IRM-ul este, de asemenea, superior în detectarea altor leziuni, cum ar fi contuzii, infarct tromboembolic sau leziune hipoxic-ischemică, care ar putea rezulta din hipovolemie severă/anemie sau alţi factori de risc pentru leziuni parenchimatoase. **Atunci când există o suspiciune clinică a unei SDH mare puncţia lombară (PL) nu trebuie efectuată decât după investigaţia neuroimagistică.** O PL poate fi contraindicată dacă există o hemoragie mare în fosa posterioară sau compartimentul supratentorial. Dacă este gasită o SDH mică, PL ar trebui să fie efectuată pentru a exclude infecţia la nou-născuţii cu convulsii, status mental deprimat sau alte semne sitemice de boală, deoarece SDH mici sunt adesea silenţioase clinic.

D. Management şi prognostic. Cei mai mulţi nou-născuţi cu SDH nu necesită intervenţie chirurgicală şi pot fi manageriaţi prin îngrijire suportivă şi tratamentul oricărei crize convulsive însoţitoare. Nou-născuţii cu evoluţie rapidă a SDH infratentoriale mari necesită stabilizare promptă cu încărcare volemică (lichidiană şi/sau cu produse din sânge), suport vasopresor şi respirator, după cum este necesar. Un CT cranian de urgenţă precum şi consultul neurochirurgical trebuie să fie obţinute la orice nou-născut cu semne de disfuncţie progresivă de trunchi cerebral (ex. comă, apnee, disfuncţii ale nervilor cranieni), opistotonus sau fontanela bombată, în tensiune. Pentru minoritatea nou-născuţilor cu SDH mare în orice localizare însoţită de astfel de anomalii neurologice severe sau hidrocefalie obstructivă[5], evacuarea chirurgicală deschisă a cheagului este managementul obişnuit. În managementul SDH de fosă posterioară, în care tabloul clinic este stabil şi nu există nici-o deteriorare în funcţia neurologică şi nici creşterea nerezolvabilă a PIC, trebuie utilizate îngrijirea suportivă şi examinări CT seriate în locul intervenţiei chirurgicale. În SDH mare, mai ales în cazul în care nu există niciun istoric de traumatism sau un alt factor de risc pentru SDH mare, trebuie luate în considerare testele de laborator pentru a exclude sepsisul sau diateza hemoragică. Nou-născutul trebuie monitorizat pentru dezvoltarea hidrocefaliei, care poate apare tardiv, urmând SDH-ului. În cele din urmă, efuziuni subdurale cronice pot să apară rar şi se pot prezenta săptamâni sau luni mai târziu cu o creştere anormală a circumferinţei craniene. Prognosticul pentru nou-născuţii cu SDH nechirurgical este de obicei bun, cu condiţia să nu existe niciun alt prejudiciu neurologic semnificativ sau o altă boală. Prognosticul este, de asemenea, bun pentru cazurile în care evacuarea chirurgicală promptă a hematomului s-a făcut cu succes şi nu există nicio altă injurie parenchimatoasă.

E. Hemoragia epidurală (EH, Epidural Hemorrhage). EH este neobişnuită la nou-născuţi comparativ cu sugarii sau copiii mai mari. EH pare a fi corelată cu

traumatismul (ex. expulzie instrumentată dificilă); un cefalhematom mare sau o fractură craniană fiind găsite în aproximativ jumătate din cazurile de EH raportate. Îndepărtarea sau aspirarea hemoragiei a fost realizată în majoritatea cazurilor raportate și prognosticul a fost destul de bun, cu excepția cazului când altă HIC sau patologie parenchimatoasă a fost prezentă. Similar cu SDH, o mică EH nu necesită neapărat tratament chirurgical, dar trebuie monitorizată atent prin imagistică seriată pentru a se asigura ca nu există nicio extindere progresivă a EH sau a altei hemoragii sau injurii cerebrale.

II. HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

A. Etiologie și prognostic. Hemoragia subarahnoidiană (SAH, Subarahnoidian Hemorrhage) este o formă frecventă a HIC la nou-născuți, deși incidența reală a SAH de mici dimensiuni rămâne necunoscută. SAH primară (SAH care nu este datorată extinderii HIC într-un compartiment adiacent) este probabil frecventă, dar nesemnificativă clinic. În aceste cazuri, SAH poate rămâne nerecunoscută datorită lipsei de semne clinice. De exemplu, LCR-ul hemoragic sau xantocromic poate fi singurul indicator al unei astfel de hemoragii la nou-născuții cărora li se efectuează un examen LCR pentru a exclude sepsisul. Micile SAH rezultă probabil din traumatismul normal asociat procesului nașterii. Sursa de sângerare este de obicei ruptura venelor perforante din spațiul subarahnoidian sau ruptura vaselor leptomeningeale mici. Acest mecanism de sângerare este destul de diferit față de cel din SAH la adulți, la care sursa de sângerare este de obicei arterială și, în consecință, produce un sindrom mult mai acut clinic. SAH trebuie diferențiată de extensia subarahnoidiană a sângelui dintr-o hemoragie matriceală germinală/intraventriculară (GMH/IVH), care apare cel mai frecvent la nou-născuții prematuri. SAH poate rezulta, de asemenea, din extensia unei SDH sau a unei contuzii cerebrale (hemoragie parenchimatoasă). În cele din urmă, hemoragia subpială este un subtip focal de SAH, care apare mai ales la nou-născuții la termen și este probabil cauzată de traumatismul local, care conduce la compresie sau ocluzie venoasă în timpul unei nașteri vaginale (adesea instrumentată).[6]

B. Tablou clinic. Ca și în cazul altor forme de HIC, suspiciunea clinică de SAH poate fi dată de pierderea de sânge sau de disfuncția neurologică. Rareori pierderea volumului de sânge este suficient de mare pentru a provoca consecințe catastrofale. Cel mai adesea semnele neurologice se manifestă sub forma de convulsii, iritabilitate sau alte modificări ușoare ale stării mentale, în special în SAH sau în hemoragia subpială localizate deasupra convexității cerebrale. Micile SAH nu pot duce la semne clinice evidente, cu excepția convulsiilor apărute la un nou-născut cu stare bună. În aceste condiții, convulsiile pot fi diagnosticate greșit ca mișcări anormale sau alte manifestări clinice.

C. Diagnostic. Convulsiile, iritabilitatea, letargia sau semnele neurologice focale ar trebui prompt investigate pentru a determina dacă există o SAH (sau altă HIC). Diagnosticul este cel mai bine stabilit printr-o examinare IRM cerebrală sau printr-o PL, pentru a confirma sau a diagnostica SAH mici. Scanarea CT poate fi utilă pentru a diagnostica SAH, dar, la fel ca în cazul SDH/EH, examenul IRM este de preferat datorită lipsei iradierii dar și pentru a determina dacă există orice altă patologie parenchimatoasă asociată. De exemplu, SAH poate să apară în cadrul leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice sau meningoencefalitei, patologii care sunt mai bine detectate prin IRM decât prin CT sau ETF. ETF-ul nu este sensibil pentru detectarea SAH mici, astfel că ar trebui să fie utilizat numai în cazul în care pacientul este prea instabil pentru a fi transportat la IRM/CT.

D. Management și prognostic. Managementul SAH necesită de obicei doar terapie simptomatică, precum terapia anticonvulsivantă (vezi Capitolul 56) și alimentație nazogastrică sau parenterală dacă nou-născutul este prea letargic ca să fie hrănit oral. Majoritatea nou-născuților cu mici SAH evoluează bine fără sechele evidente. În cazuri rare, o SAH foarte mare va duce la o evoluție catastrofală cu depresie profundă a statusului mental, convulsii și/sau semne de trunchi cerebral. În astfel de cazuri ar trebui să fie asigurate transfuzii de sânge și suport cardiovascular după cum este necesar și poate fi nevoie de intervenție neurochirurgicală. Este important să se stabilească prin IRM dacă coexistă hipoxie-ischemie sau altă neuropatologie semnificativă, care va fi determinantul esențial al unui prognostic neurologic nefavorabil, deoarece o procedură chirurgicală nu poate îmbunătăți rezultatul dacă există leziune cerebrală extensivă asociată cu SAH. Ocazional, hidrocefalia se va dezvolta după o SAH moderată spre mare și, în consecință, urmărirea prin ETF-uri repetate/seriate ar trebui să fie efectuată la astfel de nou-născuți, în special în cazul în care există semne de creștere a PIC sau o creștere anormal de rapidă a capului.

III. HEMORAGIA INTRAPARENCHIMATOASĂ

A. Etiologie și patogenie

1. **Hemoragia cerebrală primară** este neobișnuită la toți nou-născuții, în timp ce hemoragia cerebeloasă se găsește la 5-10% din exemplarele autopsiate, mai ales la nou-născuții prematuri. O hemoragie intracerebrală poate apărea rareori ca un eveniment principal legat de ruptura unei malformații arteriovenoase sau anevrism, printr-o tulburare de coagulare (ex. hemofilie, trombocitopenie) sau dintr-o cauză necunoscută. Mai frecvent, hemoragia intraparenchimatoasă cerebrală (IPH, Intraparenchymal Hemorrhage) apare ca un eveniment secundar cum ar fi hemoragia într-o regiune de injurie cerebrală hipoxic-ischemică. IPH poate să apară din teritoriul venos cerebral, ca urmare a infarctului venos (deoarece infarctele venoase sunt tipic hemoragice), fie în legătură cu o mare GMH/IVH (prematur > termen; a se vedea secțiunea IV), fie ca rezultat al trombozei sinusului venos (termen > prematur). Din teritoriul arterial sângerarea poate să apară secundar, într-o zonă de infarctizare embolică arterială sau în zonele de injurie cerebrală hipoxic-ischemică, pe fond de hipoxie-ischemie globală (termen > prematur). Ocazional, poate exista o hemoragie apărută secundar într-o zonă de leucomalacie periventriculară necrotică (PVL) (premature > termen). IPH poate fi găsită ocazional la nou-născuții supuși terapiei de oxigenare prin membrană extracorporeală (ECMO). În cele din urmă, IPH cerebrală poate să apară ca o extensie a unei mari hemoragii intracerebrale (HIC) într-un alt compartiment, cum ar fi dintr-o SDH sau SAH mari, așa cum apare rareori în traumatismele importante sau în tulburările de coagulare, iar uneori poate fi dificil de identificat sursa originară a hemoragiei.
2. **Hemoragia intracerebeloasă** apare mai frecvent la prematuri decât la nou-născuții la termen și poate fi omisă la ETF de rutină deoarece incidența raportată este mai mare în studiile neuropatologice decât în cele clinice. Utilizarea fontanelelor mastoidiană și posterioară ca ferestre ecografice în timpul

examinării ETF crește probabilitatea de detectare a hemoragiei cerebeloase (și a SAH de fosă posterioară). IRM-ul este însă mai sensibil pentru detectarea micilor hemoragii ale fosei posterioare: IPH, SAH sau SDH.[7] IPH intracerebeloasă poate fi o hemoragie primară sau poate rezulta din infarct hemoragic venos sau din extensia unei GMH/IVH sau a SAH (prematur > termen). Focarele mici de hemoragie cerebeloasă cu patogenie neclară pot fi detectate prin IRM > ETF. Este dificil de determinat sursa originară a hemoragiei cerebeloase prin ETF (și uneori prin IRM); în concluzie, proporția hemoragiei cerebeloase primare comparativ cu cea secundară este neclară. IPH cerebeloasă apare rareori ca o extensie a unei mari SAH/SDH de natură traumatică în fosa posterioara (termen > prematur).

B. Tablou clinic. Manifestările clinice ale IPH sunt similară cu cele din SDH, unde sindromul clinic diferă în funcție de mărimea și localizarea IPH. La nou-născuții prematuri IPH este adesea clinic silențioasă în oricare fosă intracraniană ar apărea, cu excepția cazului în care hemoragia este destul de mare. La nou-născutul la termen hemoragia intracerebrală tipică se prezintă cu semne neurologice focale, cum ar fi convulsiile, asimetria de tonus/de mișcare sau privirea preferențială, împreună cu iritabilitate sau scăderea nivelului de conștiență. O hemoragie cerebeloasă mare (±SDH/SAH) se prezintă, așa cum este descris în secțiunea I, mai sus și ar trebui să fie manageriată precum o SDH mare a fosei posterioare.

C. Diagnostic. IRM-ul este cea mai bună metodă imagistică de diagnostic pentru IPH, dar ETF-ul poate fi utilizat la nou-născuții prematuri sau atunci când investigația imagistică rapidă este necesară la patul bolnavului. CT-ul poate fi utilizat pentru evaluarea de urgență atunci când IRM-ul nu este disponibil rapid, dar expunerea la radiații trebuie evitată atunci când este posibil. CT este insensibil pentru detectarea micilor HIC ale fosei posterioare datorită artefactelor din jurul oaselor craniului. IRM-ul este cel mai indicat pentru a demonstra extensia și vârsta hemoragiei și prezența oricărei alte anomalii parenchimatoase. În plus, angiografia prin rezonanță magnetică poate fi utilă pentru a demonstra o anomalie vasculară, absența fluxului distal de un embol arterial, sau tromboza sinusului venos. În concluzie, IRM este mai util decât CT sau ETF în stabilirea etiologiei IPH și în determinarea cu exactitate a prognosticului pe termen lung pentru nou-născutul la termen. La nou-născutul prematur detectare hemoragiei din fosa posterioară poate fi îmbunătățită la examenul ETF prin abordarea fontanelelor mastoidă și posterioară

D. Management și prognostic

1. Tratamentul de urgență al IPH este similar cu cel pentru SDH și SAH, cele mai mici hemoragii necesitând doar un tratament simptomatic și suportiv, în timp ce o IPH mare cu compromitere neurologică severă va necesita intervenție neurochirurgicală promptă. Este important de diagnosticat și tratat orice patologie coexistentă cum ar fi infecția sau tromboza sinusului venos, deoarece aceste afecțiuni subiacente pot determina o injurie suplimentară, care poate avea un impact mai mare asupra prognosticului pe termen lung decât IPH în sine. O IPH mare, în special asociată cu GMH sau SAH/SDH, poate provoca hidrocefalie, care să necesite monitorizarea creșterii perimetrului cranian și a stării neurologice timp de zile până la săptămâni după rezolvarea IPH. În cazul unei IPH mari se impune follow-up imagistic prin IRM și/sau ETF, atât pentru a stabili severitatea și extensia injuriei, cât și pentru a exclude hidrocefalia sau malformațiile vasculare rămase.
2. Prognosticul pe termen lung depinde în mare măsură de localizarea și mărimea dar IPH și de VG a nou-născutului. O IPH mică poate avea relativ puține consecințe neurologice pe termen lung. IPH cerebrală mare poate duce la o tulburare convulsivă pe tot parcursul vieții, hemipareze sau alt tip de paralizie cerebrală (PC), dificultăți de hrănire și deficiențe cognitive, mergând de la dizabilități de învățare până la deficiențe intelectuale semnificative în funcție de localizarea și mărimea injuriei parenchimatoase. Hemoragia cerebeloasă focală la nou-născutul la termen are adesea un prognostic relativ bun, deși poate produce semne cerebeloase de ataxie, hipotonie, tremor, nistagmus și deficite cognitive ușoare. IPH cerebeloase mici, unilaterale, pot produce doar deficite minore, atât la prematuri cât și la nou-născuții la termen. În contrast, o IPH cerebeloasă extinsă, care distruge o porțiune semnificativă a cerebelului (ex. o injurie semnificativă bilaterală cerebeloasă), la un nou-născut prematur poate duce la dizabilități cognitive și motorii grave la acei nou-născuți care supraviețuiesc perioadei neonatale.[8]

IV. HEMORAGIA MATRICEI GERMINALE/HEMORAGIE INTRAVENTRICULARĂ

A. Etiologie și prognostic. Hemoragia matricei germinale (GMH, Germinal Matrix Hemorrhage)/hemoragia intraventriculară (IVH, Intraventricular Hemmorhage) este în principal întâlnită la nou-născuții prematuri, la care incidența este în prezent de 15-20% din nou-născuții <32 săptămâni VG, fiind neobișnuită la nou-născuții la termen. Etiologia și patogenia sunt diferite pentru nou-născuții la termen față de prematuri.

1. **La nou-născutul la termen** IVH primară provine în mod tipic din plexul coroid sau este legată de tromboza venoasă (±sinus) și infarctul talamic iar mult mai rar își are originea în reminiscențele mici ale matricei germinale subependimale. Patogenia IVH la nou-născuții la termen este mai probabil legată de asfixia perinatală, tromboza venoasă, traumatisme (provenite de la o expulzie dificilă) și/sau alți factori de risc. Un studiu a sugerat că IVH ar putea să apară secundar infarctului hemoragic venos produs în talamus la 63% dintre nou-născuții la termen, altfel sănătoși, cu IVH semnificativă clinic.[9] În astfel de cazuri pot exista tromboze ale venelor cerebrale interne, dar ocazional pot exista tromboze sinovenoase mai extinse.
2. **La nou-născuții prematuri, GMH/IVH provine din vasele involutive fragile ale matricei germinale subependimale, localizată în șanțul talamocaudat.** Există numeroși factori de risc care au fost incriminați în etiologia IVH, incluzând factori materni cum ar fi infecție/inflamație și hemoragie, lipsa de steroizi antenatali, factori externi precum și modul nașterii sau transportul neonatal la un alt spital și factorii genetici, din ce în ce mai recunoscuți, care predispun unii nou-născuți la IVH. Acești factori de risc contribuie cu toții la patogeneza GMH/IVH, care este în mare măsură dată de factori intravasculari, vasculari și extravasculari (Tabelul 54.2). Factorii de risc intravasculari sunt probabil cei mai importanți și sunt, de asemenea, cei mai supuși eforturilor de prevenire.
   a. Factorii de risc intravasculari care predispun la GMH/IVH includ ischemie/reperfuzie, creșteri ale fluxului sanguin cerebral (FSC), fluctuarea FSC

Tabelul 54.2. Factori de risc în patogenia GMH/IVH

Factori intravasculari	Ischemie/reperfuzie (ex. infuzie volemică după hipotensiune)
	FSC fluctuant (ex. în ventilația mecanică)
	Creșterea presiunii venoase cerebrale (ex. în presiunea intratoracică ridicată, de obicei în timpul ventilației mecanice)
	Creșterea FSC (ex. în hipertensiune, anemie, hipercarbie)
	Disfuncție plachetară și tulburări de coagulare
Factori vasculari	Capilare involutive, fragile cu diametru luminal larg
Factori extravasculari	Suport vascular deficient
	Activitatea fibrinolitică excesivă

GMH/IVH, hemoragia matricei germinale/hemoragia intraventriculară; FSC, flux sanguin cerebral.

și creșteri ale presiunii venoase cerebrale. Ischemia/reperfuzia apare frecvent atunci când hipotensiunea arterială este corectată. Acest scenariu apare adesea la scurt timp după naștere, atunci când un nou-născut prematur poate avea hipovolemie sau hipotensiune, care este tratată cu infuzie de coloid, ser fiziologic sau soluții hiperosmolare precum bicarbonatul de sodiu. Infuziile rapide de astfel de soluții sunt considerate factori ce contribuie la GMH/IVH. Într-adevăr, studiile pe modelul cățelușilor din rasa beagle au arătat că ischemia/reperfuzia (hipotensiune precipitată de extragerea de sânge urmată de infuzie volemică) produce în mod frecvent GMH/IVH.[10] Fluctuația de scurtă durată a FSC a fost asociată cu GMH/IVH la nou-născuții prematuri. Într-un studiu, nou-născuții cu fluctuații mari în velocitatea FSC la examenul Doppler US au fost mult mai susceptibili de a dezvolta GMH/IVH decât nou-născuții cu o viteză stabilă a FSC.[11] Fluctuațiile mari ale FSC au apărut de obicei la nou-născuții cu respirație asincronă cu ventilatorul, dar astfel de fluctuații, de exemplu, au fost, de asemenea, observate la nou-născuții cu persistența largă a canalului arterial sau hipotensiune. Creșterile presiunii venoase cerebrale sunt, de asemenea, factori favotizanți pentru GMH/IVH. Sursele acestor creșteri includ strategii de ventilație în care presiunea intratoracică este mare (ex. presiune pozitivă continuă înaltă în căile aeriene), pneumotorax, aspirație traheală, precum și travaliul și expulzia, în care compresia craniului fetal duce probabil la creșterea semnificativă a presiunii venoase cerebrale.[12] Într-adevăr, o incidență mai mare a GMH/IVH se intâlnește la nou-născuții prematuri cu o durată mai lungă a travaliului și la cei născuți vaginal, comparativ cu cei născuți prin cezariană. Cu toți acești factori intravasculari legați de modificările fluxului sanguin cerebral arterial și venos, rolul circulației

cerebrale cu **presiune-pasivă** devine probabil important. Câteva studii au arătat că nou-născuții prematuri, în special cei asfixiați, au o capacitate redusă de reglare a FSC ca răspuns la modificările tensiunii arteriale (deci „presiune-pasivă" a fluxului sangvin cerebral).[13,14] O astfel de autoreglare afectată pune nou-născutul, cu risc crescut pentru ruperea vaselor fragile ale matricei germinale, în fața unor creșteri semnificative ale presiunii arteriale și venoase cerebrale, în special atunci când ischemia precede o astfel de presiune crescută. Creșterile susținute ale FSC pot contribui, de asemenea, la GMH/IVH și pot fi cauzate de convulsii, hipercarbie, anemie și hipoglicemie, care au ca rezultat o creștere compensatorie a FSC. În plus față de factorii cerebrovasculari care afectează fluxul arterial sau venos, deficitul de coagulare și disfuncția plachetară sunt factori intravasculari care pot contribui la patogenia sau severitatea GMH/IVH.

b. Factorii vasculari care contribuie la GMH/IVH se referă la natura fragilă a vaselor involutive ale matricei germinale. În această arie vasele au diametru relativ mare, pereți subțiri, nu au musculara mucoasei și au puțină adventice; toți acești factori fac vasele deosebit de predispuse la ruptură.

c. Factorii de risc extravasculari ai GMH/IVH includ suportul extravascular deficient și probabil activitatea fibrinolitică excesivă la nou-născuții prematuri (vezi Tabelul 54.2).

B. Patogenie și complicații ale GMH/IVH. Cele două complicații majore ale GMH/IVH sunt **infarctul hemoragic periventricular (PVHI, periventricular hemmorhagic infarction) și dilatația ventriculară posthemorhagică (PVD, posthemorrhagic ventricular dilatation). Riscul ambelor complicații crește direct proporțional cu dimensiunea IVH.** Patogenia acestor două complicații este discutată aici.

1. **PVHI** a fost considerată anterior o extensie a unei IVH mari, prin urmare, adesea este menționată ca o IVH de gradul IV. Cu toate că această denumire este încă folosită în mare parte în literatura de specialitate, studiile neuropatologice au arătat că descoperirea unei leziuni hemoragice mari, de multe ori unilaterală sau asimetrică, situată dorsolateral de ventriculul lateral, **nu este o extensie a IVH originară, ci este o leziune separată, constând într-un infarct hemoragic venos.** Studiile neuropatologice demonstrează aspectul în formă de evantai al infarctului venos hemoragic tipic localizat în teritoriul de distribuție al venelor medulare care drenează în vena terminală și care rezultă prin obstruarea fluxului în vena terminală de către IVH mare ipsilaterală.[15] Dovezi care susțin noțiunea de obstrucție ce stă la baza patogeniei PVHI includ faptul că PVHI apare pe partea IVH-ului mai mare și studiile Doppler US arată scăderea marcată sau absența fluxului în vena terminală pe această parte.[15] Dovada neuropatologică suplimentară că PVHI este o leziune separată de IVH originară constă în faptul că învelișul ependimal al ventriculului lateral care separă IVH și PVHI rămâne intact în unele cazuri, demonstrând astfel că IVH nu se „extinde" în parenchimul cerebral adiacent. Prin urmare, PVHI este o complicație a unei IVH extinse, motiv pentru care unii autori se referă la ea ca la o leziune separată, și nu o consideră ca fiind un grad „mai mare" de IVH (gradul IV de IVH). Factorii de risc pentru dezvoltarea PVHI includ VG mică, scoruri Apgar mici, acidoză instalată imediat după naștere, canalul arterial permeabil, pneumotorax, hemoragie pulmonară și necesitatea de suport respirator important sau de susținere a tensiunii arteriale.[16]

2. **Dilatația ventriculară progresivă (PVD, progressive ventricular dilatation) sau hidrocefalia posthemorhagică (PHH, posthemorrhagic hydrocephalus – terminologia variază)** poate să apară în zile până la săptămâni după debutul MGH/IVH. Nu toate dilatațiile ventriculare progresează către hidrocefalie care să necesite tratament; prin urmare, termenii sunt folosiți cu semnificații ușor diferite (vezi Secțiunea IV.C.3 pentru cursul clinic al PVD). Patogeneza *PVD progresive* se poate referi în parte la afectarea reabsorbției LCR și/sau la obstrucția apeductului sau foramenului Luschka sau Magendie prin particulele cheagului.[17] Cu toate acestea, alte mecanisme ar putea juca un rol important în patogeneza PVD. Nivelurile ridicate de TGF-β1 găsite în LCR în urma IVH, preponderent la nou-născuți cu PVD; TGF-β1 suprareglează genele pentru proteinele matricei extracelulare, care elaborează o „cicatrice" ce poate bloca fluxul de LCR și/sau reabsorbția LCR-ului.[17-19] În plus, pulsațiile arteriale restricționate (de exemplu, datorită scăderii complianței intracraniene) au fost incriminate ca stând la baza hidrocefaliei cronice în cazurile hidrodinamice ale hidrocefaliei.[20] **Patogenia leziunii cerebrale rezultând din PVD** este probabil legată în mare parte de hipoxia-ischemia regională și de distensia mecanică a substanței albe periventriculare, conform studiilor umane și pe animale.[21-24] În plus, prezența fierului legat nonproteic în LCR-ul nou-născuților cu PVD poate conduce la generarea de specii reactive de oxigen, care la rândul lor contribuie la injuria oligodendrocitelor imature din substanța albă.[25] Afectarea cerebrală asociată cu PVD este în principal o injurie cerebrală bilaterală a materiei albe (WMI, white matter injury) similară cu PVL atât neuropatologic cât si în ceea ce privește prognosticul pe termen lung.[24,26,27]

C. Tablou clinic

1. **GMH/IVH** la nou-născuții prematuri este de obicei un sindrom clinic silențios, de aceea este diagnosticat numai atunci când se realizează un ETF de rutină. Marea majoritate a acestor hemoragii apar la 72 de ore postnatal, de aceea în multe maternități ETF-ul se efectuează de rutină în primele 3-4 zile de la naștere pentru prematurii cu VG <32 de săptămâni. Nou-născuții cu IVH mari pot prezenta la examenul fizic fontanela bombată, anemie, scăderea nivelului de conștiență și a mișcărilor spontane, hipotonie, mișcări anormale ale ochilor, sau deviația oblică a globilor oculari. Rar, un nou-născut se va prezenta cu o deteriorare neurologică severă și rapidă cu fontanela bombată sau în tensiune, obnubilare sau comă, hipotonie severă și lipsa mișcărilor spontane, postura tonică generalizată, considerată drept convulsie, dar fără să aibă o corelație pe electroencefalogramă.

2. **Nou-născutul la termen cu IVH se prezintă de obicei cu semne precum convulsii, apnee, iritabilitate sau letargie, vărsături cu deshidratare, sau fontanelă bombată.** Ventriculomegalia este adesea prezentă la momentul diagnosticării hemoragiei intraventriculare. IVH poate fi omisă inițial, astfel încât nou-născuții pot să fie externați acasă după naștere și apoi să se prezinte în prima săptămână după naștere cu semnele clinice enumerate mai devreme.

3. **PVD se poate dezvolta în zile până la săptămâni după IVH** și se poate prezenta cu dehiscența suturilor, scăderea nivelului de conștiență, apnei lungi sau agravarea statusului respirator, dificultăți de alimentație, creșterea circumferintei

Tabelul 54.3. Clasificarea GMH/IVH

Sistem de gradare	Severitatea MGH/IVH	Descrierea constatărilor
Papile[29]	I	GMH izolată (nu IVH)
	II	IVH fără dilatație ventriculară
	III	IVH cu dilatație ventriculară
	IV	IVH cu hemoragie parenchimatoasă
Volpe[2]	I	GMH fără sau cu IVH minimă (<10% din volumul ventricular)
	II	IVH ocupând 10-50% din suprafața ventriculară în secțiunea parasagitală
	III	IVH ocupând >50% din suprafața ventriculară în secțiunea parasagitală, de obicei destinde ventriculul lateral *(la momentul diagnosticului IVH)*
	Notație separată	Hiperecogenitate periventriculară (localizare și extensie)

GMH/IVH, hemoragia matricei germinale/hemoragie intraventriculară.

capului (depășind percentilele de pe diagramele de creștere), fontanela bombată, afectarea privirii în sus sau semnul apusului de soare. Cu toate acestea, PVD este adesea relativ asimptomatică la prematuri, deoarece PIC este normal la această grupă, care are particularitatea dilatării progresive lente, iar semnele PVD sunt relativ nespecifice. Astfel, scanarea ETF seriată este crucială pentru diagnosticul PVD la prematurii cu IVH cunoscută. Un studiu retrospectiv la nou-născuții cu greutate la naștere <1.500 g, care au dezvoltat IVH și au supraviețuit cel puțin 14 zile a arătat că 50% dintre acești nou-născuți nu vor prezenta dilatare ventriculară, 25% vor dezvolta dilatare ventriculară nonprogresivă (sau ventriculomegalie stabilă), iar restul de 25% vor dezvolta PVD.[28] Incidența PVD crește odată cu severitatea GMH/IVH; este mai puțin frecventă în IVH de gradul III (Tabelul 54.3) (până la 12%), dar apare la până la 75% din nou-născuții cu IVH de gradul III ± PVHI. Incidența DVP este, de asemenea, cu atât mai mare cu cât VG este mai mică la naștere. Dilatarea ventriculară poate progresa rapid (în decurs de câteva zile) sau lent (în săptămâni). Aproximativ 40% din nou-născuții cu DVP vor avea parte de resorbție spontană a DVP fără niciun tratament. Restul de 60% în general necesită tratament medical și/sau chirurgical (~15% dintre acești nou-născuți nu supraviețuiesc).

D. Diagnostic

1. **Diagnosticul de GMH/IVH este aproape invariabil pus de ETF portabil în timp real la nou-născuții prematuri.** Noi facem studii ETF de rutină la toți nou-născuții <32 săptămâni VG la naștere, dar pragul VG pentru

efectuarea screeningului ETF în SUA variază de la 30 la 32 de săptămâni în diferite instituții. Un examen ETF poate fi necesar la nou-născuții cu VG >32 săptămâni care au factori de risc, cum ar fi asfixia perinatală sau pneumotorax în tensiune, sau care prezintă semne neurologice de alarmă, așa cum au fost descrise mai devreme. Executăm studii ETF de rutină în jurul vârstei de 7, 30 și 60 zile (sau chiar înainte de externare) pentru nou-născuți <32 săptămâni VG (sau greutatea la naștere <1.500 g). Pentru nou-născuții instabili, la care ETF-ul poate schimba managementul, vom realiza, de asemenea, investigația în primele zile după naștere. La nou-născutul foarte grav, cu greutate foarte scăzută la naștere, se consideră a fi necesar un prim ETF în primele 24 ore de la naștere, deoarece o mare IVH cu/fără patologie intracraniană supraadăugată (ex. PVHI) poate fi un factor important în luarea în consideratie a redirecționării obiectivelor de îngrijire. De asemenea, pentru o IVH mare la nou-născuții foarte prematuri, foarte afectați, pot fi necesare investigații ETF de follow-up mai devreme, pentru a determina dacă există o dilatare ventriculară rapidă progresivă, care apare mai frecvent la prematurii mici. Nou-născuții cu GMH/IVH necesită ETF mai frecvente decât nou-născuții fără GMH/IVH pentru a monitoriza complicațiile acestui tip de hemoragie, cum ar fi PVD și PVHI și pentru alte leziuni cum ar fi PVL (a se vedea secțiunea V, în următorul text) sau hemoragia cerebeloasă. În plus, orice prematur care dezvoltă semne neurologice anormale sau are un factor de risc semnificativ pentru IVH (precum pneumotorax, sepsis, hipotensiune bruscă sau pierderi volemice de orice etiologie) ar trebui supus unui ETF mai târziu în cursul internării în secția de terapie intensivă neonatală (TINN).

2. **Clasificarea GMH/IVH este importantă pentru determinarea managementului și prognosticului.** Două sisteme sunt utilizate pe scară largă pentru clasificarea GMH/IVH așa cum este prezentat în Tabelul 54.3.[2,29] Clasificarea GMH/IVH ar trebui să fie făcută pe baza celei mai precoce examinării ETF obținută, cand IVH-ul în sine este la dimensiunea maximă. De reținut că dilatarea ventriculară, care apare în câteva zile sau săptămâni după GMH/IVH, **nu** este considerată un grad III de IVH dacă IVH originară a fost de gradul I sau II; ea reprezintă fie DVP, fie ventriculomegalie secundară pierderii de volum parenchimatos. Având în vedere variabilitatea în sistemele de clasificare și în interpretarea ETF, o descriere detaliată a constatărilor ETF este mai informativă decât atribuirea unui grad de GMH/IVH. În mod specific, descrierea trebuie să includă următoarele:
   a. Prezența sau absența hemoragiei în matricea germinală
   b. Lateralitatea (sau bilateralitatea) hemoragiei
   c. Prezența sau absența hemoragiei în fiecare ventricul, inclusiv volumul hemoragiei în raport cu dimensiunea ventriculilor
   d. Prezența sau absența ecogenității (sânge sau alte anomalii) în parenchimul cerebral, cu specificarea localizării și dimensiunilor ecogenității
   e. Prezența sau absența dilatării ventriculare, cu măsurarea dimensiunilor ventriculare atunci când ventriculii sunt lărgiți
   f. Prezența sau absența oricărei alte hemoragii intracraniane (ex. SAH) sau anomalii parenchimatoase

3. **La nou-născutul la termen IVH este de obicei diagnosticat atunci când un examen ETF sau IMR este realizat pentru convulsii, apnee, sau starea mentală anormală.** Un ETF este suficient pentru a detecta IVH, dar IRM-ul cerebral este superior pentru demonstrarea altor leziuni care pot fi asociate cu IVH la nou-născuții la termen cum ar fi leziunile cerebrale hipoxic-ischemice sau infarctul hemoragic talamic, cu sau fără tromboză venoasă de sinus, în special atunci când sunt incluse secvențe venografice RM de susceptibilitate ponderată, de difuzie-ponderată (vezi Tabelul 54.3).

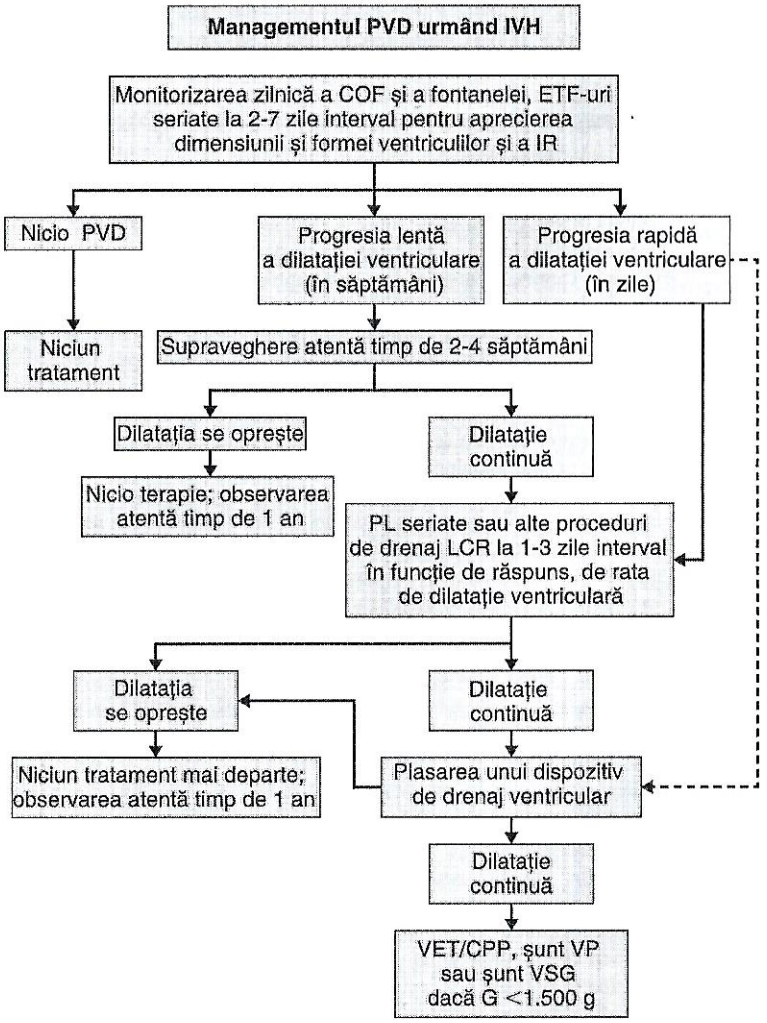
E. Management și prognostic

1. **Prevenirea GMH/IVH ar trebui să fie obiectivul principal;** scăderea incidenței GMH/IVH începând din anii 1980 este probabil legată de numeroase îmbunătățiri în îngrijirea mamei și a nou-născuților, cu toate că incidența a scăzut în continuare doar modest în ultimul deceniu.[30] Deși s-a demonstrat clar că administrarea antenatală de **glucocorticoizi** duce la scăderea incidenței GMH/IVH, administrarea antenatală de fenobarbital, vitamina K și sulfat de magneziu nu și-a arătat în mod concludent rolul în prevenția GMH/IVH. Prevenirea postnatală a GMH/IVH trebuie să fie îndreptată către factorii de risc subliniați anterior în secțiunea IV.A. În special infuziile de soluții coloidale sau hiperosmolare trebuie administrate lent atunci când este posibil și toate eforturile trebuie direcționate spre evitarea hipotensiunii și a fluctuațiilor mari sau creșterilor susținute ale tensiunii arteriale sau a presiunii venoase cerebrale. Ibuprofenul profilactic și indometacinul administrate pentru a închide PDA au fost amândouă asociate cu reducerea IVH severă și a PVHI în unele studii, nu a fost înregistrată nici o diferență în cea ce privește prognosticul neurologic pe termen lung, iar aceste medicamente nu sunt recomandate în mod obișnuit numai pentru prevenirea IVH. Eliminarea fluctuațiilor FSC legate de ventilația mecanică poate fi realizată prin administrarea medicației sedative. Această recomandare se bazează pe studiul randomizat care a arătat o reducere semnificativă a incidenței GMH/IVH la prematurii cu FSC fluctuant, care au fost relaxați muscular în primele 72 de ore după naștere, comparativ cu nou-născuții care nu au fost relaxați muscular.[31] Noi nu realizăm relaxare musculară de rutină la prematuri din cauza numeroaselor riscuri asociate cu această intervenție, dar asigurăm sedare în funcție de necesități.

2. **Managementul GMH/IVH la nou-născuții prematuri constă în mare parte din îngrijiri suportive** monitorizarea și tratarea complicațiilor GMH/IVH. Poate să apară o creștere a dimensiunii GMH/IVH; astfel că îngrijirea adecvată precoce poate preveni extinderea IVH. Tratamentul de susținere trebuie direcționat spre menținerea perfuziei cerebrale stabile, prin menținerea normală a tensiunii arteriale, volumului circulant, electroliților și gazelor sanguine. Transfuziile de concentrat eritrocitar pot fi necesare în cazuri de IVH mare pentru a restabili volumul sanguin normal și hematocritul. Trombocitopenia sau tulburările de coagulare trebuie corectate.

3. **Managementul IVH la nou-născutul la termen este direcționat către îngrijirea de susținere a copilului și tratamentul convulsiilor în timpul fazei acute.** Cu toate acestea, deoarece IVH simptomatic la acest grup de nou-născuți este frecvent mare, PVD se dezvoltă la mulți dintre pacienți și poate necesita PL seriate și/sau eventual plasare de șunt ventriculoperitoneal la aproximativ 50% dintre ei.

4. **Managementul PVD constă în monitorizarea atentă a dimensiunilor ventriculilor prin ETF seriate și în intervenția corespunzătoare atunci când este necesar pentru a reduce acumularea de LCR, cum ar fi PL seriate**



Figurea 54.1. Algoritmul recomandat pentru managementul dilatării ventriculare posthemoragice (DVP), urmând după hemoragia intraventriculară (IVH). COF, circumferință occipito-frontală; USC, ultrasonografie craniană (ETF); IR, indicele de rezistivitate; PL, puncție lombară; LCR, lichid cefalorahidian; VET/CPP, ventriculostomia endoscopică a ventriculului al treilea combinată cu cauterizarea plexului coroid; VP, ventriculoperitoneal; VSG, ventriculosubgaleal.

pentru a evacua LCR-ul, intervenții chirurgicale pentru a devia fluxul de LCR și rar, medicamente pentru a reduce producția de LCR (Fig. 54.1). Obiectivele tratamentului sunt reducerea ventriculomegaliei și eliminarea sângelui, ambele putând contribui la patogeneza injuriei cerebrale (a se vedea secțiunea IV.B.2) și, posibil, pentru a preveni necesitatea unui șunt permanent. Îndepărtarea LCR-ului a demonstrat îmbunătățirea perfuziei cerebrale, a metabolismului și a funcției neurofiziologice la nou-născuții cu PVD.[21,32-34] Numeroasele studii pe animale și unele date umane sugerează că tratamentul precoce al PVD poate îmbunătăți prognosticul neurologic,[35-38] deși cele mai multe studii clinice umane referitoare la tratamentul medicamentos sau intervențional al PVD nu au demonstrat îmbunătățirea acestuia. Există studii în curs de desfășurare cu privire la managementul PVD, astfel încât date suplimentare pot fi în curând disponibile pentru a ghida managementul.

a. În cazurile de **PVD lent progresivă** (în mai multe săptămâni), monitorizarea atentă a stării clinice (în special a COF, a fontanelei suturilor) dar și a mărimii ventriculilor (prin ETF) poate fi suficientă. Multe astfel de cazuri vor avea rezoluție spontană a PVD, fără să necesite intervenție sau vor evolua spre ventriculomegalie stabilă. **Este esențial să se determine prin ETF seriate care nou-născuți au dilatare ventriculară progresivă care să necesite terapie, versus acei nou-născuți care au ventriculomegalie stabilă (ex. cauzată de ventriculomegalia atrofică asociată cu PVL).**

b. Când ETF seriate arată PVD persistentă este, de obicei, necesară intervenția, în special în cazul nou-născuților care prezintă semne clinice legate de PVD (ex., agravarea stării clinice, bombarea fontanelei, suturi dehiscente, creșterea anormal de rapidă a COF). De remarcat că în prezent nu există un consens în ceea ce privește pragul pentru inițierea intervenției sau cea mai bună strategie de management. Un studiu retrospectiv a sugerat că tratamentul inițiat înainte ca dimensiunea ventriculilor să ajungă la percentila 97 + 4 mm a dus la îmbunătățirea prognosticului neurologic pe termen lung,[38] dar niciun studiu prospectiv intervențional (medicamentos și/sau procedural) nu a demonstrat un beneficiu clar al intervenției asupra prognosticului. **Noi tipic începem terapia când dilatarea progresivă persistă timp de aproximativ 1-2 săptămâni la nou-născuții cu semne clinice**, cu toate că rata de dilatare ventriculară și dimensiunea ventriculilor sunt evaluate în fiecare caz pentru a decide dacă tratamentul trebuie inițiat mai devreme sau mai târziu. Noi folosim o combinație între măsurarea dimensiunii ventriculilor, rata de PVD, indicele de rezistivitate (IR) (a se vedea următorul text), precum și evoluția clinică a nou-născutului pentru a decide când să se inițieze un tratament, această metodă fiind mai utilă decât utilizarea singulară a măsurării dimensiunii ventriculilor cu o limită superioară (ex. percentila 97 + 4 mm).[39] PL terapeutice pentru a evacua LCR-ul pot fi efectuate la fiecare 1-3 zile (îndepărtând 10-15 mL de LCR per kg greutate corporală), în funcție de rata de dilatație ventriculară și eficiența îndepărtării LCR-ului. Presiunea de deschidere trebuie să fie măsurată ori de câte ori este posibil pentru a ajuta la ghidarea terapiei. Un ETF efectuat înainte și după îndepărtarea LCR-ului este adesea util în stabilirea diagnosticului de PVD și în determinarea efectului evacuării LCR-ului asupra reducerii dimensiunii ventriculilor.[34] Dacă PVD este rapid progresivă, pot fi necesare evacuări zilnice sau intervenție chirurgicală precoce cu șunt subgaleal sau drenaj extern.

c. Măsurarea IR poate fi de ajutor în ghidarea managementului PVD. IR este o măsură a rezistenței la fluxul sanguin și poate să indice când complianța intracraniană este mică și perfuzia cerebrală scăzută. Deoarece scăderile persistente sau intermitente ale perfuziei cerebrale pot duce la leziuni cerebrale ischemice, vom folosi măsurarea IR pentru a ajuta la ghidarea tratamentului

PVD. **IR este obținut prin măsurarea velocităților fluxului sanguin sistolic și diastolic prin Doppler US** (de obicei în artera cerebrală anterioară) și se calculează conform formulei:

$$IR = \frac{(sistolic - diastolic)}{sistolic}$$

unde „sistolic" se referă la velocitatea fluxului sanguin sistolic și „diastolic" se referă la viteza fluxului sanguin diastolic. Valorile normale ale IR sunt <0,7 la nou-născuți și valorile de bază >0,9-1,0 indică faptul că fluxul diastolic la nivelul creierului este compromis. Ocazional vor fi înregistrate valori IR >1 datorită inversării fluxului în timpul diastolei, care ar putea pune nou-născutul în pericol pentru injurie cerebrală ischemică în curs de desfășurare. O creștere semnificativă a IR față de valorile de bază ale IR când este aplicată o compresie blândă la nivelul fontanelei poate indica compromiterea hemodinamică și necesitatea de a evacua LCR-ul. Noi de obicei considerăm o creștere de >30% a IR prin compresie față de IR de bază, sau un IR de bază >0,9 ca o indicație pentru evacuarea LCR-ului.[40] De reținut că la interpretarea IR trebuie să se ia în considerare prezența altor condiții care pot afecta fluxul de sânge sistolic și/sau diastolic, cum ar fi un PDA mare sau utilizarea ventilației cu frecvență înaltă.

d. O combinație între statusul clinic al nou-născutului, dimensiunea și forma ventriculului apreciate prin ETF seriate, măsurarea PIC prin manometrie, a IR prin Doppler US și răspunsul la evacuarea LCR-ului ar trebui să fie utilizată pentru a determina **necesitatea și frecvența procedurilor de evacuare a LCR** sau a altor intervenții de reducere a volumului LCR-ului intraventricular și de minimizare a riscul de injurie cerebrală ischemică (vezi Fig. 54.1).

e. În cazul în care terapia medicală nu reduce cu succes dimensiunea ventriculului și/sau PVD este rapid progresivă, intervenția chirurgicală este indicată. Un șunt ventriculosubgaleal (VSG), un dispozitiv de acces ventricular (rezervor) sau drenaj ventricular extern trebuie plasate. Noi preferăm introducerea unui VSG, deoarece el oferă drenajul continuu al LCR și, prin urmare, potențialul de a menține dimensiunea normală a ventriculului și perfuzia cerebrală adecvată; spre deosebire de evacuarea intermitentă a LCR-ului prin puncții spinale sau ventriculare. Un VSG poate fi suficient pentru drenarea adecvată a LCR-ului în spațiul subgaleal timp de zile până la săptămâni, deși poate furniza un drenaj insuficient sau se poate înfunda cu anumite particule.[41] Dacă există drenaj LCR insuficient prin VSG, LCR-ul poate fi îndepărtat intermitent printr-un ac plasat în rezervorul VSG (sau printr-un dispozitiv de acces ventricular) la fiecare 1-3 zile, precum în PL seriate. Drenurile ventriculare externe sunt mai puțin agreate de neurochirurgii noștri din cauza riscului de infecții, mai ales în cazul cateterului netunelat subcutanat, deși ele oferă terapia ideală de drenaj LCR *continuu* (mai degrabă decât intermitent).

f. Acetazolamida și furosemidul sunt inhibitori ai anhidrazei carbonice care pot fi utilizați pentru a reduce producția de LCR. Cu toate acestea, utilizarea lor combinată de multe ori produce tulburări electrolitice,

nefrocalcinoză și poate fi asociată cu un prognostic neurologic mai nefavorabil pe termen lung.[42,43] Din aceste motive, utilizarea acetazolamidei și a furosemidului împreună a căzut în dizgrație și folosim foarte rar acești agenți în practica noastră curentă. Un studiu multicentric larg al acestor doi agenți utilizați împreună nu a arătat nicio ameliorare a prognosticului neurologic comparativ cu „terapia standard", deși grupul de terapie standard nu a fost controlat conform unui protocol standardizat, iar tratamentul a fost inițiat doar odată ce PVD a fost bine stabilită.[42,43] Acetazolamida ar putea fi luată în considerare pentru cazurile în care evacuarea intermitentă a LCR nu este posibilă prin PL, puncție ventriculară sau procedură chirurgicală de drenaj, pentru a reduce frecvența procedurilor de evacuare intermitentă a LCR, de exemplu la nou-născuții foarte mici sau cu stare critică la care o procedură chirurgicală are un risc inacceptabil de ridicat. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea monoterapiei cu acetazolamidă pentru PVD nu a fost demonstrată în studii largi iar farmacoterapia singură este insuficientă în cele mai severe cazuri de PVD.

g. Terapia fibrinolitică singulară nu a demonstrat că previne PVD în cinci studii separate a cinci agenți fibrinolitici diferiți.[44] Un studiu pilot de terapie fibrinolitică, irigație și drenaj continuu (denumit „DRIFT" – DRainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy) realizat pe 24 de nou-născuți cu PVD a arătat o reducere promițătoare a incidenței chirurgiei de șunt, mortalității și dizabilității în comparație cu grupurile de control mai vechi.[45] Cu toate acestea, atunci când această terapie cu risc crescut, foarte intensivă a fost testată într-un studiu multicentric mai mare, efectele secundare au depășit beneficiul.[46] Din 34 de nou-născuți tratați cu DRIFT în acest al doilea studiu, 2 au murit și 13 au primit un șunt ventriculoperitoneal (VP) (44%), în timp ce din 36 de nou-născuți tratați cu terapia standard (puncții lombare sau ventriculare), 5 au murit și 14 au suferit intervenție de plasare de șunt (50%).[46] În mod remarcabil, 12 din 34 de pacienți tratați cu DRIFT au avut un IVH secundar, în timp ce numai 3 din 36 din grupul de terapie standard au avut în plus IVH. Acest al doilea studiu a aratat că DRIFT ar fi fost de ajutor în reducerea incidenței dizabilității cognitive severe la un subset de nou-născuți,[47] dar riscurile globale ale terapiei au fost mai mari decât în studiul-pilot; astfel că această terapie nu a fost adoptată pe scară largă.

h. Dacă DVP persistă >4 săptămâni în ciuda terapiei medicale așa cum a fost descrisă mai devreme, va fi nevoie, de un șunt permanent. Însă un șunt permanent VP poate fi plasat numai după ce nou-născuții cântaresc >1.500-2.000 g și sunt suficient de stabili ca să suporte această intervenție. Dacă nou-născuții cântăresc <1.500 g, un șunt VSG,[41] drenaj extern sau un dispozitiv de acces ventricular va fi necesar (dacă nu sunt deja introduse) până când nou-născutul este suficient de mare pentru a suporta plasarea unui șunt permanent. O ventriculostomie endoscopică a celui de-al treilea ventricul (ETV, endoscopic third ventriculostomy) combinată cu procedura de cauterizare a plexului coroid (CPC) (ETV/CPC) poate fi încercată, în loc de șuntul VP, în centre care au experiență pentru această procedură, evitând astfel complicațiile asociate cu un șunt permanent.[48] Succesul unui ETV este mai probabil în cazul în care nu există nicio cicatrice în cisterna prepontină, în cazul în care apeductul este obstrucționat și în cazul în care se efectuează cauterizarea plexului coroid.[49] În funcție de acești factori, eșecul poate apărea

până în 60% din cazuri, de obicei în decurs de 6 luni de la procedură iar șuntul VP va trebui în cele din urmă plasat.

i. Rareori PVD va reapărea în săptămâni până la luni, în ciuda rezoluției aparente din perioada neonatală.[50] Monitorizarea creșterii circumferinței craniene și a fontanelei ar trebui să continue după externarea acasă pe parcursul primului an de viață (vezi Fig. 54.1).

5. **Prognosticul pe termen lung pentru nou-născuți cu GMH/IVH variază considerabil în funcție de severitatea IVH, complicațiile IVH sau alte leziuni cerebrale, greutatea la naștere/VG și alte afecțiuni semnificative care influențează rezultatul neurologic.** Câteva studii arată că nou-născuții prematuri cu IVH gradele I-II au un risc crescut de PC și/sau tulburări cognitive, comparativ cu cei fără IVH.[51-53] Un studiu a arătat că mai mult de 50% dintre adolescenții născuți la <32 săptămâni VG au avut dificultăți școlare, IVH fiind un factor de risc major.[54] Acestea fiind spuse, aceste deficiențe cognitive probabil se referă cel puțin în parte la coexistența injuriei substanței albe (WMI) cerebrale (PVL, vezi secțiunea următoare), care are mulți dintre factorii de risc ai GMH/IVH. Nou-născuți cu ventriculomegalie vizibilă la ETF, cu sau fără GMH/IVH au risc crescut pentru deficiențe neurologice pe termen lung, probabil pentru că ventriculomegalia ușoară este o consecință a WMI care duce la unele atrofii cerebrale.[55] A fost dificil să se definească contribuțiile separate ale micilor GMH/IVH și ale WMI cerebrale, în special pentru că aceste leziuni coexistă frecvent, iar aceasta din urmă este adesea omisă la ETF. Nou-născuții cu gradul III de IVH au în mod clar risc mai mare pentru deficiențe cognitive și motorii, cu toate că acești copii dezvoltă frecvent complicații ale IVH sau alte leziuni neuropatologice, cum ar fi PVL, care probabil contribuie semnificativ la prognosticul lor neurologic. De remarcat că nou-născuții cu IVH gradul III și cei cu PVHI („gradul IV de IVH") sunt adesea grupați împreună în studiile privind prognosticul. MRI-ul este superior ETF-ului în cea ce privește îmbunătățirea detectării, clasificării și, prin urmare, a prognosticului GMH/IVH și a complicațiilor asociate, precum și în detectarea altor leziuni neuropatologice, cum ar fi WMI periventriculare.[56,57]

Nou-născuții cu cele două complicații majore ale IVH și anume PVHI și PVD, sunt la risc mult mai mare pentru deficiențe neurologice decât cei cu IVH izolată. Nou-născuții cu PVD/PHH, necesitând intervenție semnificativă, manifestă adesea dipareză spastică și deficiențe cognitive datorate WMI bilaterale periventriculare. Nou-născuții cu o PVHI unilaterală, localizată, dezvoltă de obicei o hemipareză spastică care afectează brațul și piciorul, cu deficiențe cognitive minime sau ușoare.[58] Quatripareza și deficitele cognitive semnificative (inclusiv retard mintal) sunt mult mai probabile în cazul în care PVHI este extinsă sau bilaterală, sau în cazul în care există, de asemenea, PVL coexistentă.[59] În plus față de deficiențele cognitive și motorii, nou-născuții cu PHH severă și/sau PVHI sunt la risc pentru dezvoltarea deficiențelor vizuale cerebrale și a epilepsiei.[59]

Prognosticul nou-născuților la termen cu IVH se referă la alți factori decât IVH singulară, deoarece IVH necomplicate, mici în această populație au un prognostic favorabil. Acest lucru este probabil legat în mare parte de lipsa oricăror celule progenitoare neuronale rămase în matricea germinală la vârsta de gestație la termen, care ar putea fi lezate sau distruse de mici GMH/IVH. Nou-născuții cu antecedente de traumatism sau asfixie perinatală sau cu dovezi neuroimagistice de infarct hemoragic talamic, leziuni cerebrale hipoxic-ischemice sau alte leziuni parenchimatoase, au un risc crescut de deficite cognitive și/sau motorii semnificative și de epilepsie.

V. INJURIA SUBSTANȚEI ALBE/LEUCOMALACIA PERIVENTRICULARĂ

A. Etiologie și patogenie. Leucomalacia periventriculară (PVL, periventricular leukomalacia) este o leziune neurologică întâlnită predominant la nou-născuții prematuri care stă cel mai frecvent la baza dizabilităților si deficiențelor cognitive, motorii și senzoriale copiilor prematuri. Incidența reală a leucomalaciei nu este cunoscută, în mare parte deoarece detectarea formei ușoare a acestei leziuni este dificilă folosind neuroimagistica convențională dar și pentru că pragul pentru determinarea anomaliei de semnal, cu importanță clinică, în substanța albă cerebrală, nu a fost definit riguros. Injuria substanței albe (WMI, white matter injury) este un termen folosit din ce în ce mai mult în locul tradiționalului termen PVL sau leucoencefalopatia periventriculară, deși termenul PVL este încă utilizat frecvent. WMI este un termen ceva mai larg decât PVL prin aceea că el denotă leziunea difuză a substanței albe cerebrale, care se extinde dincolo de regiunile periventriculare, definite în studiile neuropatologice și ultrasonografice inițiale și este cel mai adesea o leziune nonchistică. Incidența PVL chistice a scăzut de-a lungul anilor, cu o rată de <1% din nou-născuții prematuri, născuți în 2000-2002 cu greutatea la naștere ≤1.500 g într-un centru.[60] Un termen și mai cuprinzător, *encefalopatia de prematuritate*, a fost propus de Volpe[61] pentru a include constatările anomaliilor neuronale din structurile substanței cenușii, demonstrate prin studii neuropatologice și neuroimagistice, în plus față de WMI. Acest termen nu este încă utilizat pe scară largă în literatura de specialitate, dar este un termen care reflectă evidența în creștere că nou-născuții prematuri suferă o injurie a creierului care afectează multe structuri ale substanței cenușii, în plus față de substanța albă cerebrală și dezvoltarea alterată a creierului. De reținut că WMI cu un pattern imagistic similar cu PVL la nou-născuții prematuri a fost, de asemenea, raportată la nou-născuții la termen,[62] în special la cei cu boli cardiace congenitale.[63]

Neuropatologia caracteristică PVL a fost descrisă pentru prima dată în detaliu de Banker și Larroche[64] în clasicul lor raport din 1962 al caracteristicilor histologice din 51 de specimene de autopsie. Ei au descris caracteristicile clasice ale PVL, care includ zone bilaterale de necroză focală, gliozã și distrucții ale axonilor, cu așa-numitele „retracții axonale în formă de bile și bulbi". Distribuția topografică a leziunilor a fost observată ca fiind situată în substanța albă periventriculară dorsolaterală a ventriculilor laterali, în primul rând anterior de cornul frontal (la nivelul foramenului lui Monro) și lateral de coarnele occipitale. Ei au observat un episod sever „anoxic" apărut la 50 din 51 de nou-născuții la care leziunile au fost observate în mod constant la granița zonei de irigație vasculară și că 75% din grup au fost născuți prematur. Ei au sugerat astfel două caracteristici cheie ale patogenezei PVL și anume, (i) hipoxia-ischemia afectează regiunile de „watershed" (teritorii de graniță dintre zonele de distribuție ale arterelor cerebrale mari) ale materiei albe și (ii) o vulnerabilitate deosebită a materiei albe periventriculare a creierului prematur. Studii neuropatologice ulterioare au extins aceste observații, demonstrând că în multe cazuri PVL este formată atât din arii de necroză

focală (care devin chistice), cât și dintr-o leziune difuză a substanței albe. Studiile de neuropatologie au demonstrat că focarele necrotice pot fi destul de mici, de ordinul a <1-5 mm,[65] prin urmare, nu sunt detectabile prin cele mai multe tehnici imagistice (acest lucru nu contrazice observarea unei incidențe reduse a PVL chistice prin studii de imagistică la nou-născuții supraviețuitori). Leziunea difuză a materiei albe constă din hipertrofierea astrocitelor și pierderea de oligodendrocite și este urmată de o scădere globală a volumului de mielină a substanței albe cerebrale. Este interesant că analiza IRM volumetrică demonstrează o reducere semnificativă a volumului materiei cenușii corticale și subcorticale (mai degrabă decât al volumului materiei albe) la nou-născuții și copiii născuți prematur.[66-68] Aceste studii IRM au fost confirmate de studii neuropatologice recente care arată că la nou-născuții prematuri există o pierdere semnificativă neuronală și glioză în talamus, ganglionii bazali și cortexul cerebral asociată cu WMI.[65,60-71] Astfel, aceste date IRM cantitative și neuropatologice confirmă că noțiunea PVL sau WMI implică mult mai multă injurie și distrucție difuză a creierului în curs de dezvoltare, cuprinzând atât anomalii neuronale precum și ale materiei albe.[61]

Această leziune distinctivă de PVL, găsită în materia albă imatură a nou-născuților prematuri, rezultă probabil din interacțiunea mai multor factori patogenici. **Mai mulți factori majori au fost identificați până în prezent: (i) hipoxia-ischemia, (ii) vulnerabilitatea intrinsecă a substanței cerebrale albe a nou-născutului prematur și (iii) infecția/inflamația.**[72] Acești trei factori majori vor fi discutați pe scurt în cele ce urmează. În primul rând, Banker și Larroche[64] au sugerat inițial că PVL a apărut în zonele de graniță vasculară din substanța albă cerebrală și că ischemia ar putea să afecteze în mod preferențial aceste zone. Autori ulteriori au definit în continuare aceste zone folosind injectarea postmortem a vaselor de sânge pentru a demonstra prezența zonelor terminale și de frontieră vasculară din materia albă periventriculară, unde PVL este găsită.[73,74] Se presupune că acestea sunt zone „watershed", vulnerabile la leziuni ischemice în timpul perioadelor de compromitere vasculară. În plus, există dovezi care sugerează prezența unei circulații de presiune pasivă la subgrupul de nou-născuți prematuri, cea ce predispune acești copii la injurii cerebrale hipoxic-ischemice.[13,75]

În al doilea rând, Banker și Larroche[64] au propus mai întâi ipoteza că materia albă periventriculară a nou-născutului prematur poate fi mai vulnerabilă la anoxie decât creierul matur. O vulnerabilitate legată de maturare a substanței albe periventriculare este sugerată de faptul că PVL apare mult mai frecvent la prematuri decât la nou-născuții la termen. Mai precis, observația că leziunea difuză PVL afectează oligodendrocitele (conducând la pierderea mielinei) cu păstrarea relativă a altor elemente celulare sugerează că oligodendrocitul imatur este celula cea mai vulnerabilă la injurie. Oligodendrocitele imature sunt susceptibile la injurie și moarte celulară apoptotică prin atacul radicalilor liberi[76,77] și prin mecanismele excitotoxice mediate de receptorul glutamat.[78] În special, apoptoza este postulată a fi mecanismul morții celulelor printr-o leziune ischemică moderată, cum ar fi de așteptat în cele mai multe cazuri de PVL; necroza rezultă din injuria ischemică severă.[79] Astfel, există dovezi celulare și biochimice pentru a sprijini postulatul original că substanța alba a nou-născutului prematur are o vulnerabilitate a maturării la o injurie hipoxic-ischemică care duce la PVL.

În cele din urmă, studiile epidemiologice și experimentale sugerează un rol al infecției si inflamației în patogeneza PVL. Studiile epidemiologice au arătat o

asociere între infecția maternă, ruptura prelungită a membranelor, nivelurile de interleukină-6 din sângele cordonului ombilical, precum și o incidență crescută a PVL,[80] ceea ce conduce la ipoteza că infecția maternă poate fi un factor etiologic în dezvoltarea PVL.[81] Există lucrări experimentale care au demonstrat că anumite citokine cum ar fi interferon-γ, au un efect citotoxic asupra oligodendrocitelor imature.[82] Cu toate acestea, citokinele pot fi, de asemenea, secretate odată cu instalarea hipoxiei-ischemiei (în absența infecției). Mai mult, infecția și/sau citokinele pot conduce la ischemie-reperfuzie, ceea ce poate provoca o injurie suplimentară a oligodendrocitelor. Astfel, există mai multe căi prin care infecția/inflamația ar putea provoca sau contribui la patogenia PVL, precum și interacțiunile dintre cele două căi patogenetice sunt complexe, pe baza datelor obținute de la rozătoare.[83] În cele mai multe cazuri, patogenia PVL implică probabil o interacțiune complexă a mai mult de unul dintre mecanismele patogenice descrise mai devreme.

B. Tablou clinic și diagnostic. PVL-ul este de obicei o leziune clinic silențioasă care evoluează timp de câteva zile, săptămâni sau luni, cu puține sau fără semne neurologice până când spasticitatea este detectată pentru prima dată, chiar și la o vârstă mai târzie, când copiii se prezintă cu dificultăți cognitive la școală. În PVL moderată până la severă unele dovezi de spasticitate la extremitățile inferioare pot fi detectate de către un examinator atent la vârsta la termen corectată sau mai devreme. Cu toate acestea, **PVL este de obicei diagnosticată în perioada neonatală prin ETF sau IRM.** Evoluția ecogenicității în substanța albă periventriculară dincolo de primele câteva săptămâni după naștere, cu sau fără chisturi ecolucente, este descrierea clasică a PVL la examenul ETF. Ventriculomegalia dată de pierderea volumului prin atrofia materiei albe periventriculare este adesea evidentă în câteva săptămâni. Ventriculomegalia izolată este asociată cu un risc crescut de PC,[55] sugerând că ventriculomegalia fără anomalii de semnal al materiei albe detectate radiologic poate indica prezența PVL.

Studii corelând ETF-ul și datele de autopsie au demonstrat că incidența PVL este subestimată prin ETF, aceasta fiind tehnica cel mai des utilizată pentru a diagnostica anomalii ale creierului la nou-născuții prematuri.[84,85] IRM-ul s-a dovedit a fi mai sensibil decât ETF-ul pentru detectarea PVL, în special pentru forma nonchistică a bolii.[56,57,86-88] WMI nonchistică detectată prin IRM în perioada neonatală este evidențiată ca semnal de intensitate înaltă în substanța albă cerebrală prin secvențe IRM T2-ponderate și ca semnal de intensitate scăzută prin secvențe IRM T1-ponderate. În ceea ce privește studiile ETF, nu există nicio măsură universal acceptată a severității sau a extensiei anomaliilor de semnal prin IRM care definește WMI. Deși este clar că o mai mare severitate a WMI este corelată cu o incidență mai mare a deficitelor neurocomportamentale de mai târziu, există o gamă largă de prognostice pentru WMI ușoară, moderată și severă,[89] iar pragul pentru definirea WMI semnificativă clinic nu a fost determinat. De exemplu, un studiu a raportat o intensitate de semnal înalt excesiv de difuză (DEHSI, diffuse excessive high-signal intensity) în substanța albă prin examen IRM la vârsta de gestație la termen la 80% din nou-născuții cu VG la naștere de 23-30 săptămâni.[90] Deși a existat o anumită corelație între această constatare IRM și întârzierea ușoară de dezvoltare neurologică la vârsta de 18 luni,[90] impactul DEHSI asupra prognosticului neurologic pare să fie modest și nu este clar dacă DEHSI reprezintă injuria sau dezvoltarea alterată, de exemplu întârzierea mielinizării. Utilizarea de rutină a scanării IRM pentru a detecta WMI sau alte leziuni nu a fost recomandată de ghidurile practice,[3]

deşi utilitatea clinică a IRM pentru detectarea leziunilor cerebrale asociate cu prematuritatea este recunoscută.[56,57] Este foarte util să efectuăm o scanare IRM aproape de vârsta la termen, în cazul în care aceasta se impune în perioada de nou-născut,[56,57] deşi momentul efectuării IRM a fost, şi el dezbătut. IRM-ul cerebral reprezintă modalitatea imagistică cea mai utilă pentru a confirma suspiciunea clinică a WMI la un sugar mai mare sau la un copil născut prematur care prezintă deficienţe cognitive, motorii şi/sau senzoriale. La sugarii şi copii mai mari, IRM-ul cerebral poate arăta unul sau mai multe dintre următoarele: semnal anormal sau scăderea volumului substanţei albe cerebrale, un corp calos subţire, ventriculi lărgiţi cu un aspect pătrat al coarnelor frontale şi/sau spaţii LCR extra-axiale lărgite.

C. **Management.** Nu există în prezent medicamente sau tratamente specifice disponibile pentru PVL în timpul perioadei de nou-născut. Eforturile actuale sunt îndreptate spre prevenţia bazată pe cunoaşterea diverşilor factori de risc şi a mecanismelor patogenice descrise mai devreme. Menţinerea perfuziei cerebrale normale trebuie încercată prin gestionarea atentă a hemodinamicii sistemice (ex. tensiunea arterială), volumul intravascular, oxigenarea, ventilaţia şi evitarea schimbărilor bruşte ale hemodinamicii sistemice. Trebuie remarcat faptul că există controverse cu privire la managementul tensiunii arteriale la prematuri şi că, datorită deficienţelor cunoscute ale autoreglarii presiunii cerebrale la unii nou-născuţi prematuri, o tensiune arterială normală nu implică neapărat perfuzie cerebrală normală.[75] Un studiu randomizat, controlat al managementului privind saturaţia de oxigen a ţesutului cerebral (rStO2) în primele 72 de ore de la naştere a arătat că monitorizarea spectroscopică apropiată de infraroşu (NIRS, near-infrared spectroscopy) a rStO2 cu intervenţii specificate pentru a menţine rStO2 cerebral în intervalul de 55-85% a redus la 58% timpul petrecut de nou-născuţii prematuri în hipoxie (în principal) sau în hiperoxie, cu o tendinţă de scădere a mortalităţii şi a injuriei cerebrale grave, dar datele privind prognosticul neurologic pe termen lung nu sunt încă disponibile.[91] Evitarea şi tratamentul prompt al infecţiei (inclusiv naşterea promptă în prezenţa semnelor de corioamniotită) poate, de asemenea, minimaliza PVL, deşi niciun studiu nu a arătat în mod concludent vreun efect al acestor intervenţii. Managementul PVL după externarea din TINN este direcţionat spre identificarea oricăror deficienţe cognitive, senzoriale sau motorii şi terapii adecvate pentru orice astfel de deficienţe, aşa cum sunt descrise în textul următor. Studii promiţătoare ce conţin strategii neuroprotectore pentru a preveni sau minimiza PVL au fost testate pe modele animale şi pot fi translatate la om. Studiile clinice ale eritropoietinei (EPO) pentru a îmbunătăţi consecintele neurologice la nou-născuţii prematuri sunt în prezent în curs de desfăşurare (NCT00413946, NCT01378273), cu unele date precoce IRM într-un subgrup de sugari, arătând un efect benefic asupra microstructurii substanţei albe.[92,93]

D. **Prognostic. PVL este principala cauză a deficitelor cognitive, comportamentale, motorii şi senzoriale înregistrate la copii născuţi <32 săptămâni VG.** Există o incidenţă de aproximativ 10% din PC care poate creşte până la 50% în ceea ce priveşte dificultăţile şcolare la copiii născuţi prematuri, care sunt în mare parte datorate PVL, iar PVHI fiind cealaltă leziune cerebrală care contribuie în mod

semnificativ la dizabilităţile neurologice. Incidenţa deficienţelor neurologice creşte invers proporţional cu VG la naştere. De exemplu, un studiu pe nou-născuţii cu greutate la naştere extrem de mică (<1.000 g) a arătat că doar 30% dintre acesti copii performau la şcoală fără sprijin suplimentar la vârsta de 8 ani.[94] În mod similar, incidenţa PC este mult mai mare la copiii născuţi extrem de prematur, apărând la aproximativ 20% dintre copiii născuţi la ≤26 săptămâni VG, dar numai la 4% dintre copiii născuţi la 32 de săptămâni VG.[52,95] Dipareza spastic este cea mai comună formă de PC la copiii născuţi prematur[52] deoarece PVL afectează tipic substanţa albă periventriculară din vecinătatea strânsă a ventriculilor. Axonii care deservesc extremităţile inferioare sunt localizaţi cel mai aproape de ventriculi, lateral de ei sunt situaţi axonii extremităţilor superioare iar axonii musculaturii faciale sunt situati cel mai departe de ventriculi. Astfel, PVL produce anormalii de tonus (de obicei spasticitate) şi slăbiciune musculară predominant în extremităţile inferioare, cu anomalii mai puţin severe la nivelul extremităţilor superioare şi feţei. Când PVL este mai severă şi/sau mai întinsă poate avea ca rezultat tetrapareza. Deşi nou-născuţii prematuri pot avea retinopatie de prematuritate care le afectează vederea, PVL şi alte leziuni cerebrale pot duce ele însele la strabism, nistagmus, deficite de câmp vizual şi dificultăţi de percepţie, care nu pot fi recunoscute până la vârsta şcolară sau chiar mai târziu.[96] În special câmpurile vizuale inferioare pot fi afectate de PVL, deoarece radiaţiile optice deservind câmpul vizual inferior trec prin substanţa albă dorsolaterală de coarnele occipitale, frecvent afectate de PVL.[97] Copiii cu WMI pot manifesta defecte de percepţie vizuală sau alte deficite vizuale de ordin mai înalt care înrăutăţesc performanţele lor cognitive şi şcolare, de aceea aceste deficite vizuale sunt deosebit de important de detectat.[98] Deoarece deficitele câmpului vizual şi a altor tipuri de tulburări vizuale cerebrale pot fi dificil de detectat, monitorizarea de rutină a funcţiei vizuale pentru descoperirea precoce a acestor probleme este importantă. În cele din urmă, copiii cu PVL severă pot dezvolta epilepsie, deşi epilepsia este mai frecvent legată de leziuni de injurie neuronală directă semnificativă cum ar fi PVHI.

Bibliografie

1. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: subdural, primary subarachnoid, cerebellar, intraventricular (term infant), and miscellaneous. In: *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:483–516.
2. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:517–588.
3. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58(12):1726–1738.
4. Chamnanvanakij S, Rollins N, Perlman JM. Subdural hematoma in term infants. *Pediatr Neurol* 2002;26(4):301–304.
5. Perrin RG, Rutka JT, Drake JM, et al. Management and outcomes of posterior fossa subdural hematomas in neonates. *Neurosurgery* 1997;40(6):1190–1199, discussion 1199–1200.
6. Huang AH, Robertson RL. Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(3):469–

475.

7. Benders MJ, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014;41(1):69–82.
8. Bodensteiner JB, Johnsen SD. Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome. *J Child Neurol* 2005;20(2):139–142.
9. Roland EH, Flodmark O, Hill A. Thalamic hemorrhage with intraventricular hemorrhage in the full-term newborn. *Pediatrics* 1990;85(5):737–742.
10. Goddard-Finegold J, Armstrong D, Zeller RS. Intraventricular hemorrhage, following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle. *J Pediatr* 1982;100(5):796–799.
11. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;309(4):204–209.
12. Hill A, Perlman JM, Volpe JJ. Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics* 1982;69(2):144–149.
13. Lou H, Lassen N, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979;94(1):118–121.
14. Pryds O, Greisen G, Lou H, et al. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638–645.
15. Taylor GA. Effect of germinal matrix hemorrhage on terminal vein position and patency. *Pediatr Radiol* 1995;25(suppl 1):S37–S40.
16. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006;35(2):85–92.
17. Larroche JC. Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy. Anatomical study. *Biol Neonate* 1972;20(3):287–299.
18. Whitelaw A, Christie S, Pople I. Transforming growth factor-beta1: a possible signal molecule for posthemorrhagic hydrocephalus? *Pediatr Res* 1999;46(5):576–580.
19. Whitelaw A, Aquilina K. Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(3):F229–F233.
20. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004;27(3):145–165.
21. Bejar R, Saugstad OD, James H, et al. Increased hypoxanthine concentrations in cerebrospinal fluid of infants with hydrocephalus. *J Pediatr* 1983;103(1):44–48.
22. da Silva M, Drake J, Lemaire C, et al. High-energy phosphate metabolism in a neonatal model of hydrocephalus before and after shunting. *J Neurosurg* 1994;81(4):544–553.
23. da Silva MC, Michowicz S, Drake JM, et al. Reduced local cerebral blood flow in periventricular white matter in experimental neonatal hydrocephalus-restoration with CSF shunting. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15(6):1057–1065.

24. Del Bigio MR, Zhang YW. Cell death, axonal damage, and cell birth in the immature rat brain following induction of hydrocephalus. *Exp Neurol* 1998;154(1):157–169.
25. Savman K, Nilsson UA, Blennow M, et al. Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Pediatr Res* 2001;49(2):208–212.
26. Fukumizu M, Takashima S, Becker L. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: neuropathologic and immunohistochemical studies. *Pediatr Neurol* 1995;13(3):230–234.
27. Whitelaw A, Rosengren L, Blennow M. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(2):F90–F91.
28. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(1):F37–F41.
29. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529–534.
30. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA* 2015;314(10):1039–1051.
31. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, et al. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312(21):1353–1357.
32. Ehle A, Sklar F. Visual evoked potentials in infants with hydrocephalus. *Neurology* 1979;29(11):1541–1544.
33. de Vries LS, Pierrat V, Minami T, et al. The role of short latency somatosensory evoked responses in infants with rapidly progressive ventricular dilatation. *Neuropediatrics* 1990;21(3):136–139.
34. Soul JS, Eichenwald E, Walter G, et al. CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvement in cerebral hemodynamics. *Pediatr Res* 2004;55(5):872–876.
35. Del Bigio MR, Kanfer JN, Zhang YW. Myelination delay in the cerebral white matter of immature rats with kaolin-induced hydrocephalus is reversible. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56(9):1053–1066.
36. Del Bigio MR, Crook CR, Buist R. Magnetic resonance imaging and behavioral analysis of immature rats with kaolin-induced hydrocephalus: pre- and postshunting observations. *Exp Neurol* 1997;148(1):256–264.
37. du Plessis AJ. Posthemorrhagic hydrocephalus and brain injury in the preterm infant: dilemmas in diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5(3):161–179.
38. de Vries LS, Liem KD, van Dijk K, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr*

2002;91(2):212–217.

39. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981;56(12):900–904.
40. Taylor GA, Madsen JR. Neonatal hydrocephalus: hemodynamic response to fontanelle compression—correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiology* 1996;201(3):685–689.
41. Rahman S, Teo C, Morris W, et al. Ventriculosubgaleal shunt: a treatment option for progressive posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1995;11(11):650–654.
42. International PHVD Drug Trial Group. International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 1998;352(9126):433–440.
43. Kennedy CR, Ayers S, Campbell MJ, et al. Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy: follow-up at 1 year. *Pediatrics* 2001;108(3):597–607.
44. Haines SJ, Lapointe M. Fibrinolytic agents in the management of posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: the evidence. *Childs Nerv Syst* 1999;15(5):226–234.
45. Whitelaw A, Pople I, Cherian S, et al. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 2003;111(4, pt 1):759–765.
46. Whitelaw A, Evans D, Carter M, et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007;119(5):e1071–e1078.
47. Whitelaw A, Jary S, Kmita G, et al. Randomized trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy for premature infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* 2010;125(4):e852–e858.
48. Warf BC. Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization for pediatric hydrocephalus. *Clin Neurosurg* 2007;54:78–82.
49. Warf BC, Kulkarni AV. Intraoperative assessment of cerebral aqueduct patency and cisternal scarring: impact on success of endoscopic third ventriculostomy in 403 African children. *J Neurosurg Pediatr* 2010;5(2):204–209.
50. Perlman JM, Lynch B, Volpe JJ. Late hydrocephalus after arrest and resolution of neonatal post- hemorrhagic hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1990;32(8):725–729.
51. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW; and the Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev* 2005;81(11):909–916.
52. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117(3):828–835.
53. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, et al. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149(2):169–173.

54. van de Bor M, den Ouden L. School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period. *Semin Perinatol* 2004;28(4):295–303.
55. Allan WC, Vohr B, Makuch RW, et al. Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(6):580–585.
56. Kwon SH, Vasung L, Ment LR, et al. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol* 2014;41(1):257–283.
57. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2015;135(1):e32–e42.
58. de Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, et al. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics* 1999;30(6):314–319.
59. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006;117(6):2111–2118.
60. Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 2004;145(5):593–599.
61. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8(1):110–124.
62. Kwong KL, Wong YC, Fong CM, et al. Magnetic resonance imaging in 122 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2004;31(3):172–176.
63. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):692–704.
64. Banker B, Larroche J. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1962;7:386–410.
65. Pierson CR, Folkerth RD, Billiards SS, et al. Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathol* 2007;114(6):619–631.
66. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000;284(15):1939–1947.
67. Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res* 2004;55(5):884–893.
68. Inder TE, Warfield SK, Wang H, et al. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115(2):286–294.
69. Ligam P, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Thalamic damage in periventricular leukomalacia: novel pathologic observations relevant to cognitive deficits in survivors of prematurity. *Pediatr Res* 2009;65(5):524–529.

70. Kinney HC. The encephalopathy of prematurity: one pediatric neuropathologist's perspective. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16(4):179–190.

71. Andiman SE, Haynes RL, Trachtenberg FL, et al. The cerebral cortex overlying periventricular leukomalacia: analysis of pyramidal neurons. *Brain Pathol* 2010;20(4):803–814.

72. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. In: *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008:347–399.

73. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1978;35(1):11–16.

74. De Reuck JL. Cerebral angioarchitecture and perinatal brain lesions in premature and full-term infants. *Acta Neurol Scand* 1984;70(6):391–395.

75. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res* 2007;61(4):467–473.

76. Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 1993;13(4):1441–1453.

77. Back SA, Gan X, Li Y, et al. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci* 1998;18(16):6241–6253.

78. Follett PL, Deng W, Dai W, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate? *J Neurosci* 2004;24(18):4412–4420.

79. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995;15(4):961–973.

80. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1433–1440.

81. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42(1):1–8.

82. Baerwald KD, Popko B. Developing and mature oligodendrocytes respond differently to the immune cytokine interferon-gamma. *J Neurosci Res* 1998;52(2):230–239.

83. Eklind S, Mallard C, Arvidsson P, et al. Lipopolysaccharide induces both a primary and a secondary phase of sensitization in the developing rat brain. *Pediatr Res* 2005;58(1):112–116.

84. Hope PL, Gould SJ, Howard S, et al. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988;30(4):457–471.

85. Carson SC, Hertzberg BS, Bowie JD, et al. Value of sonography in the diagnosis of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia: a postmortem study of 35 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(4):677–683.

86. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, et al. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001;32(2):80–89.

87. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107(4):719–727.

88. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, et al. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(5):805–809.

89. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355(7):685–694.

90. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118(2):536–548.

91. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ* 2015;350:g7635.

92. Leuchter RH, Gui L, Poncet A, et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. *JAMA* 2014;312(8):817–824.

93. O'Gorman RL, Bucher HU, Held U, et al. Tract-based spatial statistics to assess the neuroprotective effect of early erythropoietin on white matter development in preterm infants. *Brain* 2015;138(pt 2):388–397.

94. Bowen JR, Gibson FL, Hand PJ. Educational outcome at 8 years for children who were born extremely prematurely: a controlled study. *J Paediatr Child Health* 2002;38(5):438–444.

95. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(6):378–384.

96. Jacobson L, Ygge J, Flodmark O, et al. Visual and perceptual characteristics, ocular motility and strabismus in children with periventricular leukomalacia. *Strabismus* 2002;10(2):179–183.

97. Jacobson L, Lundin S, Flodmark O, et al. Periventricular leukomalacia causes visual impairment in preterm children. A study on the aetiologies of visual impairment in a population-based group of preterm children born 1989–95 in the county of Värmland, Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(5):593–598.

98. Jacobson L, Ek U, Fernell E, et al. Visual impairment in preterm children with periventricular leukomalacia—visual, cognitive and neuropaediatric characteristics related to cerebral imaging. *Dev Med Child Neurol* 1996;38(8):724–735.

55 Asfixia perinatală și encefalopatia hipoxic-ischemică

Anne R. Hansen și Janet S. Soul

PUNCTE CHEIE

- Hipotermia terapeutică este singurul tratament dovedit pentru encefalopatia hipoxic-ischemică (EHI) și pentru a avea eficacitate maximă trebuie să fie începută în 6 ore de la naștere.
- Răcirea pasivă este sigură și eficientă și are ca scop inițierea hipotermiei într-un cadru instituționalizat care să asigure monitorizarea îndeaproape a temperaturii și a managementului.
- Deoarece convulsiile sunt adesea subclinice (numai electrografice) și unele mișcări anormale sau anomalii posturale pot să nu fie convulsii, electroencefalograma convențională (EEG) rămane standardul de aur pentru diagnosticarea convulsiilor neonatale, care sunt frecvente în EHI.
- Managementul atent al ventilației, oxigenării, perfuziei, statusului metabolic și echilibrului hidro-electrolitic este critic pentru optimizarea prognosticului neurologic.

I. **ASFIXIA PERINATALĂ** se referă la o stare din timpul primei și a celei de a doua etape a travaliului, în care afectarea schimbului de gaze duce la acidoză fetală, hipoxemie și hipercarbie. Ea este identificată prin acidoza fetală măsurată în sângele arterial ombilical. PH-ul din sangele arterial ombilical care definește asfixia nu este determinantul major al injuriei cerebrale. Deși definiția cea mai larg acceptată de acidoză fetală este un pH <7,0, probabilitatea de injurie cerebrală cu acest grad de acidoză este relativ scăzută. Următorii termeni pot fi utilizați în evaluarea unui nou-născut la termen aflat la risc pentru injurie cerebrală în perioada perinatală:

A. **Hipoxia, ischemia și asfixia perinatală.** Acești termeni fiziopatologici descriu oxigenul (O_2), fluxul sanguin și schimbul de gaze scăzut la făt sau nou-născut. Acești termeni trebuie să fie rezervați pentru situațiile când există date riguroase prenatale, perinatale și postnatale care să vină în sprijinul utilizării lor.

B. **Depresia perinatală/neonatală** este un termen clinic descriptiv care se referă la starea nou-născutului la examenul fizic, în perioada postnatală imediată și în prima oră după naștere. Caracteristicile clinice ale nou-născuților

cu această condiție pot include: status mental deprimat, hipotonie musculară și/sau tulburări în respirația spontană și funcția cardiovasculară. Acest termen nu face nicio asociere cu starea prenatală sau postnatală mai târzie (dincolo de prima oră), examenul fizic, testele de laborator, studiile imagistice sau electroencefalogramele (EEGs) ulterioare. După aproximativ prima oră de viață, encefalopatia neonatală este termenul descriptiv preferat pentru nou-născuții cu status mental persistent anormal și semne asociate.

C. **Encefalopatia neonatală** este un termen clinic și nu unul etiologic, care descrie o stare anormală neurocomportamentală constând în alterarea nivelului de conștiență (inclusiv statusul hiperalert) și de obicei asociază și alte semne de disfuncție de trunchi cerebral și/sau disfuncții motorii. Această stare **nu** implică o etiologie specifică și de asemenea nicio injurie neurologică ireversibilă, deoarece poate fi cauzată de condiții reversibile precum medicația maternă sau hipoglicemie.

D. **Encefalopatia hipoxic-ischemică (EHI)** este un termen care descrie semnele clinice de encefalopatie așa cum au fost definite anterior, cu date obiective în sprijinul mecanismului hipoxic-ischemic (HI) drept cauză principală a encefalopatiei.

E. **Leziunile cerebrale hipoxic-ischemic (HI)** se referă la neuropatologia atribuită hipoxiei și/sau ischemiei așa cum este evidențiată de anomaliile neuroimagistice (ultrasonografia cerebrală [ETF], rezonanța magnetică [MRI], tomografia computerizată [CT]) sau anatomopatologice (postmortem). Markerii biochimici ai injuriei cerebrale, cum ar fi fracțiunea cerebrală a creatinkinazei (CK-BB) și enolaza neuronal specifică (NSE), nu sunt utilizați în mod curent în practica clinică (vezi secțiunea IX.B).

Diagnosticul de EHI și/sau leziuni cerebrale HI nu este un diagnostic de excludere, dar eliminarea altor etiologii ale disfuncției neurologice este o parte critică a evaluării diagnostice. Atunci când stabilim un diagnostic de EHI, următoarele informații trebuie să fie documentate în fișa medicală:

1. Istoricul prenatal: complicații ale sarcinii, cu accent pe factorii de risc asociați cu depresia neonatală, orice antecedente familiale pertinente
2. Istoricul perinatal privește travaliul și expulzia, incluzând: urmărirea frecvenței cardiace fetale (AVF), profilul biofizic, factorii de risc pentru sepsis, pH-ul din sângele recoltat din scalp și/sau din cordonul ombilical (precizând dacă este arterial sau venos), evenimentele perinatale cum ar fi dezlipirea de placentă, scorurile Apgar, efortul de resuscitare și gazele sanguine măsurate imediat postnatal
3. Date postnatale
   a. Examenul fizic la internare, cu accent pe examenul neurologic și prezența oricăror trăsături dismorfice
   b. Evoluția clinică, incluzând prezența sau absența convulsiilor (și timpul până la debutul lor), oliguria, disfuncția cardiorespiratorie și tratamentul (ex. nevoia de medicație vasopresoare, suport ventilator)
   c. Testele de laborator, incluzând gazele sanguine, electroliții, dovada afectării altor organe țintă decât creierul (rinichii, ficatul, inima, plămânii, sângele, intestinul) și posibila evaluare pentru bolile congenitale de metabolism

d. Studii imagistice
e. EEG precum şi orice alte date neurofiziologice (ex. potenţialele evocate)
f. Patologia placentară

II. INCIDENŢĂ. Frecvenţa asfixiei perinatale este de aproximativ 1,5% din totalul naşterilor vii în ţările dezvoltate cu îngrijire obstetricală/neonatală avansată şi este invers proporţională cu vârsta gestaţională şi greutatea la naştere (GN). Ea apare la 0,5% din nou-născuţii vii >36 saptămâni de gestaţie şi însumează 20% din decesele perinatale (50% dacă sunt incluse si naşterile cu feţi morţi). Incidenţă mai mare este observată la nou-născuţii din mame diabetice sau toxemice, la cei cu restricţie de creştere intrauterină, din prezentaţie pelviană şi la nou-născuţii postmaturi.

III. ETIOLOGIE. La nou-născuţii la termen asfixia poate aparea în perioada antepartum sau intrapartum ca urmare a afectării schimbului de gaze prin placentă, conducând la furnizarea inadecvată a O_2 la făt şi insuficienta eliminare a dioxidului de carbon (CO_2) şi a hidrogenului (H^+) de la făt. În multe cazuri există o lipsă de certitudine în ceea ce priveşte momentul sau gravitatea asfixiei. Asfixia poate avea loc, de asemenea, în perioada postpartum, de obicei secundar anomaliilor pulmonare, cardiovasculare sau neurologice.

A. Factorii care cresc riscul de asfixie perinatală includ următoarele:

1. Afectarea oxigenării materne
2. Scăderea fluxului de sânge de la mamă către placentă
3. Scăderea fluxului sanguin de la placentă către făt
4. Alterarea schimbului de gaze în întreaga placentă sau la nivelul ţesutului fetal
5. Necesităţi crescute de O_2 fetal

B. Etiologiile hipoxiei-ischemiei pot fi multiple şi includ următoarele:

1. Factorii materni: hipertensiunea (acută sau cronică), hipotensiunea, infecţia (inclusiv corioamniotita), hipoxia prin boli pulmonare sau cardiace, diabet, boli vasculare materne şi expunerea intrauterină la cocaină
2. Factorii placentari: placentaţia anormală, dezlipirea, infarctul, fibroza sau hidropsul
3. Ruptura uterină
4. Accidente ale cordonului ombilical: prolaps, înfăşurare, nod adevărat, compresie
5. Anomalii ale vaselor ombilicale
6. Factorii fetali: anemie (ex. prin hemoragie materno-fetală), infecţie, cardiomiopatie, hidrops, insuficienţă circulatorie/cardiacă severă
7. Factori neonatali: boală cardiacă congenitală cianogenă, hipertensiune pulmonară persistentă a nou născutului (HPPN), cardiomiopatie, alte forme de şoc septic şi/sau şoc cardiogenic neonatal, insuficienţă respiratorie datorată sindromului de aspiraţie a meconiului, pneumoniei neonatale, pneumotoraxului sau altor etiologii.

IV. FIZIOPATOLOGIE

A. Evenimentele care au loc în cursul normal al travaliului fac ca cei mai mulţi nou-născuţi să se nască cu puţine rezerve de O_2. Printre acestea se numără următoarele:

1. Scăderea fluxului sanguin către placentă datorată contracţiilor uterine, unui anumit grad de compresie a cordonului ombilical, deshidratării materne şi alcalozei materne prin hiperventilaţie
2. Scăderea furnizării de O_2 la făt prin fluxul de sânge placentar redus
3. Creşterea consumului de O_2 atât la mama, cât şi la făt

B. Hipoxia-ischemia determină o serie de alterări fiziologice şi biochimice:

1. În **asfixia de scurtă durată,** există o creştere tranzitorie, urmată de o scădere a frecvenţei cardiace (AV), creşterea uşoară a tensiunii arteriale (TA), creşterea presiunii venoase centrale (PVC) şi în mod esenţial nu există nicio modificare a debitului cardiac (DC). Această stare este însoţită de o redistribuire a DC, cu o proporţie crescută mergând la creier, inimă şi glandele suprarenale (reflex de scufundare). Atunci când există o asfixie severă, dar scurtă (ex. dezlipirea de placentă urmată rapid de extracţia fătului prin operaţie cezariană), se crede că această deturnare a fluxului sanguin către structurile nucleare profunde vitale ale creierului nu se produce, prin urmare, conduce la modelul tipic de injurie subcorticală şi a nucleilor trunchiului cerebral.
2. În **asfixia prelungită** poate exista o pierdere a autoreglării presiunii sangvine şi/sau a vasoreactivităţii la CO_2. Această alterare, la rândul său, poate duce la tulburări suplimentare în perfuzia cerebrală, în special atunci când există o implicare cardiovasculară cu hipotensiune arterială şi/sau scăderea CO. O scădere a fluxului sanguin cerebral (FSC) duce la metabolism anaerob şi eventual la insuficienţă energetică celulară prin utilizarea crescută a glucozei în creier şi prin scăderea concentraţiei de glicogen, fosfocreatină şi adenozintrifosfat (ATP). Asfixia prelungită în mod tipic conduce la injuria difuză a ambelor structuri corticale şi subcorticale, cu o mai mare afectare a populaţiilor neuronale susceptibile în mod special prin leziuni HI.

C. Disfuncţia celulară are loc ca urmare a diminuării fosforilării oxidative şi a producţiei de ATP. Această insuficienţă energetică afectează funcţionarea pompei ionice, cauzând acumularea intracelulară de Na^+, Cl^-, H_2O şi Ca^{2+}; extracelulară de K^+ şi neurotransmiţători excitatori (ex. glutamatul). Afectarea fosforilării oxidative poate să apară în timpul insultei/insultelor primare HI precum şi în timpul unei insuficienţe energetice secundare, care de obicei începe la aproximativ 6-24 de ore după iniţierea injuriei. Moartea celulară poate să fie imediată sau întârziată, necrotică sau apoptotică.

1. **Moartea neuronală imediată (necroza)** poate să apară din cauza supraîncărcării osmotice intracelulare de Na^+ şi Ca^{2+} prin afectarea pompei ionice, ca mai sus, sau datorită neurotransmiţătorilor excitatori care acţionează asupra receptorilor inotropi (cum ar fi receptorul *N*-metil-D-aspartat [NMDA]).
2. **Moartea neuronală întârziată (apoptoza)** apare secundar activării necontrolate a enzimelor şi a sistemelor de mesager secund din interiorul

celulei (ex. lipaze Ca^{2+}-dependente, proteaze şi caspaze), perturbării lanţului respirator transportor de electroni mitocondrial, generării de radicali liberi şi leucotriene, generării de oxid nitric (NO) prin NO sintază şi epuizării depozitelor de energie.

3. **Reperfuzia** ţesutului ischemiat anterior poate cauza o injurie suplimentară deoarece poate promova formarea de specii reactive de oxigen în exces (ex. superoxid, peroxid de hidrogen, hidroxil, oxigen singlet), care pot copleşi mecanismele antioxidante endogene, cauzând astfel deteriorarea lipidelor celulare, proteinelor şi acizilor nucleici precum şi a barierei hematoencefalice. Acest lucru poate avea ca rezultat un aflux de neutrofile, care, împreună cu microglia activată, eliberează citokine proinflamatorii (ex. interleukina 1-β şi factorul de necroză tumorală α).

V. DIAGNOSTIC

A. **Evaluarea riscului perinatal** include recunoaşterea problemelor preexistente materne sau fetale care pot predispune la asfixia perinatală (a se vedea secţiunea III) şi a alterării stării fetale şi placentare (a se vedea Capitolul 1), constatate prin examinarea ultrasonografică, profilul biofizic şi testele non-stres.

B. **Scorurile Apgar scăzute** şi nevoia de resuscitare în sala de naştere sunt trăsături comune, dar nespecifice. Multe caracteristici ale scorului Apgar se referă la integritatea cardiovasculară şi **nu** la disfuncţia neurologică datorată asfixiei.

1. În plus faţă de asfixia perinatală, diagnosticul diferenţial pentru un nou-născut la termen cu un scor Apgar ≤3 pentru ≥10 minute include depresia prin anestezia sau analgezia maternă, traumatisme, infecţii, afecţiuni cardiace sau pulmonare, neuromusculare şi alte boli sau malformaţii ale sistemului nervos central (SNC).
2. Dacă scorul Apgar este >6 la 5 minute, probabil nu este asfixie perinatală.

C. Determinarea **primului gaz sangvin sau din cordonul ombilical.** Criteriile specifice ale gazului sanguin care definesc asfixia cauzatoare de leziuni cerebrale sunt incerte; cu toate acestea, pH-ul şi deficitul de baze din primul gaz sangvin sau din cordon este util pentru a determina care nou-născuţi au asfixie, indicând totodată şi nevoia de evaluare mai departe pentru dezvoltarea EHI. În studiile clinice randomizate ale hipotermiei pentru EHI neonatală, acidoza severă a fost definită ca pH ≤7,0 sau deficit de baze ≥16 mmol/l.

D. **Manifestări clinice şi diagnosticul diferenţial.** EHI ar trebui să fie suspicionată la nou-născuţii encefalopaţi cu antecedente de detresă fetală şi/sau neonatală şi analize de laborator specifice asfixiei. Diagnosticul EHI nu trebuie trecut cu vederea în scenarii precum aspiraţia de meconiu, hipertensiunea pulmonară, traumatisme la naştere sau hemoragia feto-maternă, cazuri în care EHI poate fi omisă din cauza severităţii disfuncţiei pulmonare, anemiei sau a altor manifestări clinice. Diagnosticul de encefalopatie neonatală include o serie de etiologii în plus faţă de hipoxia-ischemia perinatală. Asfixia poate fi suspectată şi EHI acceptabil inclusă în diagnosticul diferenţial atunci când există:

1. Acidoză antenatală prelungită (>1 oră)
2. AVF <60 bătăi pe minut
3. Scorul Apgar ≤3 la ≥10 minute

4. Nevoia de ventilaţie cu presiune pozitivă pentru >1 minut sau primul strigăt întârziat la >5 minute
5. Convulsiile apărute în primele 12-24 ore de la naştere
6. Patternul de burst suppression sau un traseu de fond suprimat pe EEG sau pe electroencefalograma de amplitudine integrată (aEEG)

VI. SEMNE NEUROLOGICE.

Spectrul clinic al EHI este descris ca fiind uşor, moderat sau sever (Tabelul 55.1). EEG-ul este util pentru a furniza date obiective privind gradul de severitate al encefalopatiei.

A. **Encefalopatia.** Nou-născuţii cu EHI trebuie să aibă prin definiţie stare de conştienţă alterată, uşoară, moderată sau severă. Encefalopatia uşoară poate defini o stare aparent hiperalertă sau de nervozitate, dar nou-născutul nu răspunde în mod adecvat la stimuli, şi astfel starea de conştientă este anormală. Encefalopatiile moderată şi severă sunt caracterizate prin răspunsuri mai scăzute la stimuli cum ar fi lumina, atingerea sau chiar stimuli nocivi. Traseul de fond detectat prin EEG sau aEEG este util pentru determinarea severităţii encefalopatiei.

B. **Anomalii ale nervilor cranieni şi trunchiului cerebral.** Nou-născuţii cu EHI pot avea disfuncţie de trunchi cerebral, care se poate manifesta sub forma reflexelor de trunchi cerebral anormale sau absente, inclusiv reflexele pupilar, cornean, oculocefalic, de tuse, şi reflexele gag. Pot exista mişcări anormale ale ochilor, cum ar fi privirea disconjugată, privire preferenţială, „bobbing" ocular sau alte modele anormale ale mişcărilor bilaterale ale ochilor, sau absenţa fixării vizuale sau a clipirii la lumină. Nou-născuţii pot prezenta slăbiciune facială (de obicei simetrică) şi reflex de supt şi de deglutiţie slab sau absent, cu dificultăţi de alimentaţie. Mai pot prezenta, de asemenea, apnee sau patternuri respiratorii anormale.

C. **Anomalii motorii.** În encefalopatia mai severă există în general un grad mai mare de hipotonie, slăbiciune musculară şi postură anormală prin lipsa tonusului flexorilor, care este de obicei simetrică. În EHI severă reflexele primitive cum ar fi Moro sau reflexul de apucare pot fi diminuate. De-a lungul a zile până la săptămâni, hipotonia iniţială poate evolua spre spasticitate şi hiperreflexivitate dacă există o injurie HI cerebrală semnificativă. De reţinut că, în cazul în care un nou-născut prezintă hipertonie semnificativă aproximativ din prima zi după naştere, este probabil ca insulta HI să fi avut loc mai devreme în perioada antepartum şi să fi dus deja la constituirea leziunilor cerebrale HI.

D. **Convulsiile** apar până la 50% din nou-născuţii cu EHI şi de obicei încep în 24 de ore după insulta HI. Convulsiile indică faptul că severitatea encefalopatiei este moderată sau severă, nu uşoară.

1. Convulsiile pot fi subtile, tonice sau clonice. Convulsiile pot fi uneori dificil de diferenţiat de tremurături sau clonus, deşi cele două din urmă sunt de obicei stopate prin menţinerea fermă a membrului afectat (e).
2. Deoarece crizele sunt adesea subclinice (numai electrografice) şi anomaliile de mişcare sau postură pot să nu fie convulsii, EEG-ul rămane standardul de aur pentru diagnosticarea convulsiilor neonatale, în special în EHI.

Tabelul 55.1. Stadiile Sarnat ale encefalopatiei hipoxic-ischemice*

Stadiul	Stadiul 1 (Mild)	Stadiul 2 (Moderat)	Stadiul 3 (Sever)
Nivelul conştienţei	Hiperalert; iritabil	Letargic sau obnubilat	Stuporos, comatos
Controlul neuro-muscular	Dezinhibat, hiperactiv	Mişcări spontane diminuate	Mişcări spontane diminuate sau absente
Tonusul muscular	Normal	Hipotonie uşoară	Flasc
Postura	Flexie distală uşoară	Flexie distală puternică	Decerebrare intermitentă
Reflexele de întindere	Hiperactiv	Hiperactiv, dezinhibat	Scăzute sau absente
Mioclonus segmental	Prezent sau absent	Prezent	Absent
Reflexe complexe:	Normale	Suprimate	Absente
Reflexul de supt	Slab	Slab sau absent	Absent
Reflexul Moro	Puternic, prag scăzut	Slab, incomplet, prag înalt	Absent
R. oculovestibular	Normal	Hiperactiv	Slab sau absent
R. tonic al cefei	Uşor	Puternic	Absent
Funcţia vegetativă:	Simpatic generalizat	Parasimpatic generalizat	Ambele sisteme deprimate
Pupilele	Midriază	Mioză	Poziţie medie, adesea inegale; reflex slab la lumină
Respiraţia	Spontană	Spontană; apnei ocazionale	Periodică; apnee
Ritmul cardiac	Tahicardic	Bradicardic	Variabil
Secreţiile bronşice şi salivare	Rare	Profunde	Variabile
Motilitatea gastro-intestinală	Normală sau scăzută	Crescută, diaree	Variabilă

(continuare)

Tabelul 55.1. ***(Continuare)***

Stadiul	Stadiul 1 (Mild)	Stadiul 2 (Moderat)	Stadiul 3 (Sever)
Convulsiile	Absente	Obişnuit focale sau multifocale (6-24 ore de viaţă)	Mai puţin frecvente (cu excepţia decerebrării)
Semnele electro encefalo-grafice	Traseu normal (în perioadele de veghe)	Precoce: traseu hipovoltat generalizat, cu unde lente (delta, theta)	Precoce: traseu periodic cu faze izopotenţiale
		Mai târziu: traseu periodic (în perioadele de veghe); convulsii focale sau multifocale; 1,0-1,5 Hz vârf şi Undă	Mai târziu: total izopotenţiale
Duration of symptoms	<24 de ore	2-14 zile	Ore – săptămâni
Outcome	Aproximativ 100% normal	80% normal; anormal în cazul în care simptomele durează mai mult de 5-7 zile	Deces în circa 50%; restul cu sechele severe

*Etapele din acest tabel sunt o reflectare continuă a spectrului de stări clinice ale nou-născuţilor cu vârsta gestaţională peste 36 de săptămâni.
Sursa: Preluare din Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696–705.

3. Convulsiile pot compromite ventilaţia şi oxigenarea, mai ales la nou-născuţii care nu primesc ventilaţie mecanică. Este important să se asigure un mod adecvat de respiraţie pentru a evita injuria suplimentară hipoxică.

E. Creşterea presiunii intracraniene (PIC), care rezultă din edemul cerebral difuz din EHI, adesea reflectă necroza cerebrală extinsă mai degrabă decât edematierea celulelor intacte, şi indică un prognostic nefavorabil. Tratamentul pentru reducerea PIC nu afectează prognosticul.

VII. DISFUNCŢIA MULTIORGANICĂ. Alte sisteme şi organe, în plus faţă de creier, prezintă de obicei semne ale afectării hipoxice. Într-o minoritate de cazuri (<15%) creierul poate fi singurul organ care prezintă disfuncţii în urma asfixiei. În cele mai multe cazuri, disfuncţia multiorganică apare ca urmare a hipoxiei-ischemiei sistemice. Frecvenţa implicării organelor în asfixia perinatală variază printre studiile publicate, în parte depinzând de mecanismele utilizate pentru asfixia şi disfuncţia organică.

A. **Rinichiul** este organul cel mai frecvent afectat în cursul asfixiei perinatale. Tubii proximali ai rinichiului sunt afectaţi în mod special de scăderea perfuziei, conducând la necroză tubulară acută (ATN) cu oligurie şi creşterea creatininei serice (Cr) (a se vedea Capitolul 28).

B. **Disfuncţia cardiacă** este cauzată de ischemia miocardică tranzitorie. Electrocardiograma (ECG) poate arăta depresia ST în precordialele medii şi inversarea undei T în precordialele stângi. Semnele ecocardiografice includ: scăderea contractilităţii ventriculului stâng, în special a peretelui posterior; creşterea presiunilor end-diastolice ventriculare; insuficienţă tricuspidiană şi hipertensiune pulmonară. La nou-născuţii sever asfixiaţi, disfuncţia afectează mai frecvent ventriculul drept. O AV fixă poate indica injuria severă a trunchiului cerebral.

C. **Efectele pulmonare includ:** rezistenţă vasculară pulmonară crescută conducând la hipertensiune pulmonară persistentă (HPPN), hemoragie pulmonară, edem pulmonar consecutiv disfuncţiei cardiace şi aspiraţie de meconiu.

D. **Efectele hematologice includ:** coagulare intravasculară diseminată (CID), producţie deficitară a factorilor de coagulare datorată disfuncţiei hepatice şi producţie scăzută a trombocitelor de către măduva osoasă.

E. **Disfuncţia hepatică** se poate manifesta prin creşterea izolată a enzimelor hepatocelulare. Se pot produce afectări mai extinse, conducând la CID, depozite inadecvate de glicogen cu hipoglicemie, încetinirea metabolismului sau a eliminării medicamentelor.

F. **Efectele gastrointestinale (GI)** includ un risc crescut de ischemie intestinală şi de enterocolită necrozantă (a se vedea Capitolul 27).

VIII. EVALUAREA DE LABORATOR A ASFIXIEI

A. **Evaluarea cardiacă.** O creştere a **creatinkinazei miocardice serice** (CK-MB) >5-10% poate indica o injurie miocardică. Troponina I cardiacă (cTnI), troponina T cardiacă (cTnT) şi proteinele reglatoare cardiace care controlează interacţiunea mediată de calciu a actinei şi a miozinei sunt markeri de afectare miocardică şi, prin urmare, nivelurile crescute ale acestor proteine ar putea indica expunerea la asfixie; Cu toate acestea, ele nu sunt utilizate în prezent în practica clinică.

B. **Markerii neurologici ai injuriei cerebrale**

1. CK-BB serică poate fi crescută la nou-născuţii asfixiaţi în primele 12 ore de la insultă, dar nu a fost corelată cu prognosticul neurocomportamental pe termen lung. CK-BB este de asemenea prezentă în placentă, plămâni, tractul gastro-intestinal şi rinichi. Alţi markeri serici, cum ar fi proteina S-100, NSE (enolaza neuron specifică) şi markeri urinari, au fost măsuraţi la nou-născuţii cu asfixie şi EHI.
2. În practică, markerii serici şi urinari ai injuriei cerebrale nu sunt folosiţi în mod curent pentru a evalua prezenţa de leziuni cerebrale sau pentru a anticipa prognosticul.

C. **Evaluarea renală**

1. Ureea (BUN) şi creatinina serică (Cr) pot fi crescute în asfixia perinatală. De obicei, creşterea este notată în zilele 2-4 după insultă.
2. Excreţia fracţionată de Na^+ (FENA, fractional excretion of Na^+) sau indicele de insuficienţă renală poate ajuta la confirmarea insultei renale (a se vedea Capitolul 28).
3. Nivelurile urinare de β2-microglobulină au fost folosite ca un indicator al disfuncţiei tubulare proximale, deşi nu în mod obişnuit. Această proteină cu greutate moleculară mică este filtrată liber prin glomeruli şi reabsorbită aproape complet în tubul proximal.

IX. IMAGISTICA CEREBRALĂ

A. **Examinarea sonografică craniană (ETF)** poate demonstra edem cerebral sub forma pierderii diferenţierii gri-albe şi a ventriculilor mici atunci când este sever, dar, în general, nu este sensibilă pentru detectarea injuriei HI cerebrale, în special în primele zile după naştere. Ea poate fi utilă pentru excluderea hemoragiei intracraniane mari, în special pentru că aceasta poate fi o contraindicaţie a hipotermiei terapeutice.

B. **CT-ul** poate fi utilizat pentru a detecta edemul cerebral, hemoragia si în cele din urmă injuria HI cerebrală. Din cauza gradului de expunere la radiaţii, CT-ul este indicat numai dacă este necesar de urgenţă pentru determinarea tratamentul clinic şi nu sunt disponibile nici ETF, nici MRI.

C. **MRI-ul.** Secvenţele MRI T1 şi T2 ponderate convenţionale reprezintă cea mai bună modalitate de determinare a severităţii şi extensiei injuriei cerebrale HI ireversibile, dar leziunea nu este evidentă în aceste secvenţe din primele zile după insulta HI, cu excepţia cazului în care injuria este mai veche decât era suspectată sau foarte severă. Aceste secvenţe convenţionale sunt cele mai indicate pentru detectarea injuriei cerebrale apărută de cel puţin 7-10 zile, şi o scanare nu mai devreme de 14 zile sau mai mult poate fi necesară pentru a arăta extensia deplină a injuriei, în special în cazul în care examinarea MRI precoce arată mai puţină afectare decât cea suspectată de examenul clinic sau de caracteristicile EEG.

1. **Imagistica ponderat-difuză (DWI, diffusion-weighted imaging)** poate detecta anomalii la câteva ore de la insulta HI, ce pot fi utile în diagnosticul EHI neonatale şi, de asemenea, pot fi un indicator precoce al posibilei leziuni cerebrale. Cu toate acestea, DWI poate atât să subestimeze cât şi să supraaprecieze severitatea leziunilor HI cerebrale, depinzând de momentul examinarii. Scanările DWI timpurii vor arăta, de obicei, restricţie de difuzie în regiunile creierului afectate de hipoxie-ischemie. La 7-10 zile de viaţă există pseudonormalizarea de difuzie, astfel încât DWI poate părea normală în ciuda prezenţei injuriei HI. După 7-10 zile, difuzia este de obicei crescută în regiunile cerebrale cu injurie HI. Hipotermia pare să întârzie timpul de pseudonormalizare a difuziei. Astfel, datele DWI trebuie să fie interpretate cu atenţie în contextul istoriei şi evoluţiei clinice a nou-născutului cu EHI.
2. **Spectroscopia de rezonanţă magnetică protonică (SRM, proton magnetic resonance spectroscopy)**, de asemenea, numită *proton-MRS*

sau H-MRS,[1] măsoară concentraţiile relative ale diferiţilor metaboliţi în ţesut. Lactatul crescut, N-acetilaspartatul (NAA) scăzut precum şi alterări ale raportului dintre aceşti doi metaboliţi faţă de colină sau creatină pot indica EHI şi ajută la determinarea prognosticului neurologic.

3. **Imagistica de susceptibilitate ponderată** poate fi utilă pentru detectarea hemoragiei, inclusiv a hemoragiei din zonele cu leziuni ischemice.
4. **Rezonanta magnetică (MR) angiografică sau venografică** poate fi utilă ocazional, în cazul în care există o suspiciune de anomalii vasculare, boală tromboembolică sau tromboză venoasă sinusală, care pot fi ocazional găsite în asociere cu EHI.

X. EEG-UL este utilizat atât pentru a detecta şi monitoriza activitatea convulsivă, cât şi pentru a defini patternuri de fond anormale, cum ar fi traseele discontinue, burst suppression, de voltaj scăzut sau patternurile izoelectrice. Când EEG neonatal cu 8 sau 16 canale convenţionale nu este disponibil imediat, aEEG a fost utilizat pentru a evalua traseul de fond, în special atunci când se impune evaluarea rapidă pentru a determina prezenţa sau severitatea encefalopatiei care să necesite hipotermie terapeutică. Această metodă constă într-un montaj redus cu unul sau două canale EEG cu electrozi parietali. Deşi aEEG-ul poate detecta unele convulsii, există date care arată că aEEG-ul detectează mult mai puţine crize convulsive comparativ cu EEG-ul convenţional şi că acurateţea interpretării aEEG-ului depinde foarte mult de experienţa celui care o interpretează.

XI. SEMNELE PATOLOGICE ALE INJURIEI CEREBRALE

A. Neuropatologia specifică poate fi observată după EHI moderată sau severă.

1. Necroza neuronală selectivă este cel mai frecvent tip de injurie observat ce urmează după asfixia perinatală. Aceasta se datorează vulnerabilităţii diferenţiale a diferitelor tipuri de celule neuronale la hipoxie-ischemie; de exemplu, neuronii sunt lezaţi mai uşor decât celulele gliale. Regiunile specifice cu risc crescut la HI sunt regiunea arterei carotide interne-ACI a hipocampului, celulele Purkinje din cerebel, neuronii talamusului şi ganglionilor bazali (în special putamen) şi nucleii trunchiului cerebral. Prematurii prezintă leziune predominantă a substanţei cerebrale albe după HI, dar insultele severe HI pot duce, de asemenea, la leziuni neuronale subcorticale şi corticale.
2. Un model de watershed al injuriei ischemice apare în teritoriile de graniţă dintre zonele de distribuţie ale arterelor cerebrale mari, în special ca urmare a hipotensiunii arteriale severe. Această injurie reflectă perfuzia deficitară a zonelor de graniţă periventriculare vulnerabile din centrumul semioval şi produce predominant injuria substanţei albe, în special la prematuri. La nou-născuţii la termen, agresiunile HI mai severe, prelungite, duc la injuria substanţei albe corticale si subcorticale parasagitale bilaterale.
3. Necroza corticală focală sau multifocală care afectează toate elementele celulare poate duce la encefalomalacie chistică şi/sau ulegirie (injuria cortexului în profunzimea şanţurilor) datorată pierderii perfuziei într-unul sau mai multe paturi vasculare.

B. Neuropatologia poate reflecta tipul de episod hipoxic, deşi modelul precis nu este predictibil.

1. Episoadele parţiale prelungite de asfixie tind să provoace necroză cerebral difuză (în special corticală), deşi există adesea şi implicarea subcorticală ± a structurilor trunchiului cerebral.
2. Asfixia totală acută, atunci când este relativ scurtă, afectează în primul rând trunchiul cerebral, talamusul şi ganglionii bazali şi tinde să cruţe în mare parte cortexul, cu excepţia cortexul perirolandic.
3. Asfixia prelungită parţială urmată de un eveniment hipoxic acut terminal (combinaţie) este probabil prezentă în cele mai multe cazuri.

XII. TRATAMENT

A. Managementul perinatal al sarcinilor cu risc crescut

1. Anomaliile AV fetale pot furniza dovezi în sprijinul asfixiei, mai ales dacă sunt însoţite de prezenţa lichidului amniotic impregnat meconial. Cu toate acestea, ele oferă puţine date cu privire la durata sau gravitatea unui eveniment hipoxic.
2. Măsurarea pH-ului din scalpul fetal este un determinant mai bun al oxigenării fetale decât PO_2. În hipoxia-ischemia intemitentă, PO_2 se poate îmbunătăţi tranzitoriu în timp ce pH-ul scade progresiv. S-a sugerat că lactatul din sângele scalpului fetal ar fi la fel de uşor de determinat şi mai sigur decât pH-ul, dar nu a câştigat o largă acceptare.
3. Monitorizarea atentă a progresiei travaliului cu evidenţierea altor semne de suferinţă fetală *in utero* este importantă.
4. Prezenţa mai multor semne anormale poate indica necesitatea mobilizării echipei perinatale pentru asistarea unui nou-născut care ar putea necesita o intervenţie imediată. În cazurile în care se suspicionează suferinţa fetală, pot fi necesare modificări ale planificării naşterii şi ar trebui să fie concepute şi plasate în fiecare centru medical ghiduri de intervenţie (a se vedea Capitolul 1).

B. Managementul în sala de naştere. Managementul iniţial al nou-născutului cu HI în sala de naştere este descris în Capitolul 4.

C. Managementul postnatal al efectelor neurologice ale asfixiei

1. **Ventilaţia.** CO_2 trebuie menţinut în limite normale. Hipercapnia poate provoca acidoză cerebrală şi vasodilataţie cerebrală. Acestea pot avea ca rezultat un debit sanguin mai mare în zonele indemne şi ischemie relativă în zonele afectate („fenomenul de furt"). Hipocapnia excesivă (CO_2 <25 mmHg) scade perfuzia cerebral, aşa că ar trebui evitată.
2. **Oxigenarea.** Nivelurile de O_2 ar trebui menţinute în limite normale, deşi perfuzia periferică slabă poate limita acurateţea monitorizării continue noninvazive. Hipoxemia trebuie tratată cu suplimentarea O_2 şi/sau ventilaţie mecanică. Hiperoxia poate provoca scăderea FSC sau exacerba acţiunea distructivă a radicalilor liberi, astfel că ar trebui să fie evitată.
3. **Temperatura.** Răcirea pasivă prin oprirea lămpilor de încălzire este o modalitate efectivă de a iniţia hipotermia terapeutică cât mai curând posibil după insulta HI. Hipertermia ar trebui să fie întotdeauna evitată.

4. **Perfuzie.** Stabilitatea cardiovasculară şi tensiunea arterială sistemică medie adecvată sunt importante pentru a menţine o presiune adecvată a perfuziei cerebrale.

5. **Menţinerea statusului metabolic fiziologic**
   a. Hipocalcemia este o alterare metabolică comună după asfixia neonatală. Este important să se menţină calciul în limite normale deoarece hipocalcemia poate compromite contractilitatea cardiacă şi poate provoca sau exacerba convulsiile (a se vedea Capitolul 25).
   b. Hipoglicemia este adesea observată la nou-născuţii asfixiaţi. Nivelul glucozei din sânge trebuie menţinut în intervalul normal pentru nou-născuţii la termen. Hipoglicemia poate creşte FSC, exacerba deficitul de energie şi poate cauza sau exacerba convulsiile. Hiperglicemia poate duce la creşterea lactatului cerebral, distrugerea integrităţii celulare, edem cerebral sau tulburări suplimentare ale autoreglării vasculare.

6. **Managementul judicious al fluidelor** este necesar şi trebuie evitate atât supraîncărcarea de fluid, cât şi volumul circulant inadecvat. Două procese predispun la supraîncărcarea de lichide la nou-născuţii asfixiaţi:
   a. NTA (vezi Capitolul 28) poate rezulta din „reflexul de scufundare" şi conduce la oligurie urmată de poliurie.
   b. Sindromul de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) (a se vedea Capitolul 23) este adesea observat la 3-4 zile după evenimentul HI. Se manifestă prin hiponatremie şi hipoosmolaritate asociate cu producţia scăzută de urină şi concentraţie inadecvată de urină (densitate specifică urinară crecută, osmolaritate şi Na^+ crescute).
   c. Restricţia de lichide poate ajuta la minimizarea edemului cerebral, deşi efectul restricţiei de lichide asupra prognosticului pe termen lung la nou-născuţii care nu sunt în insuficienţă renală nu este cunoscut.

7. **Controlul crizelor convulsive.** Convulsiile încep, în general, în primele 12 ore de la naştere, cresc în frecvenţă şi apoi, de obicei, dispar în decurs de zile, deşi în cazurile severe convulsiile pot persista. Convulsiile cauzate de EHI pot fi extrem de dificil de controlat şi pot să nu fie eliminate complet cu anticonvulsivantele disponibile în prezent. Este important de reamintit că crizele din EHI sunt adesea subclinice (numai electrografice) şi că convulsiile prin blocada musculo-scheletică la nou-născuţi se pot manifesta numai prin schimbări bruşte ale TA, AV şi oxigenării. EEG-ul este astfel necesar pentru a detecta convulsiile şi pentru monitorizarea răspunsului la tratamentul anticonvulsivant şi este superior aEEG-ului în acest scop.[1] Există tot mai multe dovezi că convulsiile exacerbează injuria cerebrală,[2,3] dar anticonvulsivantele sunt adesea incomplet eficiente şi nu a fost încă dovedit că îmbunătăţirea controlului crizelor convulsive ameliorează prognosticul neurologic.[4] Tulburările metabolice cum ar fi hipoglicemia, hipocalcemia şi hiponatremia, care pot determina sau exacerba activitatea convulsivă, trebuie corectate.
   a. Managementul anticonvulsivant acut
      i. **Fenobarbitalul** este medicamentul iniţial de ales. Acesta este administrat sub forma unei doze de încărcare de 20 mg/kg intravenos (IV). Dacă convulsiile continuă, o doză suplimentară de încărcare de 5-10 mg/kg IV poate fi administrată după cum este necesar pentru a controla convulsiile. O doză de întreţinere de 3-5 mg/kg/zi oral (PO) sau IV administrată divizat trebuie începută la 12-24 de ore după administrarea dozei de încărcare. În timpul încărcării cu fenobarbital, nou-născuţii trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape pentru riscul de depresie respiratorie. Nivelele serice terapeutice sunt de 15-40 mg/dl. Din cauza timpului de înjumătăţire prelungit, care poate fi crescut de disfuncţiile hepatice şi renale, concentraţiile plasmatice trebuie să fie monitorizate.
      ii. **Fenitoina** se adaugă de obicei atunci când crizele nu sunt controlate de fenobarbital. Doza de încărcare este de 15 până la 20 mg/kg IV urmată de o doză de întreţinere de 4 până la 8 mg/kg/zi divizată la 8 ore. În multe centre, **fosfenitoina** este utilizată în locul fenitoinei deoarece riscul de hipotensiune arterială este mai mic şi extravazarea ei nu are efecte adverse. Doza este calculată şi scrisă în termeni ai echivalenţilor fenitoinei pentru a evita erorile de medicaţie. Nivelul seric terapeutic este în mod obişnuit 15-20 mg/dl, cu toate că nivelurile de 20-25 mg/dl pot fi eficace şi trebuie luate în considerare pentru a măsura nivelului fenitoinei libere.
      iii. Benzodiazepinele sunt considerate medicamente de linia a treia şi includ lorazepamul, care poate fi administrat în doze de 0,05-0,1 mg/kg/doza IV. Unii clinicieni folosesc bolusuri şi perfuzii IV de midazolam pentru a controla crizele, dar există puţine date cu privire la siguranţa şi eficacitatea acestui tratament.
      iv. Levetiracetamul a fost utilizat recent, din cauza disponibilităţii sale în formă IV şi a relativei siguranţe şi eficacităţi pentru diferite tipuri de epilepsie infantilă. Există mai multe studii publicate care relatează beneficii la nou-născuţi, dar fără monitorizare EEG continuă pentru a confirma eficacitatea şi există puţine date în ceea ce priveşte siguranţa pe termen scurt sau lung. Un studiu randomizat în curs de desfăşurare poate oferi în curând date cu privire la eficacitatea acestui medicament (NCT01720667).
   b. Managementul anticonvulsivant pe termen lung. Anticonvulsivantele pot fi întrerupte atunci când examenul clinic şi EEG-ul indică faptul că nou-născutul nu mai are convulsii. În cazul în care un nou-născut primeşte mai mult de un anticonvulsant, întreruperea ar trebui să fie în ordinea inversă iniţierii, fenobarbitalul fiind întrerupt ultimul, cu excepţia cazului în care există dovezi puternice că un anumit medicament a fost mai eficace. Există controverse în ceea ce priveşte momentul când trebuie întrerupt fenobarbitalul, cu unele argumente în favoarea întreruperii cu puţin timp înainte de externare şi altele în favoarea continuării tratamentului timp de 1-6 luni sau mai mult. Nou-născuţii care au un risc mai mare de a dezvolta epilepsie în perioada de sugari sau în copilărie sunt aceia cu o arie mare de injurie cerebral HI şi aceia cu traseu EEG epileptiform persistent.

8. **Managementul injuriei altor organe ţintă**
   a. Disfuncţia cardiacă trebuie gestionată prin corectarea hipoxemiei, acidozei, hipocalcemiei şi hipoglicemiei şi evitarea depleţiei sau supraîncărcării volemice. Diureticele pot fi mai puţin eficace în cazul în care este prezentă concomitent insuficienţa renală. Nou-născuţii vor necesita monitorizarea continuă a tensiunii arteriale sistemice medii (TAM), a PVC (dacă este disponibilă) şi a debitului urinar. Nou-născuţii cu com-

promitere cardiovasculară pot necesita medicamente inotrope cum ar fi dopamina (vezi Capitolul 40). Poate fi necesară reducerea postsarcinii (ex. dobutamina sau milrinona) pentru a menține TA și perfuzia.

i. Tensiunea arterial (TA) trebuie menținută în limite normale pentru a asigura perfuzia sistemică și cerebrală adecvată.

ii. Monitorizarea PVC poate fi de ajutor pentru a evalua dacă presarcina este adecvată (ex. dacă nou-născutul nu este hipovolemic din cauza vasodilatației sau a spațiului trei); o valoare țintă rezonabilă este de 5-8 mmHg la nou-născuții la termen.

b. Disfuncția renală trebuie monitorizată prin măsurarea debitului urinar, cu electroliți serici, osmolaritatea urinară/osmolaritatea serică, densitatea urinară.

i. În prezența oliguriei sau anuriei, se evită supraîncărcarea de fluide prin limitarea administrării apei libere pentru înlocuirea pierderilor insensibile și urinare (~60 ml/kg/zi) și se ia în considerare utilizarea infuziei unor doze mici de dopamină (≤2,5 μ/kg/min) (vezi Capitolele 23 și 28).

ii. Statusul volemic trebuie să fie evaluat înaintea instituirii restricției de fluide. Dacă eliminarea de urină nu există sau este scăzută, administrarea a 10-20 mL/kg de fluid ca test de încărcare, urmat de un diuretic de ansă, cum ar fi furosemidul, poate fi de ajutor.

iii. Pentru a evita excesul de fluid, precum și hipoglicemia, pot fi necesare perfuzii de glucoză concentrate administrate printr-o linie centrală. Nivelurile de glucoză trebuie monitorizate cu atenție și bolusurile rapide de glucoză trebuie evitate. Perfuziile trebuie întrerupte lent pentru a evita hipoglicemia de rebound.

c. Efectele gastro-intestinale. Alimentația trebuie întreruptă până când TA este stabilă, zgomotele intestinale active sunt audibile și scaunele sunt negative pentru sânge (a se vedea Capitolul 27).

d. Anomalii **hematologice** (vezi Capitolele 42-47). Profilul coagulării trebuie monitorizat prin timpul partial de tromboplastină (PTT) și timpul de protrombină (PT), fibrinogen și numărul de trombocite. Anomaliile pot necesita corectare cu plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat și/sau infuzii de trombocite.

e. Funcția **hepatică** trebuie monitorizată prin măsurarea nivelurilor: transaminazelor (ALT, AST), coagulării (PT, PTT, fibrinogen), albuminei, bilirubinei și amoniacului. Nivelurile de medicamente care sunt metabolizate sau eliminate prin ficat trebuie monitorizate.

f. Plămânul (vezi Capitolele 29, 30 și 36). Managementul efectelor pulmonare ale asfixiei depinde de etiologia specifică.

XIII. STRATEGII NEUROPROTECTOARE.

O serie de strategii neuroprotectoare au fost propuse și/sau sunt testate în studiile clinice pe animale sau oameni.

A. Hipotermia terapeutică a demonstrat că reduce riscul de leziuni cerebrale la nou-născuții expuși insultei (lor) HI perinatale.[5-7] Atât răcirea totală a corpului, cât și a capului s-au dovedit a fi sigure și eficiente[8-10] și sunt recomandate pentru tratarea nou-născuților cu EHI moderată până la severă.[11] Noi folosim răcirea totală a corpului în mare parte din cauza abilității de a efectua monitorizarea EEG necesară pentru a detecta convulsiile frecvente (~50% din nou-născuții cu EHI moderată până la severă).

1. **Criterii de includere.** Noi oferim răcirea totală a corpului la nou-născuții cu EHI pe baza următoarelor trei criterii:
   a. Vârsta postmenstruală (VPM) ≥36 de săptămâni, GN ≥2.000 g
   b. Dovada detresei fetale sau detresei neonatale evidențiată prin unul dintre următoarele:
      i. Istoric de eveniment perinatal acut (ex. dezlipirea de placentă, prolabarea cordonului ombilical, anomalii severe ale AVF)
      ii. pH<7,0 sau deficit de baze >16 mmol/l la analiza gazelor din sângele recoltat din cordonul ombilical sau din sângele arterial obținut în prima oră de viață
      iii. Scor Apgar la 10 minute ≤5
      iv. Ventilație asistată inițiată la naștere și continuată timp de cel puțin 10 minute
   c. Dovada encefalopatiei neonatale moderată sau severă prin examen fizic și/sau aEEG, după cum urmează:
      i. Metoda primară pentru determinarea encefalopatiei neonatale este examenul fizic.
      ii. În cazul în care examenul fizic arată encefalopatie moderată sau severă, aEEG trebuie să fie efectuată pentru a asigura evaluarea și monitorizarea ulterioară.
      iii. În situațiile în care examenul fizic este nesigur (ex. relaxantele musculare), un aEEG trebuie efectuat pentru a determina dacă există encefalopatie.
      iv. Patternuri de trasee pe aEEG care indică encefalopatie moderată sau severă includ următoarele, cu înregistrare de minimum 20 minute:
         a) Anomalie severă: marginea superioară <10 μV
         b) Anomalie moderată: marginea superioară >10 μV și marginea inferioară <5 μV
         c) Convulsii identificate prin aEEG

   Notă: Un examen neurologic normal nu necesită o confirmare prin aEEG.

2. **Criterii de excludere.** Pacienții pot fi excluși din acest protocol în conformitate cu judecata medicului curant. Dacă un criteriu de excludere este identificat în timpul terapiei, pacientul trebuie încălzit conform cu procedura de reîncălzire descrisă în textul următor:
   a. Prezența anomaliilor cromozomiale letale (ex. trisomia 13 sau 18)
   b. Prezența unor anomalii congenitale severe (ex. boli congenitale cardiace cianogene complexe, anomalii majore ale SNC)
   c. Infecție virală congenitală sistemică simptomatică (ex. hepatomegalie, microcefalie)
   d. Infecție bacteriană congenitală sistemică simptomatică (ex. meningită, CID)
   e. Diateze hemoragice semnificative
   f. Hemoragie intracraniană majoră

   Răcirea trebuie începută înainte de 6 ore de viață; prin urmare, recunoașterea precoce este esențială. Se urmărește atingerea targetului temperaturii centrale în timpul răcirii de 33,5°C (33°-34°C), cu un interval acceptabil: 32,5°-34,5°C.

   Accesul arterial și accesul venos central ar trebui să fie obținute anterior inițierii protocolului de hipotermie terapeutică, dacă este posibil.

Obţinerea accesului central în statusul hipotermic poate fi extrem de dificilă datorită efectelor vasoconstrictoare.

B. Există noi agenţi, cum ar fi eritropoietina, melatonina, xenonul si celulele stem, care sunt în curs de evaluare preliminară în Faza I/II de studiu, dar în prezent nu există date care susţin utilizarea oricărui agent în afară de hipotermia terapeutică pentru neuroprotecţie.

C. Agenţii testaţi la animale, cu puţine sau fară date la nou-născuţii umani, includ antagonişti ai receptorilor neurotransmiţătorilor excitotoxici cum ar fi blocarea receptorilor NMDA cu ketamină sau MK-801; captatori de radicali liberi cum ar fi allopurinolul, superoxid dismutază şi vitamina E; blocantele canalelor de Ca^{2+} cum ar fi sulfatul de magneziu, nimodipina, nicardipina; inhibitori ai ciclooxigenazei cum ar fi indometacinul; stimulator al receptorului de benzodiazepină cum ar fi midazolamul; şi promotori ai sintezei de proteine cum ar fi dexametazona.

D. Monitorizarea în siguranţă a nou-născuţilor timp de 72 de ore pentru hipotermie terapeutică şi reîncălzire.

1. **Temperatura**
   a. Temperatura centrală trebuie monitorizată în mod continuu şi documentată la fiecare 15 minute până la 1 oră după atingerea temperaturii ţintă de 33,5° şi apoi la fiecare oră. Temperatura central este adesea măsurată cu o sondă esofagiană de temperatură.
   b. În timpul procedurii de reîncălzire, temperatura centrală trebuie monitorizată în mod continuu şi documentată la fiecare oră.

2. **Statusul respirator**
   a. Gazele arteriale sangvine şi lactatul seric trebuie monitorizate la momentul iniţial şi apoi la 4, 8, 12, 24, 48 şi 72 de ore de tratament şi de câte ori starea clinic o indică.
   b. Din cauza diferenţelor minore între gazele sanguine la 33,5°C comparativ cu 37°C, nu este nevoie să se înregistreze temperatura centrală a nou-născutului în analiza gazului sangvin.

3. **Statusul cardiovascular**
   a. Semnele vitale trebuie monitorizate şi documentate de rutină.

4. **Echilibrul hidro-electrolitic şi renal/GI**
   a. Nimic per os (NPO), când începe răcirea pasivă, de obicei, până la revenirea la temperatura normală. Glucoza, electroliţii serici cu calciu, BUN/Cr şi aspartat transaminaza/alanin aminotransferaza (AST/ALT) trebuie monitorizate la momentul iniţial, iar apoi la 24, 48 şi 72 de ore de tratament şi de câte ori starea clinică o impune. Sunt câteva centre care susţin furnizarea de volume reduse „trofice" sau mese de „încărcare intestinală" de aproximativ 10 ml/kg/zi, în cazul în care nu există contraindicaţii directe, cum ar fi hipotensiunea arterială.
   b. Nutriţia parenterală, în general, ar trebui să fie furnizată, după ghidurile standard de iniţiere şi de avansare, precum şi cu obiectivele standard, incluzând proteine 3-3,5 g/kg/zi şi lipide 3 g/kg/zi. De notat că restricţia lichidiană poate limita capacitatea de a atinge obiectivele complete.
   c. Pentru a evita edemul cerebral la această grupă de nou-născuţi, cu risc, nivelul de Na^+ trebuie menţinut la limita superioară a intervalului normal. Deoarece mulţi dintre aceşti pacienţi au debitul urinar scăzut de etiologie multifactorială, anticiparea nevoii de relativă restricţie de lichide va ajuta la evitarea menţinerii nivelului seric de Na^+ sub 140 mEq/l.
   d. PT/PTT, raportul internaţional normalizat (INR), fibrinogenul, şi numărul plachetelor trebuie să fie măsurate zilnic în timpul răcirii şi la indicaţia clinică. Coagulopatia trebuie tratată de rutină, cu excepţia numărului de trombocite, care ar trebui să fie menţinut >100.000/mmc pentru a compensa scăderea funcţiei plachetare. Un consult hematologic poate fi solicitat pentru asistenţă.

5. **Boala infecţioasă**
   a. Antibioticele ar trebui să fie începute după recoltarea hemogramei complete (CBC) şi a hemoculturii recoltate de rutină.
   b. În cazul în care funcţia renală pare afectată, gentamicina se înlocuieşte cu cefotaxim.

6. **Statusul neurologic**
   a. Consultul neurologic trebuie solicitat cât mai curând posibil, ori de câte ori e disponibil.
   b. aEEG sau, de preferinţă, monitorizarea completă EEG, trebuie iniţiată la internare şi continuată pentru cel puţin primele 24 de ore şi pentru 12 ore în perioada de reîncălzire şi pe parcursul întregului protocol de hipotermie, în special în cazul în care există crize convulsive frecvente. Scalpul trebuie monitorizat cu atenţie pentru injuria tegumentară, dat fiind riscul ridicat de ischemie, hipotermie şi scăderea mobilităţii nou-născutului.
   c. ETF-ul ar trebui să fie realizat cât mai curând posibil după hipotermia terapeutică, fiind iniţiat pentru evaluarea hemoragiei intracraniane.
   d. Una sau mai multe scanări MRI cerebrale ar trebui să fie obţinute pentru a evalua gradul de severitate şi localizarea oricărei injurii HI. Scanările MRI la nou-născuţi pot fi obţinute de multe ori fără utilizarea de medicaţie sedativă suplimentară. Scanarea MRI cerebrală ar trebui să fie amânată în cazul în care nou-născutul are instabilitate cardiorespiratorie semnificativă, convulsii în curs de desfăşurare, sau orice altă situaţie în care transportul şi MRI-ul sunt considerate nesigure de către echipa medicală. Scanările MRI ar trebui să includă în mod ideal următoarele:
      i. Imagini T1 şi T2 ponderate pentru a detecta orice injurie ireversibilă sau alte anomalii congenitale sau dobândite ale parenchimul cerebral
      ii. DWI pentru a detecta semne de injurie acută HI
      iii. Imagistica de susceptibilitate ponderată pentru a detecta hemoragia
      iv. MRS protonică pentru a detecta lactatul sau alţi metaboliţi sugestivi pentru etiologia metabolică, alta decât HIE
      v. MR venografică sau arteriografică pot fi utile în cazul în care există dovezi ale injuriei ischemice arteriale sau venoase focale sugestive pentru boală tromboembolică.
   e. MRI-ul cerebral precoce, obţinut în primele 1-5 zile după naştere (sau după insulta HI), este util pentru următoarele:
      i. Detectarea difuziei restrictive precoce care indică injuria HI precoce
      ii. Pentru a evalua dacă o injurie este deja bine stabilită (ex. antenatală spre deosebire de afectarea perinatală)
      iii. Pentru a stabili orice etiologie potenţială de encefalopatie în afară de HI
      iv. Pentru a începe să evalueze prezenţa/severitatea oricărei injurii HI

   Notă: Scanările precoce pot subestima injuria HI, depinzând de momentul insultei şi imagisticii.

Scanările MRI tardive sunt utile pentru a detecta severitatea și localizarea leziunilor cerebrale HI, care sunt cel mai bine determinate prin secvențe imagistice T1 și T2 ponderate convenționale la 10-14 zile de viață sau mai târziu. Această scanare MRI întârziată poate fi realizată ca la un pacient din ambulatoriu, scanarea MRI fără sedare în cazul în care nou-născutul a fost deja externat din unitatea de terapie intensivă neonatală (TINN). Rețineți că anomaliile de difuzie detectate prin DWI se vor pseudonormaliza (adică apar normale) la aproximativ 7-10 zile după o insultă HI la nou-născuți, și, prin urmare, secvențele DWI vor arăta difuzie crescută în zonele de insultă HI stabilită.

7. **Durerea și sedarea**
   a. Ar trebui să se stabilească obiectivul nivelului de sedare în timpul răcirii și să se măsoare cu un instrument de sedare.
   b. Trebuie să fie administrată suficientă sedare pentru a optimiza confortul și a evita tremurăturile, care pot crește metabolismul nou-născutului și temperatura, scăzând astfel eficacitatea terapiei hipotermice. Se titrează pentru a se obține scorurile de sedare dorite.

   La sfârșitul celor 72 de ore de hipotermie indusă, nou-născutul este reîncălzit la o rată de 0,5°C la fiecare 2 ore, până când va ajunge la 36,5°C. Acest lucru ar trebui să dureze 10-12 ore.

   În cazul în care se descoperă că un pacient satisface un criteriu de excludere sau suferă un eveniment advers major în cursul tratamentului hipotermic, acesta este reîncălzit în conformitate cu aceeași procedură.

E. Controverse în administrarea hipotermiei terapeutice

1. **Hipotermia cu durată mai mare sau mai profundă.** O întrebare care a apărut în urma publicării studiilor clinice inițiale despre hipotermia moderată timp de 72 de ore a fost dacă răcirea la o temperatură mai scăzută și/sau pentru o perioadă mai lungă ar putea fi de un real folos. Un studiu clinic randomizat care a abordat această întrebare a fost publicat în 2014 și a arătat că nici răcirea timp de 120 de ore, nici răcirea la o temperatură de 32°C nu au oferit un beneficiu suplimentar și, în schimb, a arătat o tendință spre un rezultat mai slab, procesul fiind oprit devreme pentru inutilitate.
2. **Inițierea tardivă a hipotermiei.** Există date care arată că hipotermia este asociată cu îmbunătățirea prognosticului în cazul în care a început la <3-4 ore de la naștere, în concordanță cu datele obținute la animale, dar nu este clar dacă există un beneficiu pentru hipotermia inițiată la >6 ore după naștere. Această ipoteză este testată într-un studiu în curs de desfășurare, finanțat de National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), dar între timp centre ca ale noastre iau în considerare ca răcirea nou-născuților să înceapă de la 6 la 12 ore în cazul în care sunt îndeplinite alte criterii.
3. **Vârsta de gestație între 34 și 36 săptămâni.** Momentan este neclar care este cea mai mică vârstă gestațională pentru care hipotermia ramâne atât eficientă cât și sigură, dar unele centre aplică răcirea nou-născuților de la 34 la 36 de săptămâni dacă sunt îndeplinite alte criterii, nou-născuții sunt de greutate normală, și un examen ETF poate fi realizat precoce pentru a exclude hemoragia intraventriculară, care apare mai frecvent la nou-născuții prematuri.

4. **Afecțiuni medicale subiacente.** Există, de asemenea, controverse cu privire la asigurarea hipotermiei la nou-născuții cu afecțiuni chirurgicale sau genetice subiacente. Această întrebare este puțin probabil să fie abordată în studiile clinice mari, astfel că ea necesită o analiză clinică atentă.
5. **EHI ușoară.** Probabil cea mai mare dificultate este aceea de a decide dacă să se asigure hipotermia la nou-născuții care îndeplinesc unele, dar nu toate criteriile, în special la aceia cu un grad de encefalopatie ușoară. Deși există unele criterii obiective de admisie, cum ar fi pH-ul, excesul de baze sau voltajul pe aEEG, alte criterii sunt propriu-zis subiective, cum ar fi determinarea detresei fetale/neonatale sau a severității encefalopatiei prin examen clinic. Pragul pentru care hipotermia poate oferi beneficii fără efecte adverse poate fi oarecum diferit de cel care a fost cercetat în studii clinice până în prezent. Date suplimentare sunt necesare în mod clar cu privire la prognosticul neurologic al nou-născuților cu EHI ușoară precum și cuantificarea riscurilor și beneficiilor hipotermiei pentru EHI ușoară.

XIV. PROGNOSTICUL ÎN ASFIXIA PERINATALĂ

A. Rata globală a mortalității este de aproximativ 20%. Frecvența sechelelor neurocomportamentale la nou-născuții care au supraviețuit este de aproximativ 30%.

B. Riscul de paralizie cerebrală (PC) la supraviețuitorii asfixiei perinatale este de 5-10% față de 0,2% în populația generală. **Cele mai multe PC nu sunt legate de asfixia perinatală, iar cele mai multe asfixii perinatale nu produc PC.**

C. Prognosticurile specifice depind de severitatea encefalopatiei, de prezența sau absența convulsiilor, de rezultatele EEG și caracteristicile neuroimagistice.

1. Severitatea encefalopatiei poate fi stabilită utilizând etapele clinice Sarnat ale EHI (vezi Tabelul 55.1).
   a. Stadiul 1 sau EHI ușoară: <1% mortalitate, 98% până la 100% din nou-născuți vor avea o dezvoltare neurologică normală.
   b. Stadiul 2 sau EHI moderată: 20-37% mor sau au prognostic anormal de dezvoltare neurocomportamentală. Prognosticul poate fi mai precis prin utilizarea de studii EEG și MRI pentru a detecta severitatea encefalopatiei, convulsiilor și severitatea și localizarea leziunii cerebrale HI. Acest grup poate beneficia cel mai mult de hipotermia terapeutică.
   c. Stadiul 3 sau EHI severă: Decesul datorat efectelor asfixiei sistemice severe este mult mai probabil în EHI severă prin renunțarea electivă a aplicării tehnologiei medicale atunci când există leziuni cerebrale grave, care vor duce la o invaliditate neurologică severă. Supraviețuitorii sunt susceptibili de a avea unul sau mai multe handicapuri majore de neurodezvoltare, cum ar fi: PC, dizabilitate intelectuală, tulburări vizuale sau epilepsie.
2. **Prezența convulsiilor** crește riscul de PC al unui nou-născut de 50-70 de ori. Mortalitatea și morbiditatea pe termen lung sunt cele mai mari pentru convulsiile care încep în primele 12 ore de la naștere, sunt doar electrografice și/sau sunt frecvente.
3. Activitatea electrică voltaj scăzută persistentă sau traseul izoelectric pe EEG sunt indicatorii unui prognostic nefavorabil neurologic. Deși un traseu burst supression tranzitoriu poate fi asociat cu un rezultat bun, un

pattern de burst suppression persistent (ex. >7 zile) este asociat cu un risc ridicat de deces sau dizabilităţi de neurodezvoltare. De notat că unele medicamente materne pot altera tranzitoriu EEG-ul neonatal.

4. MRI-ul oferă un mare beneficiu imagistic informativ asupra prognosticului furnizat de datele examenului clinic si EEG, deoarece modelul injuriei cerebrale HI pe MRI se corelează în general bine cu prognosticul neurologic atunci când este efectuat la vârsta corectă şi este interpretat de un medic cu competenţă în interpretarea scanării MRI cerebrale neonatale. Injuria semnificativă a cortexului sau a nucleilor subcorticali este asociată de obicei atât cu dizabilităţi intelectuale, cât şi motorii, dar gradul de severitate poate varia considerabil în funcţie de regiunile implicate şi gravitatea injuriei pentru fiecare regiune. Leziunile discrete din nucleii subcorticali sau parasagitali de graniţă, mai puţin severe, pot fi asociate, în general, cu un prognostic cognitiv normal şi doar cu deficienţe motorii uşoare. Prognosticul motor este în general mai uşor de prezis decât cel cognitiv sau senzorial şi poate fi foarte dificil de prezis la copiii care vor avea mai târziu epilepsie sau dificultăţi de hrănire. Astfel, aceste studii trebuie interpretate cu atenţie de către medicii cu experienţă în îngrijirea copiilor care au avut EHI neonatală.

Bibliografie

1. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics* 2007;120:770–777.
2. Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, et al. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001;50:445–454.
3. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55:506–513.
4. Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F148–F150.
5. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663–670.
6. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574–1584.
7. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349–1358.
8. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998;102:885–892.
9. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:18–24.
10. Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;122:e791–e798.
11. Papile LA, Baley JE, Benitz W, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014;133(6):1146–1150.

Lecturi sugerate

Bednarek N, Mathur A, Inder T, et al. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology* 2012;78(18):1420–1427.

Boylan GB, Kharoshankaya L, Wusthoff CJ. Seizures and hypothermia: importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(2):103–108.

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD003311.

Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001;49:735–741.

Mallard EC, Williams CE, Gunn AJ, et al. Frequent episodes of brief ischemia sensitize the fetal sheep brain to neuronal loss and induce striatal injury. *Pediatr Res* 1993;33:61–65.

Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2011;76(24):2055–2061.

Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, et al. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010;86(11):675–682.

Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, et al. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics* 2009;124:e459–e467.

Myers RE. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol* 1975;10:223–234.

Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991;145:1325–1331.

Sarkar S, Bhagat I, Dechert RE, et al. Predicting death despite therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F423–F428.

Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696–705.

Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(24):2629–2639.

Smit E, Liu X, Jary S, et al. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria—short- and long-term outcomes. *Acta Paediatr* 2014;104(2):138–145.

Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, et al. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010;126(1):e131–e139.

Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.

Wilkinson DJ, Thayyil S, Robertson NJ. Ethical and practical issues relating to the global use of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F75–F78.

56 Convulsiile neonatale

Arnold J. Sansevere și Ann M. Bergin

PUNCTE CHEIE

- Convulsiile neonatale sunt, de obicei, datorate unei leziuni sau afecțiuni de bază. Afecțiunile tratabile ar trebui căutate.
- Encefalopatia hipoxic-ischemică și ischemia focală/accidentul vascular cerebral sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de convulsii neonatale.
- Crizele neonatale și tratamentul lor pot compromite stabilitatea respiratorie și cardiovasculară.
- Un procent ridicat de convulsii neonatale sunt subclinice.
- Electroencefalograma continuă (EEG) este standardul de aur pentru detectarea și cuantificarea convulsiilor neonatale și evaluarea efectului terapeutic.

I. INTRODUCERE. Convulsiile apar mai frecvent în perioada neonatală decât în orice alt moment al vieții. Estimările privind incidența convulsiilor neonatale variază în funcție de definiția cazului, metoda de estimare și definirea perioadei neonatale. De obicei, valorile incidenței sunt de 1-5/1.000 născuți vii. La nou-născuți, marea majoritate a convulsiilor sunt simptome ale afecțiunilor de bază, deși tulburările epileptice primare pot fi de asemenea prezente la această grupă de vârstă. Apariția convulsiilor poate fi primul indiciu clinic de tulburare neurologică.

Imaturitatea dezvoltării influențează multe aspecte ale diagnosticului, tratamentului și prognosticului convulsiilor la nou-născut: (i) Modelele clinice de convulsii la nou-născut reflectă „conectivitatea redusă" în creierul neonatal, cu proeminența caracteristicilor focale în timpul crizei pe EEG și raritatea modelelor generalizate de convulsii clinice. (ii) Echilibrul dintre procesele excitatorii și inhibitorii din creierul imatur sunt ponderate spre excitație cu un exces al sinapselor glutamatergice peste sinapsele inhibitorii (de obicei acid gamma-aminobutiric, [GABA]-ergic). De fapt, în unele regiuni ale creierului neonatal, GABA poate acționa temporar ca un neurotransmițător excitator prin modificarea gradientului de clor la nivelul canelelor ionice din creierul imatur. Aceste caracteristici de dezvoltare pot sta la baza tendinței nou-născutului de a dezvolta convulsii frecvent recurente și poate explica eficacitatea slabă a agenților antiepileptici GABA-ergici, utilizați în mod tradițional (fenobarbital, benzodiazepine). (iii) La nou-născuți, procesele sistemice sunt de asemenea imature, ceea ce duce la o manipulare alterată a medicamentelor comparativ cu copiii mai mari. (iv) Creierul imatur poate fi mai sensibil la efectele medicamentelor anticonvulsivante asupra dezvoltării neurologice.

II. DIAGNOSTIC. O criză epileptică este o modificare a funcției neurologice (motorii, senzoriale, psihice sau vegetative) care se asociază cu o descărcare sincronă anormală a neuronilor corticali. Această descărcare electrică anormală poate fi înregistrată de către electroencefalogramă (EEG). La toate vârstele, inclusiv la nou-născuți, pot să apară comportamente paroxistice, care ridică suspiciunea de descărcări electrice intracerebrale, dar fără a fi corelate cu înregistrarea EEG la nivelul scalpului. Gestionarea acestor evenimente este dificilă la orice vârstă și controversată la nou-născuți. În acest capitol sunt tratate doar acele evenimente paroxistice asociate cu un traseu electric pe EEG corespunzător convulsiilor.

Diagnosticul precoce al convulsiilor neonatale este important pentru a permite (i) identificarea și tratamentul afecțiunilor subiacente, (ii) tratamentul pentru prevenirea crizelor convulsive suplimentare și a efectelor sistemice asociate convulsiilor, cum ar fi hipoxia și hipertensiunea, (iii) tratamentul convulsiilor pentru a preveni posibila injurie neuronală excitotoxică datorată convulsiei. Diagnosticul convulsiilor la nou-născut necesită cunoașterea modelelor clinice asociate cu convulsiile ce au corespondent EEG la această vârstă. Totodată, acestea trebuie confirmate cu înregistrare EEG însoțită în mod ideal de telemetrie video. EEG-ul demonstrează, de obicei, o corelație focală ritmică asociată cu evenimentul clinic, dar, cu o durată mai mare decât acesta. În Fig. 56.1 se poate evidenția originea focarului epileptogen și răspândirea acestuia în zonele adiacente. Cu cât este mai gravă encefalopatia nou-născutului, cu atât mai puțin modelul tinde să evolueze sub formă de unde și, astfel, și răspândirea topografică este limitată.

Evenimentele paroxistice nonepileptice sunt des întâlnite la nou-născutul encefalopat, și spre deosebire de convulsii, acestea nu prezintă un pattern EEG. Evenimentele nonepileptice sunt adesea provocate de stimuli externi și pot fi modificate sau oprite prin reținerea blândă și/sau schimbarea poziției (Tabelul 56.1).

În plus, înregistrările video-EEG au arătat că până la 80% din convulsiile cu descărcări electrice pe EEG (convulsii electrografice) la nou-născuți, nu au un corespondent clinic. Acest lucru este probabil în special la nou-născuții encefalopați. Fenomenul este descris ca disociere electro-clinică sau decuplare. Nu s-a dovedit până în prezent dacă crizele electrografice subclinice provoacă leziuni suplimentare la nivelul creierului nou-născuților. Studii recente au sugerat că frecvența ridicată a crizelor convulsive, cât și statusul epileptic neonatal poate avea impact asupra prognosticului neurologic precum și asupra mortalității.

A. Modele obișnuite de convulsii clinice

1. **Convulsii clonice focale.** Acest model poate să apară unilateral, secvențial pe diferite membre, sau simultan, dar asincron. Mișcarea este ritmică, bifazică, cu o fază de contracție rapidă și o fază de relaxare mai lentă. Poate fi prezentă o corelație clinică doar pentru o mică parte din durata totală a convulsiei electrografice. Pot fi implicate: fața, membrele superioare sau inferioare, ochii sau trunchiul.
2. **Convulsii tonice focale.** Modelele includ o postură susținută a unui singur membru, deviere tonică orizontală a ochilor sau postura tonică, asimetrică a trunchiului. Spre deosebire de convulsiile tonice focale, mișcările tonice generalizate nu sunt, în general, însoțite de patternuri convulsive pe EEG.
3. **Crizele mioclonice.** Acestea sunt caracterizate printr-o mișcare rapidă de obicei de flexie. Dintre varietățile de mioclonii ce apar la nou-născut, miocloniile generalizate sunt cel mai adesea asociate cu un pattern EEG de tip convulsiv.

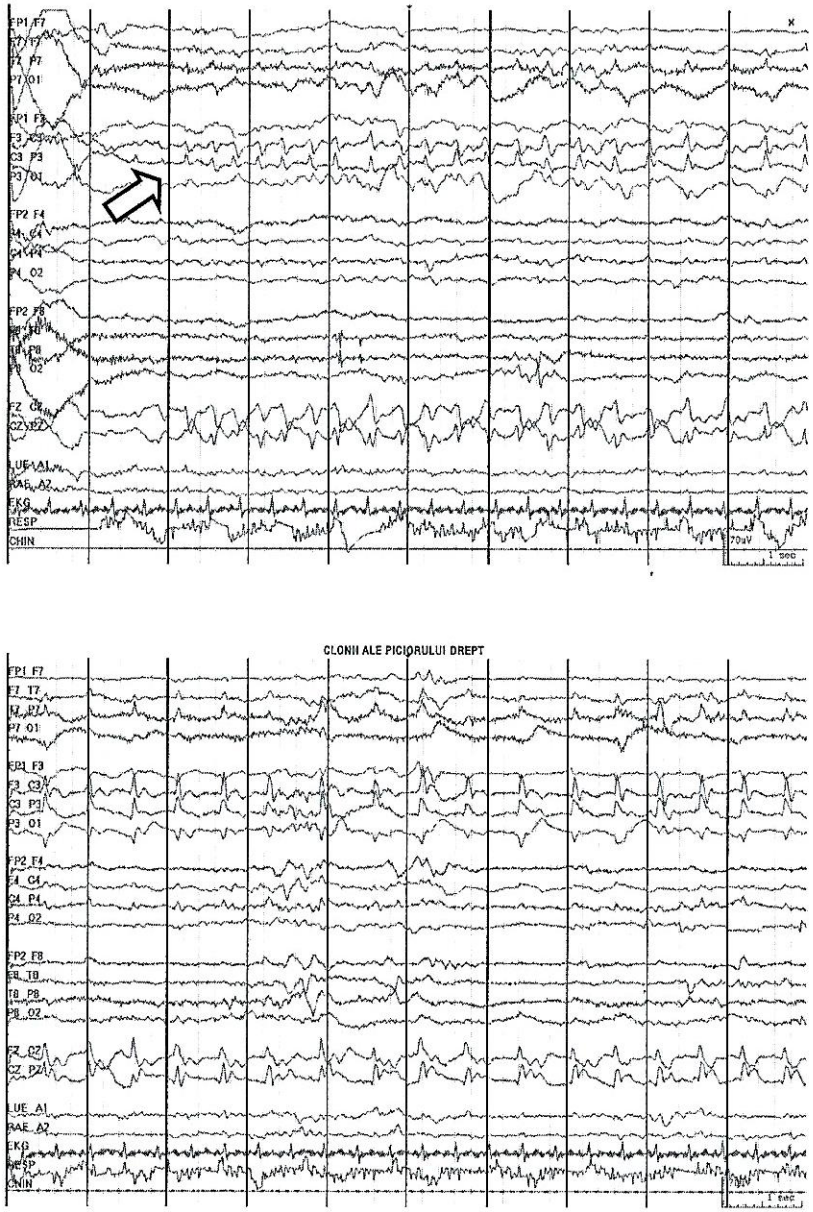


Figura 56.1. Convulsii neonatale parasagitale stângi cu convulsii clonice focale. Convulsia electrografică începe în zona parasagitală stângă (*săgeata deschisă*), iar 12 secunde mai târziu se remarcă clonus focal al piciorului drept.

Tabelul 56.1. Diagnosticul diferențial al convulsiilor neonatale

Episod paroxistic nonepileptic	Istoric	Caracteristici clinice	Caracteristici diferențiale
Mioclonii neonatale benigne în timpul somnului Cele mai frecvente entități diagnosticate greșit drept convulsii la nou-născut	Nou-născutul este la termen, sănătos și înfloritor. Pot fi prezente de la naștere până la 3 luni	Tremurături multifocale observate în tranziția către și în timpul somnului	Prezente doar în timpul somnului La trezire, tremurăturile încetează
Tremurături (tremor)	Nou-născuții pot avea expunere la abuzul de substanțe materne sau utilizarea de medicații, tulburare metabolică, hipoglicemie, insultă perinatală	Stimul senzitiv, de frecvență înaltă, amplitudine scăzută și oscilantă (nu mișcare de zvâgnire) Activate/exacerbate de excitare	Scade în intensitate sau se ameliorează cu flexia extremității incriminate și strângerea ușoară a acesteia Nu asociază mișcări oculare anormale sau modificări vegetative
Apneea de prematuritate	Nou-născutul este prematur	Apnee și bradicardie	Apneea asociată cu tahicardie sugerează convulsii. Trebuie evaluate și alte caracteristici asociate (ex. automatisme, episoade oculomotorii, mișcări motorii etc.).

Ele implică de obicei clonii ale membrele superioare și mai puțin frecvent ale membrele inferioare. Pe de altă parte, convulsiile mioclonice focale sau multifocale nu sunt de obicei asociate cu un corespondent convulsiv pe EEG.

4. **Convulsii vegetative.** Cuprind episoadele vegetative, cum ar fi apneea, adesea asociată cu tahicardie mai degrabă decât cu bradicardie (mai ales la nou-născuții la termen) și/sau dilatarea pupilară. Sunt de multe ori asociate cu hipertensiune.

Mulți nou-născuți pot avea mai mult de un singur tip de criză convulsivă. La prematuri, o gamă mai largă de manifestări clinice pot fi asociate cu patternuri de convulsii electrografice; de exemplu, perioadele scurte, auto-limitate, altfel inexplicabile, de tahipnee, tahicardie și alte

modificări vegetative pot reprezenta convulsii la nou-născutul prematur, așa cum pot fi și mișcările de mestecat, supt și de pedalat, care de obicei nu sunt asociate cu convulsii EEG la nou-născutul la termen.

B. Diagnosticul EEG. Electroencefalograma continuă (cEEG, continuous electroencephalogram), definită ca monitorizarea >3 ore, este considerată standardul de aur pentru diagnosticul convulsiilor neonatale. cEEG este deosebit de importantă, având în vedere proporția ridicată de convulsii neonatale care sunt subclinice (studiile sugerează că până la 80% din convulsiile neonatale sunt doar electrografice) și ar rămane nedetectate fără monitorizarea continuă, datorită decuplării sau disociației electroclinice. Includerea analizei video poate fi foarte utilă pentru a caracteriza în mod corect aceste manifestări, prevenind tratamentul unor evenimente suspecte clinic, dar nonepileptice, și evitând interpretările eronate ale traseelor EEG artefactate, care pot fi observate în timpul episoadelor de sucțiune, ventilație și terapie fizică/tapotare. Multe unități de terapie intensivă neonatală (TINN) se bazează atât pe EEG-ul de rutină, cât și pe electroencefalograma de amplitudine integrată (aiEEG, amplitude-integrated electroencephalogram) pentru a evalua funcția cerebrală la nou-născuți.

1. Înregistrarea **EEG neonatală de rutină**, cu o durată de 1 oră, permite evaluarea activității de fond, inclusiv monitorizarea stadiilor ciclice ale somnului, maturitatea de dezvoltare și, uneori, potențialul epileptic. Aceste înregistrări pot identifica pacienții cu risc crescut pentru convulsii, și, mai ales dacă au fost efectuate în serie, sunt utile pentru a determina un prognostic. Cu toate acestea, o manifestare clinică tipică este puțin probabil să fie înregistrată într-un timp atât de scurt. Acolo unde este posibil, se preferă înregistrarea continuă timp de 24 ore.
2. **aiEEG** este o tehnică de înregistrare la patul pacientului, utilizată tot mai mult de neonatologi pentru monitorizare neurologică. Activitatea de fond EEG (ce cuprinde un număr limitat de electrozi; de obicei, unul până la două canale, doi până la patru electrozi) este amplificată, filtrată, corectată, comprimată (6 cm/oră) și afișată pe o scală semilogaritmică. Un minut EEG este astfel reprezentat de 1 mm pe aiEEG. Electrozii sunt de obicei plasați în zonele cu dublă vascularizație arterială: în regiunile centrale și temporale. Această tehnică permite neonatologului să evalueze în mod continuu caracteristicile de fond ale EEG și, prin urmare, să aprecieze severitatea encefalopatiei, îmbunătățirea sau deteriorarea în timp, și răspunsul la terapie. Crizele care apar în timpul înregistrării acestor date comprimate pot modifica traseul într-un mod ușor de recunoscut cu condiția ca convulsiile să apară în zona electrozilor utilizați pentru înregistrare și să fie de durată suficientă. Prezența convulsiilor poate fi confirmată prin reverificarea imediată a EEG-ului brut de la cele două canale disponibile și apoi trebuie să fie evaluate în continuare cu înregistrarea EEG standard (Fig. 56.2). Sensibilitatea și specificitatea metodei variază în funcție de experiența utilizatorului.

III. ETIOLOGIE. Odată ce prezența convulsiei electrografice a fost identificată, trebuie căutate etiologiile care stau la baza acesteia, în special cauzele reversibile. În evaluarea inițială, cele mai importante sunt detaliile legate de sarcină (din momentul concepției până la naștere), istoricul nașterii, istoricul matern și istoricul familial. De exemplu, un istoric de naștere traumatică, cu scoruri Apgar bune la un nou-născut la termen,

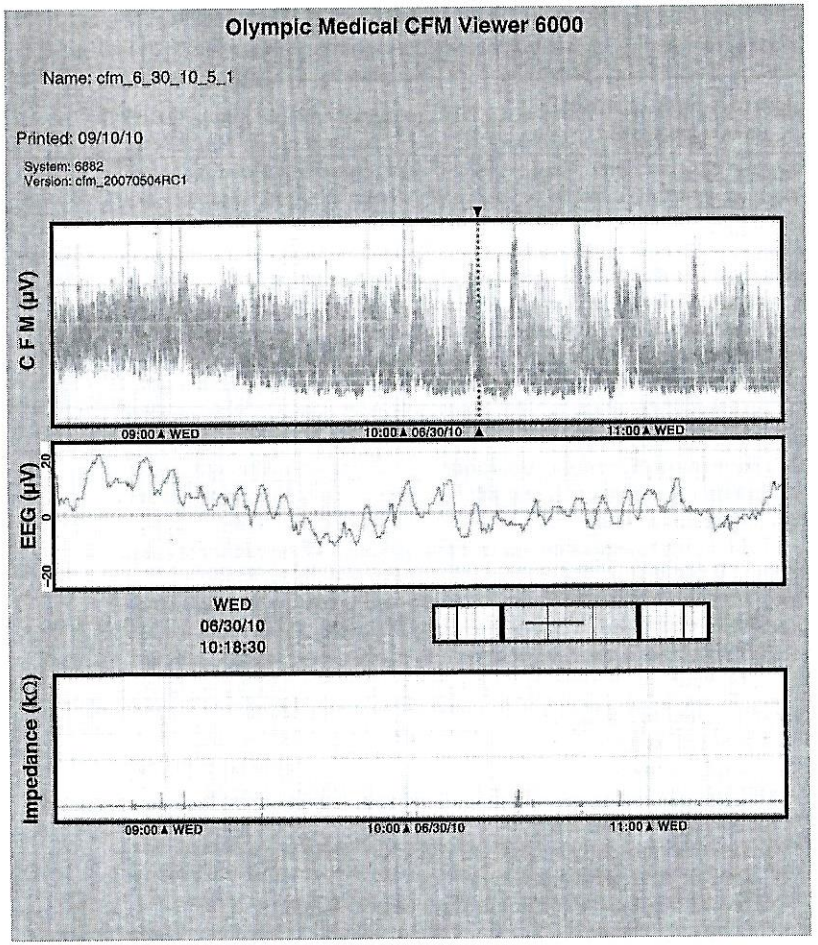


Figura 56.2. EEG de amplitudine integrată.
Panou superior: Date EEG comprimate cu banda largă de activitate, ocazional, cu creșteri bruște ale marginii inferioare – un marker pentru o posibilă convulsie.
Panou mijlociu: EEG brut la momentul indicat de cursor în panoul superior. Un singur canal EEG cu ritmicitate poate sugera posibilele convulsii. Este necesar EEG complet pentru confirmare.
Panoul inferior: Indicarea impedanței electrodului, care este în mod corespunzător scăzută. Traseele observate în EEG-ul comprimat sunt neinterpretabile în prezența impedanței mari a electrozilor.

ridică suspiciunea hemoragiei intracraniane. Vârsta la debutul convulsiilor în raport cu momentul nașterii este, de asemenea, extrem de importantă și poate sugera etiologii probabile. Encefalopatia hipoxic-ischemică (HIE), care este cauza cea mai frecventă de convulsii neonatal, provoacă de obicei convulsii în primele 24 ore de viață. Crizele focale apărute la un nou-născut nonencefalopat cu stare generală bună, ridică suspiciunea de infarct perinatal. Atunci când convulsiile apar după primele 48 ore de viață,

Tabelul 56.2. Etiologiile convulsiilor neonatale

Injuria hipoxic-ischemică Asfixia perinatală
Infarct focal Arterial Venos
Hemoragie intracraniană Intraventriculară Parenchimală Subdurală Subarahnoidiană
Infecție SNC (*Escherichia coli*, SGB, *Listeria monocytogenes*, VHS)
Malformații și alte leziuni structurale Tulburări de migrare neuronală Disgenezii cerebrale Tulburări neurocutanate, ex. sindromul Sturge-Weber, scleroza tuberoasă
Tulburări metabolice acute Hipoglicemia Hipocalcemia Hipomagnezemia
Erori metabolice înnăscute Aminoacidopatii Acidurii organice Boli peroxisomale Tulburări mitocondriale Tulburarea transportului glucozei (GLUT-1 deficiență) Convulsii piridoxin- dependente Convulsii responsive la administrarea de acid folinic
Sindroame epileptice Sindroame familiale benigne Encefalopatii epileptice neonatale severe (EEIP, sindromul Ohtahara, EMP)

SNC, sistemul nervos central; SGB, streptococcus de grup B; VHS, virusul herpes simplex; GLUT-1, transportorul-1 de glucoză; EEIP, encefalopatie epileptică infantilă precoce; EMP, epilepsie mioclonică precoce.

și în special după o perioadă inițială de „bine" trebuie luate în considerare infecțiile și tulburările biochimice. Crizele care apar mai târziu (ex. >10 zile de viață) sunt mai susceptibile de a fi legate de tulburări ale metabolismului calciului (în prezent rare în Statele Unite), malformații corticale sau sindroame epileptice neonatale, care pot fi benigne (ex. convulsiile benigne familiale neonatale) sau severe (ex. encefalopatia epileptică infantilă precoce). Pot fi identificate etiologii multiple posibile (Tabelul 56.2)

la nou-născuții cu convulsii, cum ar fi EHI cu hipoglicemie, hipocalcemie și/sau hemoragie intracraniană, iar fiecare dintre acestea trebuie să fie tratate în mod corespunzător.

A. Etiologii specifice

1. **Encefalopatia hipoxic-ischemică (EHI) (a se vedea Capitolul 55).** Aceasta este cea mai frecventă cauză de convulsii neonatale, reprezentând 50-75% din cazuri. În **asfixia perinatală** crizele convulsive apar în contextul unui nou-născut care are un istoric de suferință în timpul travaliului și al nașterii, cu modificări ale frecvenței cardiace fetale, scăderea pH-ului arterei ombilicale, și scorul Apgar <5 la 5 minute. Există, de obicei, supresia precoce a stării mentale, uneori cu comă și tonus scăzut, în plus față de convulsiile, care apar în primele 12-24 ore. Deși afectarea este globală, crizele sunt frecvent focale, dar pot fi și multifocale. Ele sunt, de scurtă durată (<1 minut), dar pot fi foarte frecvente și refractare, în special în primele 24 de ore postnatal. Tratamentul este urgent și complicat la mulți dintre nou-născuți de efectele injuriei hipoxice asupra altor sisteme și organe (hepatice, pulmonare, renale și cardiovasculare). În plus, medicamentele anticonvulsivante pot contribui la hipotensiunea arterială și hipoventilație. Această subpopulație este la risc ridicat pentru convulsiile subclinice electrografice – disociere electroclinică (incidența în această grupă este de 22-65%). Acolo unde este posibil, se recomandă EEG-ul prelungit pentru identificarea crizelor subclinice în curs de desfășurare.

   În ultimii ani, hipotermia terapeutică a devenit un standard de îngrijire la nou-născuții cu leziuni hipoxice suspectate. Hipotermia terapeutică poate reduce atât rata de deces, cât și de invaliditate la nou-născuții cu leziuni hipoxice. Aceasta poate reduce, de asemenea, frecvența și durata convulsiilor înregistrate la pacienții cu leziuni hipoxice moderate. A fost documentată în timpul reîncălzirii o creștere a frecvenței crizelor convulsive de rebound. Deși rară, a fost de asemenea descrisă apariția unei prime convulsii neonatale în timpul reîncălzirii.

   Accidentul vascular cerebral perinatal este a doua cauza frecventă de convulsii în perioada de nou-născut, reprezentând până la 20% din convulsiile neonatale. În **leziunile ischemice focale**, cum ar fi accidentul vascular cerebral al arterei cerebrale medii, nou-născutul apare de obicei cu stare bună și se prezintă cu convulsii clonice focale. Astfel de accidente vasculare cerebrale arteriale pot avea loc înainte sau în timpul travaliului precoce. Asimetriile la examinarea motorie sunt adesea absente la acești nou-născuți, iar diagnosticul poate fi întârziat până mai târziu, în primul lor an de viață, în cazul în care ei nu prezintă convulsii neonatale. Convulsiile focale electrografice precum și atenuarea focală a activității de fond EEG și undele ascuțite focale susțin suspiciunea clinică de infarct cerebral.

2. **Hemoragia intracraniană (HIC).** HIC sunt responsabile de 10-15% din convulsiile neonatale. La nou-născutul la termen, **hemoragia subarahnoidiană** primară (nedatorată extensiei unei hemoragii cerebrale mai profunde sau intraventriculare) este, probabil, mai frecventă decât se considera a fi. Cele mai multe nu sunt semnificative clinic și nu produc niciun simptom. Nașterea normală sau instrumentată și/sau traumatismele pot fi asociate cu mai multe hemoragii subarachnoidiene substanțiale, care se pot prezenta cu convulsii, de obicei, în a doua zi de viață. Acești nou-născuți apar din punct de vedere clinic sănătoși intercritic și au un prognostic foarte

bun. **Hemoragiile subdurale** sunt asociate cu dimensiunile mari ale nou născuților, nașterea din prezentație pelviană și instrumentată. Ele se datorează rupturilor falxului, tentoriumului, sau venelor cerebrale superficiale. Ele sunt adesea asociate cu contuzii cerebrale subiacente, care pot fi responsabile pentru convulsii, în unele cazuri. Convulsiile prezente sunt, de obicei, focale și apar în primele zile de viață. În cazul în care sunt de mari dimensiuni, hematoamele subdurale pot necesita tratament chirurgical, fapt ce accentuează importanța stabilirii corecte a diagnosticului. La nou-născutul la termen care prezintă hemoragie, trebuie luată în considerare tromboza sinovenoasă. La **prematuri, hemoragiile matricei germinale, intraventriculare și parenchimatoase** sunt considerate complicații neurologice tipice ale injuriei hipoxice premature. Convulsiile pot să apară odată cu extinderea hemoragiei matricei germinale în parenchimul hipoxic adiacent, tipic după primele 3 zile de viață. Manifestările tonice generalizate nu sunt de obicei asociate cu trasee de convulsii electrografice, reflectând în schimb modificări ale presiunii intracraniene. Înregistrarea EEG poate confirma trasee convulsive însoțind fenomene vegetative sau mișcări motorii de pedalare la acești prematuri și, de asemenea, poate identifica convulsii electrografice subclinice în asociere cu aceste hemoragii. Convulsiile ce apar în timpul stabilirii leziunilor hemoragice incipiente nu sunt asociate cu un prognostic favorabil.

3. **Infecția sistemului nervos central (SNC).** Infecțiile SNC reprezintă aproximativ 5% din convulsiile neonatale. Infecțiile intrauterine congenitale, cum ar fi cele cu citomegalovirus (CMV), toxoplasma, rubeola și virusurile herpetice se pot prezenta precoce (în primele 2 zile) cu convulsii în cazurile severe. Scenariul clinic poate include microcefalie, creștere intrauterină deficitară, prematuritate și alte semne cutanate, oftalmice și sistemice. Meningoencefalita, calcificările cerebrale sau disgeneziile cerebrale (în cazurile de infecție intrauterină precoce) contribuie la patogeneza crizelor în aceste cazuri. **Sepsisul postnatal**, de exemplu, cu *Streptococcus* de grup B sau *Escherichia Coli*, este adesea complicat de meningită și poate fi asociat cu convulsii. În această stare, nou-născutul a fost adesea bine pentru câteva zile, deteriorându-se doar mai târziu, cu apariția convulsiilor după primele 48-72 de ore.

4. **Tulburări metabolice acute.** Aceste afecțiuni rapid remediabile sunt punctul central al investigațiilor inițiale în convulsiile neonatale și includ hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagneziemia și hiponatremia. Acestea reprezintă aproximativ 5% din convulsiile neonatale.

   a. Hipoglicemia. Chiar și atunci când apare în asociere cu alte cauze de convulsii, cum ar fi EHI, hipoglicemia trebuie tratată (vezi Tabelul 56.2). Definiția hipoglicemiei este controversată, dar pragurile rezonabile pentru a fi tratate sunt <40 mg/dl (<2,2 mmol/l) în primele 24 de ore și <50 mg/dl (<2,8 mmol/l) după 24 de ore. Cei mai mulți nou-născuți hipoglicemici sunt asimptomatici, dar în orice moment, simptomele neuroglicopeniei ar trebui să determine un tratament imediat. Acestea sunt: tremor, hipotonie, alterarea conștienței, eficiență scăzută a suptului, apnee și convulsii. Cauzele hipoglicemiei neonatale includ următoarele:

   i. Scăderea aportului de glucoză, atât la nou-născuții prematuri, cât și la cei mici pentru vârsta gestațională
   ii. Utilizarea crescută, cum ar fi în stări hiperinsulinemice, cel mai frecvent observate la copilul mamei diabetice. Alte stări hiperinsulinemice includ sindromul suprainfecției, sindromul Beckwith-Wiedemann, eritroblastoza și hipoglicemia hiperinsulinemică - cauză rară.
   iii. Tulburările în care căile gluconeogenezei sunt deficitare sau suprimate (ex. tulburarea stocării glicogenului, aminoacidopatii, cum ar fi boala urinii cu miros de sirop de arțar, defectele oxidării acizilor grași)

   b. Hipocalcemia. Calciul ionic seric (iCa) este cea mai bună măsură a statusului calcemiei la nou-născuții bolnavi. Hipocalcemia este considerată prezentă atunci când iCa la nou-născuții la termen sau prematurii <1.500 g greutate la naștere este <4,4 mg/dL (<1,1 mmol/L) și la prematurii <1.500 g la naștere este <4,0 mg/dL (<1 mmol/L). Hipocalcemia cu debut precoce are loc în primele 3 zile de viață și este asociată cu prematuritatea, nou-născuții mamelor diabetice, restricția de creștere intrauterină și asfixia perinatală. Cele mai multe hipocalcemii sunt asimptomatice. Simptomele de hipocalcemie includ tremurături, spasme musculare induse de stimulare, convulsii și rareori laringospasm. Hipocalcemia cu debut tardiv (>10 zile de viață) se poate datora hipoparatiroidismului, hrănirii cu formule bogate în fosfați, sindromului DiGeorge (deleție cromozomială 22q11.2), unor citopatii mitocondriale și hipomagneziemiei. Cazurile simptomatice sau persistente trebuie tratate (vezi Tabelul 56.2).

   c. Hipomagneziemia. Cea mai frecventă cauză este hipomagneziemia neonatală tranzitorie. Aceasta determină rezistența la hormonul paratiroidian și astfel provoacă hipocalcemie. Hipomagnezemia trebuie corectată înainte ca hipocalcemia să poată fi corectată (vezi Tabelul 56.2). Niveluri <1,4 mg/dl (<0,6 mmol/l) sunt considerate mici.

5. **Malformații/leziuni structurale.** 5% din convulsiile neonatale sunt cauzate de disgeneziile cerebrale. Disgeneziile cerebrale pot provoca convulsii din prima zi de viață. Acestea sunt cu atât mai probabile cu cât tulburările sunt mai severe, cum ar fi hemimegalencefalia, microgiria, lisencefalia și polimicrogiria. Convulsiile sunt adesea refractare la medicație. Unele afecțiuni cum ar fi hemimegalencefalia și polimicrogiria focală pot fi supuse tratamentelor chirurgicale. În general, acești nou-născuți nu sunt encefalopați intercritic. Indicii cu privire la bolile neurocutanate pot fi evidente la examinarea nou-născutului – de exemplu, hemangiomul în distribuția nervului cranian VI în sindromul Sturge-Weber, care poate provoca ocazional crize convulsive în perioada neonatală. Pot fi observate în scleroza tuberoasă macule hipopigmentate sub formă de „frunză de frasin", deși convulsiile neonatale sunt rare în această afecțiune.

6. **Erorile metabolice înnăscute.** Deși foarte rar se întâlnesc la nivel individual, erorile metabolice înnăscute sunt un grup de patologii responsabile de cel puțin 1% din cazurile de convulsii la nou-născut. De obicei, sunt cauzate de un defect enzimatic în căile metabolice ale carbohidraților, proteinelor sau grăsimilor; multe produc afecțiuni datorate acumulării de produși toxici incapabili de a fi procesați pe calea metabolică adecvată. În aceste tulburări, nou-născuții apar inițial sănătoși, datorită beneficiilor clearance-ului placentar al toxinelor până la naștere și devin encefalopați prezentând convulsii doar după 2-3 zile de viață. Înregistrarea parentală a „sughițului" *in utero* se poate corela cu convulsii postnatale și/sau mioclonii. Markerii biochimici pentru aceste afecțiuni includ hipoglicemie, acidoză metabolică, hiperamoniemie, precum și modele specifice de alterare în profilele acizilor organici sau aminoacizilor. Alte boli responsabile de această patologie sunt datorate unui defect legat de o mutație genetică într-o funcție vitală; de exemplu, deficitul de GLUT-1,

care afectează transportul glucozei prin bariera hematoencefalică, având ca rezultat întârzierea dezvoltării și convulsii. Această tulburare ilustrează importanța identificării acestor erori de metabolism, pentru că atât ea, cât și alte tulburări pot beneficia de tratament, oferind posibilitatea de a preveni leziunile cerebrale. Diagnosticul permite, de asemenea, consilierea reproductivă pentru sarcinile ulterioare. Printre tulburările metabolice, encefalopatia glicinică (hiperglicinemia noncetonică) cauzează frecvent episoade mioclonice, cu sau fără corelare EEG, encefalopatie cu deprimare senzorială, compromitere respiratorie și hipotonie. Traseul EEG de fond relevă adesea un model de „burst suppression" anormal. Valorile glicinei sunt ridicate în lichidul cefalorahidian (LCR) și, de obicei, dar nu întotdeauna, și în plasmă. Defectul este la nivelul sistemul de scindare al glicinei și pentru că glicina este un co-agonist cu glutamatul excitator, are ca rezultat îmbunătățirea excitabilității corticale. În ciuda eforturilor de a bloca farmacologic neurotransmisia glutamatului cu dextrometorfan, cei mai mulți dintre acești nou-născuți evoluează foarte prost. **Dependența de piridoxină**, deși rară, este o cauză importantă de convulsii neonatale la care tratamentul este disponibil. Cea mai comună formă se datorează unui defect în ALDH7A1/gena antiquitin, ceea ce duce la un deficit de alfa-amino-adipic semialdehid (A-AASA) dehidrogenază și acumularea de α-AASA în sânge, urină și LCR, oferind astfel un marker biologic pentru această tulburare. Această enzimă este implicată în scindarea lizinei în creier și se consideră că afectează metabolismul neurotransmițătorilor: glutamat și GABA. Convulsiile apar precoce, uneori *in utero* și nou-născuții sunt iritabili. Se consideră diagnostică o doză test de 100 mg piridoxină intravenoasă (IV), cu monitorizare EEG și cardiorespiratorie, având ca rezultat încetarea imediată a convulsiilor și rezoluția anomaliilor EEG în câteva ore. Deoarece unii nou-născuți nu răspund la doza inițială IV, se recomandă un test de 3 zile de piridoxină oral (30 mg/kg/zi) pentru pacienții neresponsivi. Dacă are succes și dacă convulsiile se repetă la întreruperea piridoxinei, suplimentarea se face pe tot parcursul vieții. **Convulsiile responsive la administrarea de acid folinic** sunt tulburări insuficient înțelese. A fost recent dovedit că această patologie este identică cu dependența de piridoxină din punct de vedere genetic și biochimic. Anterior, această tulburare, inițial identificată prin cromatografie LCR, a fost tratată prin suplimentarea cu acid folinic (3-5 mg/kg/zi). Această suplimentare a fost eficace în stoparea convulsiilor, în unele dintre aceste cazuri, dar nu a prevenit sechele grave de dezvoltare. În mod similar, mulți pacienți cu dependență de piridoxină, deși lipsiți de convulsii, au avut deficite de dezvoltare neurologică pe termen lung. Din acest motiv, și în funcție de natura lor alelică, s-a sugerat că pacienții diagnosticați cu oricare dintre aceste tulburări să fie tratați cu ambele suplimente.

7. **Sindroame epileptice.** Aceste sindroame sunt rare, împreună reprezentând aproximativ 1% din cazurile de convulsii în perioada neonatală. **Convulsiile neonatale familiale benigne** apar la nou-născuții, altfel clinic sănătoși, în ziua 2 sau 3 de viață. Convulsiile pot fi clonice focale sau tonice (de obicei asimetrice). Istoricul familial de convulsii ar trebui căutat, deoarece este de multe ori neraportat. Convulsiile se remit după o perioadă variabilă, de obicei, în decurs de 6 luni. Această tulburare este asociată cu o anomalie a canalelor de potasiu voltaj-dependente, de obicei KCNQ2 și mai puțin frecvent KCNQ3. Prognosticul dezvoltării este normal, dar 5-15% pot avea mai târziu convulsii nonfebrile.

Convulsiile neonatale infantile benigne („convulsii de a 5-a zi") apar brusc în zilele 4-6 de viață, de multe ori cu crize frecvente care duc la status epilepticus. Convulsiile sunt inițial clonice focale, adesea cu apnee. Convulsiile tonice nu sunt de așteptat în această tulburare. Acestea încetează de obicei, în decurs de 2 săptămâni. Etiologia este necunoscută. Sindroame epileptice mai severe sunt, de asemenea, observate în această perioadă. Printre acestea se numără următoarele:

a. Epilepsie mioclonică precoce (EMP), adesea prezentă în primele zile de viață, cu crize focale motorii și mioclonii, care pot fi subtile, dezordonate și, de obicei, afectează fața și membrele. Convulsiile tonice apar relativ târziu în această tulburare. Crizele sunt foarte refractare la medicamente.EEG-ul se caracterizează printr-un model burst-suppression care poate fi văzut doar în somn, și, dacă este prezent pe tot parcursul ciclului somn-veghe, este exacerbat de somn. Acest sindrom este adesea asociat cu tulburări metabolice subiacente, de exemplu, encefalopatia glicinică (descrisă anterior). Dezvoltarea este grav afectată și mulți copii mor, de multe ori în primul an.

b. Encefalopatia epileptică infantilă precoce (EEIP; sindromul Ohtahara) este, de asemenea, asociată cu epilepsie foarte refractară. Spre deosebire de EMP, aceasta este caracterizată printr-un debut precoce al spasmelor tonice, împreună cu crize focale motorii. Mioclonusul este rar în primele etape ale acestei tulburări. Este, de asemenea, asociată cu un model de burst-suppression pe EEG, relativ invariant. Întrucât EMP tinde să fie asociată cu tulburări metabolice subiacente, EEIP este mai probabil asociată cu leziuni de structură. Prognosticul de dezvoltare neurologică este de asemenea nefavorabil în acest sindrom, multe astfel de sindroame evoluând către un model epileptiform haotic cunoscut sub numele de hipsaritmie pe EEG și sunt însoțite de spasme infantile. Progresele în înțelegerea geneticii moleculare complexe a epilepsiei au relevat asocieri între tulburările anterioare și anomaliile câtorva gene (ex. ARX, STXBP1, KCNQ2, SCN2A și altele). Nu există o relație fenotip:genotip de 1:1 în această stare și este posibil ca aceeași tulburare genetică să fie asociată fie cu EMP, fie cu EEIP, din motive încă necunoscute. Există acum posibilitatea, la același cost, de a testa matricele de gene implicate în anumite scenarii clinice. Proporția acestor cazuri pentru care este posibil un diagnostic genetic continuă să crească.

c. Convulsiile parțiale migratorii maligne ale copilăriei (sindromul Coppola) se pot prezenta din prima până la a zecea lună de viață. Crizele motorii focale apar și escaladează agresiv, deplasându-se clinic și electrografic dintr-o parte în alta și dovedindu-se foarte refractare la medicamentele anticonvulsive. Starea de dezvoltare este acut afectată și prognosticul pentru evoluția normală este slab, deși au fost descrise puține cazuri cu rezultate devastatoare. Etiologia este necunoscută.

8. **Alte subpopulații cu risc crecut**

a. Oxigenarea extracorporeală membranară (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation). Nou-născuții cu stare critică care necesită ECMO au fost identificați prin ghiduri recente ca fiind populația cu risc crescut de convulsii datorită riscului ridicat de injurie cerebrală în timpul tranziției la ECMO. Acești pacienți rămân de obicei paralizați și sedați, ceea ce duce în continuare la mascarea semnelor clinice de convulsii. Există date limitate privind prevalența convulsiilor la nou-născuții care necesită ECMO.

b. Bolile cardiace congenitale. Nou-născuții care suferă o intervenție chirurgicală

pentru boli congenitale cardiace sunt cunoscuți a fi la risc pentru convulsii, în mod special în perioada postoperatorie. Convulsiile electrografice au fost documentate ca aparând la 5-26% din această populație. Studiile sugerează că timpul mediu până la prima convulsie este de 20-22 de ore în perioada postoperatorie.

IV. INVESTIGAȚII. Abordarea investigațiilor ar trebui să fie individualizată, cu accent pe identificarea precoce a tulburărilor corectabile. Testarea este ghidată de un istoric detaliat al sarcinii, travaliului și nașterii, precum și de evoluția ulterioară. Trebuie să se acționeze în paralel prin stabilizarea funcțiilor vitale, inclusiv respirație asistată, dacă este necesar, confirmarea EEG a convulsiilor dacă este disponibilă și cu tratamentul anticonvulsivant al crizelor în curs de desfășurare. Screeningul metabolic general și evaluarea pentru evidențierea sepsisului (care pot include puncție lombară și/sau screeningul pentru erori înnăscute de metabolism) ar trebui să fie toate luate în considerare și abordarea modificată de istoricul cazului individual. Trebuie să fie luată în considerare neuroimagistica. Examinarea ETF (ecografie transfontanelară) poate fi realizată la patul pacientului și poate identifica ICH, în special la prematuri. În orice caz, capacitatea sa de a identifica hemoragiile convexității cerebrale și anomaliile corticale este limitată. Tomografia computerizată (CT) craniană și în special imagistica cerebrală prin rezonanță magnetică (MRI) sunt mai utile pentru a confirma aceste tulburări. Totuși, ele pot să nu fie disponibile, iar dacă sunt disponibile, de obicei, necesită transportarea pacientului, cu riscul de destabilizare și de multe ori trebuie să fie amânată până după ce nou-născutul este stabilizat și i s-a inițiat tratamentul.

V. TRATAMENT. Convulsiile în sine și tratamentul cu medicație anticonvulsivantă pot afecta controlul respirator și menținerea capacității circulatorii adecvate. Prin urmare, tratamentul suportiv pentru menținerea unei ventilații si perfuzii adecvate este imperativ (vezi Tabelul 56.3 pentru tratamentul tulburărilor metabolice acute; vezi Capitolele 23 și 60).

Decizia de a trata convulsiile neonatale cu medicamente anticonvulsive depinde de riscul de decompensare acută respiratorie și cardiacă datorat convulsiilor la un nou-născut bolnav în stare critică, precum și de potențialul pentru injuria neurologică pe termen lung datorat convulsiilor. Aceste beneficii trebuie puse în balanță față de potențialele efecte adverse ale medicamentelor anticonvulsivante.

Tabelul 56.3. Tratamentul inițial al tulburărilor acute metabolice

Hipoglicemia	Dextroza 10%, 2-3 ml/kg IV
Hipocalcemia	Gluconat de calciu, 5% (50 mg/ml) 100-200 mg/kg IV; 10% (100 mg/ml), 50-100 mg/kg IV dacă timpul este inadecvat pentru diluare
Hipomagnezemia	Sulfat de magneziu, 12,5% (125 mg/ml) 50-100 mg/kg IV

IV, intravenos.

Unii nou-născuți pot să nu aibă nevoie de tratament cu medicamente anticonvulsivante, de exemplu, cei cu convulsii datorate tulburărilor metabolice reversibile și tratate corespunzător sau cei cu crize rare, de scurtă durată.

Totuși, în asumarea deciziei de a nu trata, este important să se recunoască faptul că o proporție semnificativă de nou-născuți, cu convulsii electroclinice, au suplimentar crize subclinice. Când se instituie o encefalopatie neonatală severă, aceste crize pot fi prelungite și refractare la tratament, iar eforturile de a le elimina pot fi limitate de vulnerabilitatea sistemică la efectele circulatorii ale medicamentelor anticonvulsivante.

Efectele adverse ale anticonvulsivantelor, în afară de supresia respiratorie și cardiovasculară, sunt, de asemenea, și afectarea dezvoltării creierului. În studiile pe animale imature normale, multe anticonvulsivante, inclusiv fenobarbitalul, fenitoina, diazepamul, clonazepamul, acidul valproic și vigabatrina, au crescut rata de moarte celulară neuronală apoptotică, așa cum fac antagoniștii de receptori N-metil-D-aspartat (NMDA). Astfel, nu se cunoaște exact cum influențează acest lucru raportul risc-beneficiu la nou-născuții umani cu convulsii; de aceea, este necesar un studiu mai aprofundat. Antagonistul AMPA, topiramatul, precum și levetiracetamul nu par să aibă acest efect.

Un număr de factori influențează farmacocinetica medicamentelor anticonvulsivante la nou-născuți. Imaturitatea fiziologică întârzie eliminarea medicamentului și leziunile ischemice ale ficatului și rinichiului pot întârzia și mai mult metabolismul. Maturarea diferitelor căi implicate în metabolizarea medicamentului are loc la rate variabile în primele săptămâni de viață, și recuperarea după afectarea perinatală îmbunătățește funcția hepatică și renală. În general, există o creștere dramatică în capacitatea de a elimina medicamentele anticonvulsivante utilizate în mod obișnuit, astfel încât sunt necesare modificări de dozare pentru a menține nivelurile terapeutice ale medicamentelor în primele săptămâni de viață.

Când este indicat tratamentul anticonvulsivant, fenobarbitalul este medicamentul cel mai frecvent utilizat ca terapie de primă linie. Alte opțiuni de primă linie includ benzodiazepinele (diazepam, lorazepam) și fenitoina sau, în cazul în care este disponibil, precursorul său fosfenitoina. Painter și colaboratorii săi au comparat tratamentul cu fenobarbital față de cel cu fenitoină și nu au găsit nici o diferență de eficacitate între cele două medicamente, ambele medicații având o rată sub 50% în a controla convulsiile. Dozele inițiale tipice de anticonvulsivante de primă linie sunt prezentate în Tabelul 56.3 și discuții suplimentare ale medicamentelor specifice sunt date în textul următor.

A. Fenobarbital. Fenobarbitalul afectează receptorii $GABA_A$ pentru a spori inhibarea legată de GABA. Acesta poate, de asemenea, inhiba transmiterea de aminoacizi excitatori și poate bloca curenții de calciu voltaj-dependenți. Este un acid slab, cu solubilitate lipidică scăzută. Fenobarbitalul este condiționat de legarea de proteine și este fracțiunea neionizată, nelegată (liberă), activă. Din acest motiv, alterările echilibrului acido-bazic la nou-născut pot afecta eficacitatea medicamentului. Fenobarbitalul este metabolizat în ficat și excretat prin rinichi. Timpul de înjumătățire este lung, de la 100 la 300 de ore, sau mai lung la copiii prematuri, dar scade la 100 de ore sau mai puțin după primele săptămâni de viață. O doză inițială IV de încărcare de 20 mg/kg poate fi urmată de doze suplimentare de 5-10 mg/kg IV până la un total de 40 mg/kg, cu doze mai mari asociate cu eficacitate îmbunătățită. Dacă este necesar, doza de întreținere trebuie să înceapă de la 5 mg/kg/zi, divizată în două prize. Este necesară monitorizarea atentă a funcției cardiace și respiratorii la nou-născuții vulnerabili.

B. Fenitoină/fosfenitoină. Fenitoina acționează prin blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, probabil prin legarea la canalele inactivate și stabilizarea stării

inactive. Acest lucru scade tendința neuronilor la descărcări de frecvență înaltă, repetitive și, prin urmare, scade excitabilitatea acestora. Fenitoina este un acid slab și este puțin solubilă în apă. Solubilitatea lipidică ridicată duce la pătrunderea rapidă in creier, dar este redistribuită rapid și nivelurile scad, necesitând administrarea continuă pentru a restabili nivelurile cerebrale. Este legată de proteine, deși într-o măsură mai mică la nou-născuți decât la copiii mai mari și adulți. Fenitoina este metabolizată în ficat și eliminată prin rinichi. Timpul de înjumătățire variază în funcție de concentrație, crescând la concentrații mai mari datorită clearance-ului scăzut odată cu creșterea nivelurilor. O doză IV de încărcare de 20 mg/kg de fenitoină administrată la un ritm nu mai mare de 1 mg/kg/minut (pentru a evita aritmia cardiacă și hipotensiunea arterială) este urmată de o doză de întreținere de 2-3 mg/kg/zi IV împărțită în două până patru doze. Fosfenitoina este un precursor al fenitoinei. Avantajele sale sunt solubilitatea sa mai mare în apă și pH-ul mai mic, care, în plus față de lipsa adjuvanților toxici necesari pentru formarea sa, reduce iritația locală a vaselor de sânge și a pielii la locul de infuzie. Fosfenitoina este convertită în fenitoină de enzimele fosfatazice plasmatice la nou-născuți ca și la adulți. Inducția fenitoinică a enzimelor hepatice trebuie să fie luată în considerare atunci când se încearcă să se păstreze agenții medicamentoși suplimentari într-un interval terapeutic.

C. **Benzodiazepinele.** Diazepamul, lorazepamul, midazolamul, ca și alte benzodiazepine, se leagă de receptorii $GABA_A$ postsinaptici pentru a spori curenții de clor inhibitori GABA-activați. La un nivel ridicat, benzodiazepinele pot influența, de asemenea, canalele de sodiu voltaj-dependente și canalele de calciu. Benzodiazepinele sunt solubile în lipide. Solubilitatea lipidică conferă unele avantaje pentru lorazepam, care este mai puțin solubil în lipide și, prin urmare, nu este redistribuit în afara creierului la fel de rapid ca diazepamul. Benzodiazepinele sunt metabolizate în ficat, iar cea mai mare parte din medicament este excretat în urină. Timpul de înjumătățire plasmatic atât al lorazepamului, cât și al diazepamului este de aproximativ 30 ore și poate fi mai mare la prematuri și/sau nou-născuții asfixiați. Debutul acțiunii este în decurs de minute pentru ambele medicamente, cu toate acestea, durata de acțiune este mai lungă pentru lorazepam (până la 24 de ore). Diazepamul poate fi mai eficient sub formă de infuzie continuă. Lorazepamul se administrează intravenos într-o doză de 0,05-0,1 mg/kg. Doza de diazepam este de 0,3 mg/kg IV. A fost descrisă o rată de perfuzie de 0,3 mg/kg/oră IV. Midazolamul este o benzodiazepină cu acțiune scurtă, care a fost utilizat sub formă de perfuzie continuă IV (0,1-0,4 mg/kg/oră), după o doză inițială de încărcare (0,15 mg/kg). Benzodiazepinele sunt utilizate în mod obișnuit ca agenți de a doua sau a treia linie în convulsiile neonatale, dar pot fi, de asemenea, utilizate ca tratament inițial datorită debutului lor precoce de acțiune în anticiparea efectului unei doze concomitente de fenobarbital.

Până la 90% din convulsiile neonatale vor fi în cele din urmă controlate prin utilizarea combinată a medicamentelor anticonvulsivante descrise anterior. Istoria naturală și evoluția/rezoluția injuriei cerebrale subiacente în primele zile de viață neonatală poate contribui, de asemenea, la o reducere a convulsiilor.

D. **Levetiracetam (Keppra).** Utilizarea levetiracetamului în tratamentul convulsiilor neonatale continuă să crească. Formula sa IV, profilul benign al efectelor locale și interacțiunile limitate îl fac o opțiune de tratament atractivă. Există puține studii prospective ale eficacității sale la acest grup de vârstă. Dozele de încărcare raportate variază de la 10-20 mg/kg până la 40-50 mg/kg. Dozele de întreținere descrise, de asemenea, variază de la 10 la 80 mg/kg/zi, majoritatea furnizorilor de medicamente menționând în prospect doze de la 20 mg/kg/zi, în timp ce alții sugerează doze de 40 mg/kg/zi. Deși administrarea de două ori pe zi este uzuală, a fost de asemenea sugerată și administrarea de trei ori pe zi. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica regimul de dozare adecvat.

E. **Topiramat.** Topiramatul este adesea folosit în mod adjuvant după faza acută a convulsiilor neonatale pentru convulsiile neonatale refractare care continuă. Topiramatul este considerat a avea proprietăți neuroprotectoare. Studiile pe topiramat la nou-născuții umani lipsesc. Dozarea adecvată pentru nou-născuți nu a fost stabilită.

Multe alte medicamente au fost utilizate în încercarea de a controla cazurile refractare. Suportul pentru utilizarea lor se bazează pe rapoartele de eficacitate în serii mici, necontrolate. Lidocaina a fost folosită, mai ales în Europa, sub formă de infuzie IV de 4 mg/kg/oră cu scăderea dozelor după 4-5 zile. Acest medicament are un interval terapeutic îngust și poate induce convulsii la niveluri mai mari.

Anticonvulsivantele administrate oral care au fost utilizate în mod adjuvant includ carbamazepina (10 mg/kg inițial urmată de 15-20 mg/kg/zi), primidona (doză de încărcare de 15-25 mg/kg, urmată de 12-20 mg/kg/zi), și acidul valproic (trei din șase nou-născuți au dezvoltat hiperamoniemie).

Nu există ghiduri cu privire la durata adecvată a tratamentului anticonvulsivant pentru nou-născuții cu convulsii, în practică existând o variație largă. Există o tendință spre terapia mai scurtă, ținând seama de natura de scurtă durată a factorilor precipitanți, recuperarea după EHI acută, în multe cazuri, și posibilulul efect negativ al anticonvulsivantelor asupra creierului imatur. Nou-născuții cu convulsii greu de controlat, persistente, cu EEG anormal persistent și/sau examinare anormală neurologică trebuie luați în considerare pentru tratamentul pe termen mai lung după externarea din spital.

VI. PROGNOSTIC.

Progresele în managementul obstetrical și în terapia intensivă neonatală au dus la raportarea unei reduceri a mortalității la nou-născuții cu convulsii neonatale de la aproximativ 40% la <20% (cu mortalitate de <10% la nou-născuții la termen într-o singură serie recentă). Ratele morbidității s-au schimbat mai puțin, în parte datorită numărului crescut de supraviețuitori în rândul nou-născuților prematuri bolnavi, care au un risc mai mare de sechele neurologice. Sechelele pe termen lung la nou-născuții cu convulsii neonatale, inclusiv dizabilități intelectuale și paralizie cerebrală, apar încă la o rată ridicată, de până la 30-35%, cu convulsii postneonatale care apar în până la 20% din cazuri. Cel mai important factor care afectează prognosticul nou-născuților cu convulsii neonatale este **etiologia de bază.** De exemplu, dezvoltarea normală poate fi de așteptat la nou-născuții cu convulsii neonatale idiopatice benigne și la 90% dintre cei cu hemoragie subarahnoidiană primară, în timp ce doar 50% dintre cei cu EHI și chiar și mai puțini dintre cei cu o malformație cerebrală, vor avea evoluție neurologică normală. **Vârsta gestațională** este, de asemenea, un factor important în creșterea mortalității și morbidității odată cu creșterea imaturității.

Indicatorii clinici utili pentru un prognostic bun includ un examen neurologic neonatal normal, activitate EEG de fond normală sau ușor anormală și neuroimagistică normală sau anomalii limitate la injuria extraparenchimatoasă (Tabelul 56.4).

Tabelul 56.4. Dozele de medicamente anticonvulsivante pentru tratamentul inițial al convulsiilor neonatale

Medicament	Doza inițială	Întreținere
Fenobarbital	20 mg/kg IV Considerați ulterior doze suplimentarede 5-10 mg/kg până la un total de 40 mg/kg.	Verificați nivelurile serice de medicamente - poate să nu fie nevoie de doze suplimentare pentru mai multe zile. 5 mg/kg/zi divizată de două ori pe zi
Fenitoină	20 mg/kg IV Fosfenitoină: 20 mg PE/kg IV (a se vedea textul, pag. 825-826)	5 mg/kg/zi, divizată de două până la patru ori pe zi
Benzodiazepinele	Lorazepam: 0,05-0,1 mg/kg IV Diazepam: 0,3 mg/kg IV Midazolam: 0,15 mg/kg Bolus	
Levetiracetam	20-50 mg/kg în bolus (a se vedea textul, pag. 826-827)	20-80 mg/kg divizată de două sau trei ori pe zi

IV, intravenos; PE, echivalent de fenitoină

Bibliografie

Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009;36: 901–914.

Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37:1837–1844.

Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341(7):485–489.

Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:611–617.

Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112–120.

Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, et al. American Clinical Neurophysiology Society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:161–173.

Volpe JJ, ed. *Neonatal Seizures in Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2008:203–244.

Wusthoff CJ. Diagnosing neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:115–121.

57 Defecte de tub neural

Anne R. Hansen și Benjamin Warf

PUNCTE CHEIE

- Preoperator, scădeți riscul de colonizare bacteriană și de distrugere a țesuturilor prin menținerea nou-născutului în poziție de pronație cu un burete de tifon umezit cu soluție salină plasat peste defectul de tub neural, ce trebuie acoperit cu o folie de plastic.
- Administrați antibiotice pe cale intravenoasă (ampicilină și gentamicină) pentru a diminua riscul de meningită, o complicație deosebit de gravă.
- Asigurați-vă că niciun echipament din latex nu va fi utilizat pentru a evita dezvoltarea unei alergii severe la latex dată de repetatele expuneri la dispozitivele medicale.
- Postoperator, urmăriți îndeaproape tensiunea fontanelei anterioare, circumferința craniană, efectuați ETF-uri seriate; de asemenea, trebuie urmărită și apariția dificultăților de alimentație sau a stridorului datorate instalării hidrocefaliei progresive după închiderea defectului spinal.

I. DEFINIȚII ȘI PATOLOGIE. Sistemul nervos central (SNC) se dezvoltă sub forma unui tub neural, ce se cudează ulterior printr-un mecanism complex în timpul dezvoltării embriologice timpurii, luând naștere creierul și măduva spinării. Eșecul închiderii normale conduce la defecte de tub neural, unele dintre cele mai grave malformații congenitale la nou-născuți. Termenul se referă la un grup de afecțiuni heterogene în ceea ce privește dezvoltarea embrionară, implicarea elementelor specifice sistemului nervos, prezentarea clinică și prognosticul.

A. Tipuri de defecte de tub neural

1. **Defectele primare de tub neural** constituie majoritatea afecțiunilor și se datorează insuficienței primare de închidere a tubului neural sau întreruperii unui tub neural deja închis, între 18 și 25 de zile de gestație. Anomalia rezultată se manifestă de obicei prin două leziuni anatomice: o zonă expusă (deschisă sau *aperta*) a crestei neurale de-a lungul liniei mediane a spatelui caudal, iar cranial, malformația Arnold-Chiari II (ACII) (malformație de bulb rahidian și de punte, cu deplasarea în jos a cerebelului, bulbului și a ventriculului IV în regiunea cervicală superioară), cu asociere de stenoză a apeductului și hidrocefalie.

   a. Mielomeningocelul cel mai frecvent defect primar de tub neural. Acesta implică o dilatație saculară a elementelor neurale (crestelor neurale), de obicei prin defecte osoase și de țesuturi moi ale regiunilor toracale, sacrale sau lombare posteriore, ultimele cuprinzând 80% din leziuni. Arahnoida este de obicei inclusă în sacul (meningo), care conține structuri neural vizibile (mielo), iar tegumentul ce acoperă acest sac, nu este integru. Hidrocefalia

apare la aproximativ două treimi dintre acești nou-născuți; malformația Chiari II apare în aproximativ 90% din cazuri, cu toate că legătura dintre hidrocefalie și malformație a fost reevaluată cu precădere în ultimii ani, beneficiind de numeroase implicații terapeutice (prezentate în următorul text). Sunt notate diverse anomalii asociate ale SNC-ului, cea mai importantă fiind displazia corticală cerebrală, ajungând până la 92% din cazuri.

b. Encefalocel. Acest defect de închidere a tubului neural anterior reprezintă o dilatație a durei, cu sau fără encefal, apărut în regiunea occipitală, în 80% din cazuri pentru America de Nord și Europa și mai puțin frecvent în regiunile frontale, parietale sau temporale. Poate varia în mărime de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri.

c. Anencefalie. În forma cea mai severă a acestui defect, bolta craniană și osul occipital posterior sunt incomplete și sunt expuse derivate ale tubului neural, incluzând atât encefalul, cât și țesutul osos. Defectul se extinde de obicei prin foramen magnum (gaura occipitală) și implică trunchiul cerebral. Nu este compatibil cu supraviețuirea pe termen lung. Rahischizisul este o formă mai severă, în care coloana vertebrală este de asemenea implicată datorită lipsei de fuziune a majorității tubului neural primar.

2. **Defecte secundare de tub neural.** 5% din toate defectele de tub neural rezultă din dezvoltarea anormală a segmentelor coccigiene și sacrate în timpul neurulației secundare. Aceasta duce la defecte în primul rând în regiunea spinal lombosacrată. Aceste leziuni heterogene sunt rareori asociate cu hidrocefalie sau malformația Chiari II, iar tegumentul este intact deasupra defectului. Deoarece anomalia rombencefalului din malformația Chiari II este evidentă la investigațiile prenatale, această constatare radiologică este utilă pentru diferențierea anomaliilor de tub neural deschise și cele închise.

   a. Meningocelul este un sac plin cu LCR care provoacă o herniere a tegumentului și a durei fără implicarea elementelor neuronale cu excepția unei benzi dorsale de țesut neurovascular aderent la sac. Meningocelele pot fi asociate cu anomalii osoase și ale țesuturilor moi învecinate.

   b. Lipomeningocelul este o masă lipomatoasă de obicei situată în regiunea lombară sau sacrată, ocazional în afara liniei mediane, tipic acoperit cu tegument pe toată grosimea sa. Țesutul adipos se extinde în mod frecvent printr-un defect în coloana vertebrală și dura mater și aderă la măduva spinarii ce devine deformată sau la rădăcinile nervoase.

   c. Lipomul filar, agenezia/disgenezia sacrală, diastematomielia, mielocistocelul, toate pot avea diferite grade de implicare osoasă. Deși sunt rareori la fel de extinse ca și defectele primare de tub neural, manifestările neurologice pot fi prezente, reprezentând deformări sau dezvoltări anormale ale structurilor neurale. Aceste leziuni pot fi inaparente la examinarea fizică a nou-născutului, ceea ce duce la utilizarea termenului oculta pentru a le descrie.

B. **Etiologii.** Cauza exactă a eșecului închiderii tubului neural rămâne necunoscută și etiologiile pentru ambele defecte ale tubului neural, primare și secundare, sunt heterogene. Factorii implicați includ deficiența de acid folic; ingerarea de anticonvulsivante precum carbamazepina, acidul valproic și antagoniști ai acidului folic, cum ar fi aminopterina și anumite medicamente antimalarice; diabetul zaharat matern; și factori de risc, cum ar fi iradierea prenatală și hipertermia maternă. O componentă genetică este susținută de faptul că există o concordanță pentru defectul de tub neural la gemenii monozigoți, o incidență crescută cu consangvinitatea și cu un istoric familial pozitiv. Defecte ale tubului neural pot să apară în trisomiile 13 și 18, triploidii și sindromul Meckel (sindrom autozomal recesiv cu encefalocel, polidactilie, rinichi polichistic, despicătură de buză și palat), precum și în alte tulburări cromozomiale. Deși genele specifice (în special cele din calea folat-homocisteinei cât și genele implicate în migrarea celulară către polii tubului neural) au fost citate ca factori de risc, genetica este probabil complexă și multifactorială (vezi Capitolul 10).

C. **Epidemiologie și riscul de recurență.** Incidența defectelor de tub neural variază semnificativ cu aria geografică și etnia. În Statele Unite, frecvența globală a defectelor de tub neural este de aproximativ 1 la 2.000 de nou-născuți vii. Literatura de specialitate poate subestima prevalența reală din cauza avorturilor terapeutice ale sarcinilor diagnosticate prenatal. O incidență crescută este cunoscută în rândul persoanelor care trăiesc în unele părți din Irlanda și Țara Galilor și este transmisă la descendenții acestor persoane care trăiesc în alte părți ale lumii. Acest lucru poate fi valabil și pentru alte grupuri etnice, inclusiv indienii Sikh și anumite grupuri din Egipt. Mai mult de 95% dintre toate defectele de tub neural apar la cuplurile fără antecedente familiale cunoscute. Defectele de tub neural primare poartă un risc empiric de recurență crescut de 2-3% pentru cuplurile cu o sarcină afectată, cu un risc mai mare în cazul în care mai mult de un frate este afectat. În mod similar, persoanele afectate au un risc de 3-5% de a avea urmași cu un defect primar de tub neural. Riscul de recurență este puternic afectat de nivelul la care se situează leziunea în cazul inițial, cu riscuri de până la 7,8% pentru leziunile situate mai sus de T11. În 5% din cazuri, defectele de tub neural pot fi asociate cu tulburări mai puțin frecvente; unele, cum ar fi sindromul Meckel, sunt moștenite în mod autosomal recesiv, rezultând un risc de recurență de 25%. Defectele de tub neural secundare sunt în general sporadice și nu sunt asociate cu un risc crescut de recurență. În familiile consiliate pentru recurență, totuși, este esențial să se obțină un istoric familial atent, inclusiv cel legat de expunerea la droguri.

D. **Prevenția.** Studiile clinice controlate, randomizate ale administrării prenatale de multivitamine atât pentru prevenția secundară la mamele cu copii afectați anterior, cât și pentru prevenția primară la cei fără istoric anterior au arătat o incidență redusă cu 50-70% a defectelor de tub neural la femeile care iau multivitamine pentru cel puțin 3 luni înainte de concepție și în timpul primelor luni de sarcină.[1] Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA recomandă ca femeile de vârstă fertilă, care sunt capabile de a deveni gravide să consume 0,4 mg de acid folic pe zi, pentru a reduce riscurile de a avea un făt afectat de mielomeningocel sau alte defecte de tub neural. Dozele mai mari sunt recomandate pentru femeile cu feți afectați anterior. În plus, Administrația pentru medicamente si alimente din SUA (FDA) a aprobat și suplimentarea cu folați a cerealelor. Cu toate acestea, nivelului aportului de acid folic din această sursă nu este suficient de mare ca să se renunțe la suplimentarea adițională pentru majoritatea femeilor.

II. DIAGNOSTIC

A. **Diagnosticul prenatal.** Combinația dintre determinările α-fetoproteinei (AFP) serice materne, ultrasonografia prenatală, scanarea imagistică prin rezonanță magnetică (MRI) fetală cu achiziție rapidă și determinările de alfa-feto-proteină (AFP) și acetilcolinesterază din lichidului amniotic, unde sunt indicate, îmbunătățește

semnificativ capacitatea de a pune un diagnostic prenatal și de a le distinge de defectele de perete abdominal. Măsuratorile materne serice ale AFP de 2,5 ori multiplii de mediană (MoM) în al doilea trimestru de sarcină (16-18 săptămâni) au o sensibilitate de 80-90% pentru mielomeningocel. Momentul exact al acestei măsurători este critic întrucât nivelurile de AFP se schimbă pe tot parcursul sarcinii. Cariotipul poate fi, de asemenea, efectuat la momentul amniocentezei pentru a detecta anomaliile cromozomiale asociate. Diagnosticul ultrasonografic prin vizualizarea directă a defectului măduvei sau prin semne indirecte ale malformației Arnold-Chiari are o sensibilitate de >90%. Malformația Chiari este văzută ca o aplatizare cerebeloasă numită „semnul bananei" și o anomalie tranzitorie a osului frontal numită „semnul lămâii." Cu ajutorul ecografiei se poate evidenția, de asemenea, nivelul la care se termină tractul nervos normal și crestele neurale. MRI-ul prenatal poate defini defectul cu mai multă precizie. Determinarea prognosticului pe baza ultrasonografiei prenatale rămâne dificilă, cu excepția cazurilor evidente de encefalocel sau anencefalie (a se vedea Capitolul 1), dar o apreciere a nivelului întreruperii neurale poate fi de ajutor prin faptul că nivelurile spinale mai înalte în regiunea toracolombară anticipează un grad corespunzător mai ridicat de deficit neurologic. Unii pacienți cu leziuni toracice înalte sau cervicale, totuși, își păstrează remarcabil funcția neurologică; de multe ori, refacerea măduvei spinării sub leziune este evidențiată prin MRI, în aceste cazuri.

B. **Diagnosticul postnatal.** Cu excepția unor defecte de tub neural secundare, cele mai multe defecte de tub neural, mai ales meningomielocelul, sunt evidențiate imediat la naștere. Ocazional, unele mase saculare, de obicei, în sacrumul inferior, inclusiv teratoamele sacrococcigiene, pot fi confundate cu un defect de tub neural. Rar, meningocelele sacrale anterioare pot să apară, fără a fi evidente la naștere.

III. EVALUARE

A. **Istoric.** Trebuie să se obțină un istoric familial detaliat. Se culeg date anamnestice despre apariția în familie a defectelor de tub neural și a altor anomalii congenitale sau sindroame malformative. De reținut oricare dintre factorii de risc descriși în textul precedent, inclusiv utilizarea de medicamente materne în primul trimestru sau diabetul matern.

B. **Examenul fizic.** Este important să se efectueze o examinare fizică temeinică, inclusiv o examinare neurologică. Următoarele părți ale examinării sunt susceptibile de a dezvălui anomalii.

1. **Spatele.** Se verifică defectul și se notează dacă prezintă scurgeri de lichid cefalorahidian (LCR). Se folosește o mănușă de cauciuc nonlatex sterilă atunci când se examinează un sac deschis (în majoritatea cazurilor numai neurochirurgul trebuie să atingă partea din spate). Se notează localizarea, forma și mărimea defectului și tegumentul supraiacent subțire „precum pergamentul", deși are puțină legătură cu mărimea sacului. De multe ori, sacul este dezumflat și are un aspect ridat. Este important de remarcat curbura coloanei vertebrale și prezența unei proeminențe osoase la baza defectului. Pentru leziunile suspectate a fi închise, se documentează dacă sunt prezente: hemangioame, patchuri păroase, fosetă profundă sau fistulă; ultrasonografia coloanei vertebrale inferioare poate arăta nivelul conusului și prezența mișcării normale a rădăcinii în cazurile în care se consideră acest lucru.

2. **Capul.** Se înregistrează circumferința craniană și se notează zilnic până la stabilizarea postoperatorie. La naștere, unii nou-născuți vor avea macrocefalie datorită hidrocefaliei, și totuși, vor dezvolta o hidrocefalie mai accentuată după închiderea defectului spinal. Ultrasonografia este utilă pentru a evalua dimensiunile ventriculilor cerebrali. Presiunea intracraniană (PIC) se evaluează cu nou-născutul așezat în poziție verticală, prin palparea fontanelei anterioare și înclinarea capului și trunchiului spre înainte până când porțiunea de mijloc a fontanelei anterioare este plată. Fontanelele pot fi destul de mari și oasele bolții craniene larg dehiscente (a se vedea Capitolul 54).
3. **Ochii.** Anomalii în mișcarea conjugată a ochilor sunt comune și includ strabism convergent, strabism divergent și pareză de abducens.
4. **Examenul neurologic.** Se observă activitatea și răspunsul spontan al nou-născutului la stimulii senzoriali în toate extremitățile. Prognozarea forței musculare și a mișcărilor posibile pe baza „nivelului" la care se situează deficitul neurologic poate fi înșelătoare; spre exemplu, foarte des, reflexul anal va fi prezent la naștere și absent postoperator, din cauza șocului spinal și edemului.
5. **Extremitățile inferioare.** Se examinează existența deformărilor (ex. picioare strâmbe), precum și slăbiciunea musculară și limitarea mișcării. Se examinează pozițiile și pliurile coapselor și se efectuează manevrele Ortolani și Barlow pentru evidențierea displaziei congenital de șold. În leziunile deschise, acest examen ar trebui să fie amânat până după repararea meningomielocelului. Dislocarea șoldurilor poate fi, de asemenea, diagnosticată prin ecografie (a se vedea Capitolul 58).

   Examenele neurologice repetate la intervale periodice, sunt mai utile pentru estimarea prognosticului funcțional decât efectuarea unei singure examinări a nou-născutului. În mod similar, examinarea senzorială a nou-născutului poate fi derutantă, din cauza potențialei lipse de răspuns motor la înțepătură. Se examinează cu atenție reflexele tendinoase profunde (vezi Tabelul 57.1).
6. **Vezica urinară și rinichii.** Se palpează abdomenul pentru evidențierea distensiei vezicii urinare sau a rinichilor măriți. Se observă modul în care nou-născutul urinează și se verifică răspunsul nou-născutului la manevra Credé pentru a evalua rezidiul urinar din vezică.

C. **Evaluarea generală a nou-născutului.** Se evaluează toți nou-născuții cu defecte de tub neural pentru prezența bolii cardiace congenitale (în special defect septal ventricular [DSV]), malformații renale și defecte structurale ale căilor aeriene, tractului gastrointestinal, coastelor si șoldurilor. Deși mai puțin frecvente în defectele de tub neural primare, acestea pot fi întâlnite și ar trebui să fie luate în considerare înainte de a începe tratamentul chirurgical sau înainte de externarea din spital. Pot fi întâlnite și alte manifestări ale unor posibile anomalii cromozomiale asociate. În plus, este necesară o examinare oftalmologică și o evaluare a auzului în timpul spitalizării sau după externare.

IV. CONSULTUL.

Îngrijirea unui nou-născut cu un defect de tub neural necesită eforturi coordonate ale unui număr de specialiști medicali și chirurgicali, precum și a specialiștilor în asistență medicală, terapie fizică și servicii sociale. Unele centre din SUA au o echipă pentru defectele de tub neural care ajută la coordonarea următorilor specialiști.

Tabelul 57.1. Corelația între inervația segmentală; funcția motorie, senzorială și funcția sfincteriană; reflexe și potențialul de mișcare

Leziune	Inervație segmentală	Senzație cutanată	Funcție motorie	Mușchii efectori	Funcție sfincteriană	Reflex	Potențialul de mișcare
Cervicală/toracică	Variabilă	Variabilă	Niciuna	Niciunul	—	—	Slab, chiar cu susținere totală
Toracolombară	T12	Abdomenul inferior	Niciuna	Niciunul	—	—	
	L1	Regiunea inghinală	Flexia slabă a șoldului	Iliopsoas	—	—	Susținere totală, mișcarea slabă pe termen lung este puțin probabilă
	L2	Anterior upper thigh	Strong hip flexion	Iliopsoas and sartorius	—	—	
Lombară	L3	Coapsa antero-distală și genunchiul	Extensia genunchiului	Cvadriceps	—	Tremor genunchi	
	L4	Picior medial	Flexia genunchiului și abducția șoldului	Semimembranos, semitendinos	—	Tremor genunchi	Mișcare posibilă cu susținere și cârje
Lombosacrală	L5	Picior lateral și genunchi medial	Dorsoflexie picior și eversiune	Tibial anterior și peroneal	—	Tremor gleznă	—
	S1	Flexia plantei pe picior	Fața plantară a piciorului	Gastrocnemian, solear și tibial posterior	—	Tremor gleznă	Mișcare cu sau fără aparat scurt de susținere
Sacrală	S2	Coapsa și piciorul posterioare	Flexia călcâiului	Flexor al halucelui	Vezica urinară și rect	Reflex anal la înțepătură	—
	S3	Mijlocul fesei	—	—	Vezica urinară și rect	Reflex anal la înțepătură	Mers fără aparat de susținere
	S4	Fesă medială	—	—	Vezica urinară și rect	Reflex anal la înțepătură	—

Sursa: Din Noetzel MJ. Myelomeningocele: current concepts of management. *Clin Perinatol* 1989;16:311–329.

A. Consultații de specialitate

1. **Neurochirurgie.** Îngrijirea inițială a copilului cu un defect de tub neural deschis este predominant neurochirurgicală. Neurochirurgul este responsabil pentru evaluarea și închiderea chirurgicală a defectului, cât și pentru evaluarea și tratamentul PIC crescute.
2. **Neonatologie/pediatrie.** O evaluare completă înainte de intervenția chirurgicală este importantă, în special pentru a detecta alte anomalii cum ar fi anomaliile cardiace congenitale, care ar putea influența riscul chirurgical și anestezic.
3. **Genetică.** Un genetician clinician ar trebui să efectueze o evaluare completă a morfologiei pacientului în timpul primei spitalizări. Follow-up-ul în timpul vizitelor în ambulator trebuie să includă consilierea genetică.
4. **Urologie.** Se consultă un urolog în ziua nașterii, din cauza riscului de uropatie obstructivă.
5. **Ortopedie.** Chirurgul ortoped pediatru este responsabil pentru evaluarea inițială a anomaliilor musculo-scheletice și de managementul pe termen lung al mersului, șezutului și a stabilității coloanei vertebrale. Piciorul strâmb congenital, întâlnit frecvent la acești nou-născuți, ar trebui evaluat și tratat în timpul acestei spitalizări.
6. **Recuperare medicală.** Fiziokinetoterapeuții trebuie implicați în programele ambulatorii de terapie fizică.
7. **Serviciul social.** Se stabilește o întâlnire, cât mai curând posibil, între părinți și un asistent social familiarizat cu nevoile speciale ale copiilor cu defecte de tub neural. Copiii cu mielomeningocel pot necesita alocarea unei mari părți din timpul și resursele părinților, creând astfel o presiune considerabilă atât asupra părinților, cât și asupra fraților.

V. MANAGEMENT

A. Chirurgie fetală. Corecția *in utero* a fost realizată pentru prima dată în 1994. Studiile observaționale au evidențiat că repararea defectului *in utero* este asociată cu rate mai mici de utilizare a șuntului ventriculoperitoneal (VP) și cu o reducere a hernierii rombencefalului. Efectele pe termen lung rămân incerte. Un studiu controlat, randomizat, multicentric a comparat corecția chirurgicală *in utero* cu tratamentul standard și a evidențiat că efectuarea de intervenții chirurgicale prenatale pe fetuși cu mielomeningocel poate conduce la rezultate mai bune decât în cazul în care operația este efectuată postnatal.[2] După 12 luni, cei 91 de sugari care au beneficiat de intervenții chirurgicale prenatale aveau șanse cu 30% mai mici să moară sau să necesite proceduri chirurgicale suplimentare comparativ cu cei 92 de sugari care au fost tratați postnatal. Urmărirea la 2 ½ ani a arătat că cei tratați prenatal au avut o dezvoltare fizică și o funcție motorie îmbunătățită, cum ar fi mersul neasistat, comparativ cu aceia tratați după naștere. Cu toate acestea, chirurgia prenatală a fost asociată cu un risc crescut de complicații în timpul sarcinii, inclusiv nașterea prematură și ruptura peretelui uterin datorată cicatricilor chirurgicale. În cazul în care diagnosticul de mielomeningocel se face prenatal, repararea *in utero* este o opțiune pe care părinții o pot lua în considerare.

B. Perinatal. Operația cezariană înainte de debutul travaliului este modul preferat de naștere, deoarece scade probabilitatea de rupere a sacului meningeal și este asociată cu îmbunătățirea prognosticului neurologic.[3]

C. Managementul preoperator

1. **Neurologie**
   a. Îngrijirea crestei neurale: La naștere, sacul foarte subțire prezintă de multe ori scurgeri. Se menține nou-născutul în poziție de pronație, cu un burete de tifon umezit cu soluție salină sterilă plasat deasupra defectului de tub neural, acoperit cu o folie de plastic. Aceasta reduce contaminarea bacteriană și leziunile tisulare datorate deshidratării.
   b. Chiari II: O ecografie transfontanelară (ETF) ar trebui să fie, în general, efectuată imediat după naștere. Malformațiile Chiari II rezultă din fuziunea prematură a fosei posterioare lăsând spațiu insuficient creierului, cerebelului și trunchiului cerebral. Trunchiul cerebral și porțiuni ale cerebelului pot hernia prin foramen magnum în canalul spinal cervical superior. Fluxul obstruat al LCR-ului conduce la hidrocefalie, în majoritatea cazurilor.
   c. Convulsii: Există o incidență de 20-25% a convulsiilor în această populație din cauza anomaliilor creierului care însoțesc, de obicei, malformația Chiari II, cum ar fi anomaliile de migrare neuronală.
2. **Boli infecțioase.** Se administrează antibiotice pe cale intravenoasă (ampicilină și gentamicină), pentru a diminua riscul de meningită, în special datorată streptococilor de grup B. Nou-născuții cu un defect spinal deschis sunt la risc de a fi inoculați masiv cu bacterii direct în sistemul nervos la momentul nașterii pe cale vaginală sau chiar in utero daca membranele placentare se rup precoce. Meningita este o complicație deosebit de gravă.
3. **Lichide/nutriție.** Deoarece pierderile insensibile sunt minimizate prin acoperirea leziunii cu o folie de plastic, lichidele standard de întreținere sunt în general adecvate.
4. **Urologic/renal**
   a. Cateterismul intermitent în condiții sterile (CIC), este indicat pentru a verifica posibilele reziduuri postmicționale până când funcția urologică și renală este evaluată.
   b. În cazul în care modelul de golire este anormal, este important să se determine dacă etiologia se leagă de disfuncții vezicale, renale sau ambele. Nivelul creatininei serice este util pentru a face această distincție.
5. **Alergia la latex.** Datorită potențialului de dezvoltare a unei alergii severe la latex din cauza expunerii repetate la dispozitivele medicale, ar trebui să nu fie utilizat niciun echipament din latex.
6. **Tratamentul chirurgical.** Defectele deschise trebuie să fie închise în regim de urgență din cauza riscului de infecție. Nou-născuții al căror defect este acoperit cu piele și al căror sistem nervos, prin urmare, nu prezintă risc de contaminare bacteriană, pot suferi reparații elective, în general, în primele 6 luni de viață.

   Tratamentul neurochirurgical inițial al unui mielomeningocel deschis constă în închiderea defectului pentru a preveni infecția și reducerea PIC crescute. Defectul trebuie să fie închis în primele 24-48 de ore de viață cât mai în siguranță posibil pentru a reduce la minimum riscul de infecție. Sunt

disponibile tehnici pentru a închide rapid chiar defectele cutanate foarte mari fără grefarea pielii. Apariția rară a hipertensiunii intracraniane poate fi controlată inițial prin puncție ventriculară sau drenaj ventricular continuu. Dacă hidrocefalia este severă de la naștere, ea poate fi tratată în același timp cu închiderea defectului spinal. Deoarece hidrocefalia progresează adesea după închiderea defectului, tensiunea fontanelei anterioare și circumferința capului trebuie monitorizate cu atenție. Datorită experienței legate de corecția prenatală a defectului și cunoscând complicațiile șuntului permanent, în creștere, practicienii încearcă să amâne sau să evite șuntarea permanentă și să ia în considerare alternative precum ventriculocisternostomia ventriculului III cu cauterizarea plexului coroid (ETV-CPC).[4] Indiferent de strategia planificată pentru rezolvarea hidrocefaliei, dacă ea devine simptomatică, se impune o monitorizare riguroasă.

Abordarea chirurgicală variază în funcție de anatomia defectului. Pe scurt, țesutul translucid și tegumentul prea subțiri pentru a fi utilizate, sunt tăiate la distanță în jurul circumferinței defectului, apoi creasta neurală este repoziționată, susținută ușor în această configurație cu suturi fine ale piei mater. Marginile a ceea ce ar fi fost dura mater sunt identificate, izolate și închise peste țesutul nervos, apoi pielea este închisă cu scopul de a obține o închidere bine vascularizată, etanșă.

7. **Managementul hidrocefaliei.** În cazul în care presiunea LCR-ului pare să pună integritatea închiderii tegumentare la risc, șuntarea ventriculilor (printr-un șunt permanent VP), sau drenajul temporar ventricular extern, pot fi efectuate în timpul aceleiași operații. Cu toate acestea, deoarece experiența cu închiderea prenatală a crescut gradul de conștientizare că mai puțini pacienți au nevoie de șunturi decât se credea anterior, expectativa în speranța evitării unui șunt permanent a devenit o abordare des întâlnită. Ventriculostomia endoscopică a ventriculului III (ETV), însoțită uneori de cauterizarea plexul coroid (CPC) este o alternativă la șunturile VP, realizând o recirculare internă a fluxului LCR în același timp cu scăderea producției de LCR. Această combinație de proceduri poate elimina necesitatea șuntării la aproximativ 75% dintre nou-născuții cu mielomeningocel ce necesită tratament al hidrocefaliei.[5-10] Acest procedeu a devenit tratamentul inițial primar pentru majoritatea acestor pacienți.

D. Managementul postoperator

1. Neurologic

a. Sugarul trebuie să rămână în pronație sau în decubit lateral până când rana se vindecă. Perimetrul cranian trebuie să fie măsurat zilnic, în special la pacienții care nu au avut plasat un șunt.

b. MRI-ul cerebral și al coloanei vertebrale în general, ar trebui să fie obținute postoperator, chiar dacă nu există dovezi clinice de hidrocefalie. Este util în special în evaluarea fosei posterioare și a siringomieliei. **Scanarea tomografică computerizată (CT)** trebuie evitată, cu excepția cazului în care nu există alte opțiuni, din cauza expunerii relativ ridicate la radiații.

c. Deficitele senzoriale pot fi asociate cu mielomeningocelul. Strabismul este frecvent asociat cu malformația Chiari. Screeningul auditiv și vizual pot fi efectuate înainte de externare.

d. Convulsiile trebuie monitorizate, întrucât există o incidență de 20-25% în această populație, unele fiind datorate anomaliilor cerebrale precum cele de migrare neuronală asociate cu malformația Chiari II.

e. Stridorul sugerează slăbiciunea corzilor vocale, care poate duce la obstrucția căilor respiratorii. Acesta poate semnala necesitatea de a trata hidrocefalia sau de a remedia eșecul tratamentului, cum ar fi un șunt nefuncțional. În cazul în care hidrocefalia este tratată în mod adecvat, poate fi indicată decompresia chirurgicală a fosei posterioare.

2. Nutriție.

Dificultățile de hrănire sunt de obicei asociate cu malformația Chiari II. Creșterea și statusul nutrițional trebuie să fie urmărite îndeaproape precum și capacitatea nou-născutului de a suge și de a înghiți. Deteriorarea acută a abilităților de hrănire poate semnala, la fel ca și stridorul, nevoia de evaluare a statusului hidrocefaliei și, mai puțin frecvent, luarea în considerare a decompresiei fosei posterioare.

a. Se monitorizează zilnic greutatea și ingestia/excreția.

b. Se observă în special momentele în care nou-născutul prezintă episoade de vomă, de scuipat, de sufocare, regurgitare nazală sau episoade de desaturare.

3. Urologic/renal

a. Se obține urocultură, analiza urinii și a creatininei serice ca referință, dacă nu a fost deja măsurată preoperator.

b. Ultrasonografia tractului urinar va detecta anomaliile renale asociate precum și posibila hidronefroză prin reflux vezico-ureteral.

c. Reziduurile postmicționale și studiile urodinamice trebuie efectuate precoce în cursul spitalizării sau la scurt timp după externare pentru a documenta starea vezicii urinare precum și funcția și inervația sfincterului urinar. Acest studiu va servi ca bază de comparație mai târziu în timpul vieții.

d. Se ia în considerare uretrocistografia micțională pentru a se evalua posibilul reflux vezicoureteral, dacă există o anomalie văzută la ecografie sau în cadrul studiilor urodinamice, sau în stabilirea unui nivel de referință atunci când creatinina serică este în creștere.

e. CIC (cateterismul vezical intermitent) este recomandat pentru acei copii care au reziduri mari postmicționale, dovezi ale hidronefrozei semnificative, și/sau ale creșterii presiunii în vezica urinară stabilită prin studiile urodinamice. CIC este inițiat în spital și continuat la externare. Acelor copii care nu manifestă aceste probleme li se poate permite în condiții de siguranță să micționeze spontan.

4. Ortopedie

a. Se obțin filme clare ale extremităților inferioare în cazul în care există o preocupare în ceea ce privește piciorul strâmb congenital sau alte anomalii apărute la examenul fizic.

b. Se obține radiografie toracică (RXT). Se întâlnesc frecvent deformări costale; pot fi de asemenea identificate malformații cardiace.

c. Se obțin filme clare ale coloanei vertebrale. Se întâlnesc frecvent: anomalii ale corpurile vertebrale, arcurile posterioare absente sau anormale și dovezi ale cifozei.

d. Evidențierea displaziei de șold este frecventă, iar unii nou-născuți cu defecte de tub neural se nasc cu șolduri dislocate. Examinarea ecografică a șoldurilor poate fi foarte utilă pentru chirurgul ortoped (a se vedea Capitolul 58).

5. Asistența familială și socială

a. Furnizorii de îngrijiri medicale familiale vor trebui să joace un rol activ în managementul la domiciliu. Este esențial ca ei să înțeleagă starea copilu-

lui și importanța acestei îngrijiri. Implicarea mai multor specialiști sporește identificarea unui furnizor de asistență medicală primară (pediatru sau medic de familie), pentru a coordona fluxul de informații.

b. Stresul familiei legat de îngrijirea unui copil cu mielomeningocel nu poate fi subestimat. Un asistent social ar trebui să fie disponibil pentru familie din momentul diagnosticului. O informare excelentă și resurse suport oferă Asociația Americană de Spina Bifida (disponibil online la www.sbaa.org).

VI. PROGNOSTIC

A. Supraviețuire. Aproape toți copiii cu defecte de tub neural, chiar și cei grav afectați, pot supraviețui timp de mai mulți ani, cu o rată de supraviețuire de 78% până la vârsta de 17 ani pentru cei cu mielomeningocel. Ratele de supraviețuire par a fi crescute de când a început suplimentarea cu acid folic a produselor din cereale în SUA, posibil datorită unei scăderi generale a severității și localizării leziunilor. Ratele de supraviețuire sunt influențate în mod semnificativ de selecția făcută în diagnosticarea prenatală, de efectuarea avortului terapeutic al fetușilor grav afectați, prin deciziile de intervenție respectiv abținere de la îngrijirile medicale și chirurgicale agresive în perioada neonatală precoce. Cele mai multe decese apar la copiii cei mai sever afectați și sunt probabil legate de disfuncția trunchiului cerebral.

B. Prognosticul pe termen lung. Mielomeningocelul este asociat cu o mare varietate de probleme medicale și de dezvoltare. Copiii cu mielomeningocel necesită o echipă multidisciplinară de îngrijire, incluzând membrii ai următoarelor departamente: neurochirurgie, chirurgie ortopedică, urologie, psihiatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, recuperare medicală, logopedie.

1. **Probleme neurochirurgicale.** Într-un studiu de cohortă asupra pacienților cu mielomeningocel, 86% au beneficiat de șunt VP, dintre care marea majoritate a necesitat o reintervenție asupra șuntului. Corectarea sindromului de coadă de cal a fost necesară în 32% din cazuri, iar scolioza a fost diagnosticată la 49%, dintre care aproximativ jumătate au necesitat o procedură de fuziune spinală.[8] Majoritatea prezintă un grad de afectare al malformației Chiari II sub formă de hidrocefalie, siringomielie sau disfuncție a trunchiului cerebral. În plus față de hidrocefalie, apneea de somn si disfagia sunt foarte frecvente la acești pacienți.

   a. Creșterea PIC poate rezulta din progresia hidrocefaliei la copilul fără șunt, cu disfuncționalitate a șuntului, infecția la copilul cu șunt sau eșecul ETV-CPC în rezolvarea chirurgicală a problemei. Dincolo de perioada de sugar, PIC crecută necesită o evaluare urgentă, deoarece simptomele pot progresa rapid și PIC poate deveni fatală.[9] În populația cu mielomeningocel, acest lucru se prezintă, uneori, în primul rând ca simptome legate de disfuncția trunchiului cerebral sau de dezvoltarea siringomieliei, mai degrabă decât simptomele clasice ale PIC crescute. Simptomele și semnele comune pot include următoarele:

   i. Cefalee, iritabilitate, bombarea fontanelei, paralizia nervului VI, imposibilitatea privirii în sus

   ii. Debut nou de complicații respiratorii, în special stridorul prin paralizia corzilor vocale, apnee centrală și/sau apnee obstructivă

   iii. Agravarea funcției oromotorii, reflex anormal de înghițire sau vomă (adesea confundate cu reflux gastroesofagian)

   iv. Schimbări ale funcției cognitive

   Aceste simptome pot indica disfuncția șuntului, dar pot, de asemenea, să dispară fără tratament. După asigurarea adecvată a tratamentului pentru hidrocefalie, trebuie luată în considerare decompresia chirurgicală a malformației Charii. Dacă simptomele persistă, în special în asociere cu cianoza, prognosticul este redus, cu un risc de insuficiență respiratorie și deces. Traheostomia este ocazional necesară. Decompresia fosei posteriore și laminectomia cervicală sunt opțiuni chirurgicale, dar de multe ori nu sunt de succes.

   b. Infecția șuntului trebui să fie suspectată dacă simptomele de PIC sunt însoțite de febră și creșterea numărului de leucocite din sângele periferic.

   i. Este necesar un aspirat din șunt pentru a exclude o posibilă infecție.

   ii. O serie de șunturi și imagistică cerebrală (ex. secvența IRM rapidă) sunt necesare în funcție de evaluarea neurochirurgicală.

   c. Convulsiile constituie un risc, iar familiile ar trebui să fie instruite cu privire la semnele și simptomele acestora pentru a le monitoriza precum și pentru a le putea trata.

2. **Prognosticul motor.** Acesta depinde mai mult de nivelul paraliziei și de intervenția chirurgicală decât de hidrocefalia congenitală. Într-un studiu de 12 ani la pacienții adulți cu mielomeningocel, o treime au prezentat o deteriorare a capacității lor de mișcare pe parcursul perioadei de studiu. Toți cei cu leziuni la nivelul L5 neurologic se puteau deplasa singuri, cu excepția unuia care s-a deplasat cu ajutorul unui scaun cu rotile. La nivelul L4 a existat o ușoară scădere a funcției de deplasare. Pentru pacienții cu leziuni la nivelul L3, mai puțin de o treime se puteau deplasa fără sprijin, sau cu ajutoul scaunului cu rotile la sfârșitul celor 12 ani de observații.[10] Majoritatea copiilor cu defecte de tub neural vor avea o întârziere în progresia motorie, dar susținerea cu dispozitive corespunzătoare, terapia fizică, precum și monitorizarea, tratarea cifozei și scoliozei pot atenua acest lucru. Factori precum obezitatea, spitalizări frecvente, susținerea măduvei spinării și escarele pot contribui la mobilitatea redusă.

3. **Prognosticul intelectual.** Aproximativ 75% dintre copiii cu mielomeningocel au scoruri IQ >80. Mulți copii cu mielomeningocel necesită un anumit tip de educație specială. Dizabilitățile de învățare apar din provocări în procesarea limbajului, deficite vizuale/de percepție și motorii fine. O evaluare formală de neurodezvoltare ar trebui să fie obținută în cazul în care apar întrebări cu privire la abilitățile sociale și cognitive ale copilului.

   Un risc crescut de întârziere cognitivă este asociat cu leziuni la nivel înalt toracic, hidrocefalie severă la naștere, dezvoltarea precoce a unei infecții SNC, hipertensiune intracraniană și convulsii. Un studiu a constatat că, deși 37% dintre persoanele cu mielomeningocel necesită asistență suplimentară în activitatea școlară sau au urmat cursuri de educație specială, 85% au participat sau au absolvit un liceu sau colegiu.[6]

4. **Statusul auditiv și vizual** trebuie să fie reevaluat în mod oficial pentru a exclude orice contribuție la dificultățile de învățare. Pierderea auzului a fost din punct de vedere istoric, o problemă asociată cu utilizarea de antibiotice în tratarea infecțiilor tractului urinar, dar incidența a scăzut dramatic odată cu apariția CIC.

5. **Probleme urologice/renale**
   a. Aproximativ 85% dintre copii au nevoie de CIC pentru disfuncția vezicii urinare; 80% prezintă continență sfincteriană normală.
   b. Infecțiile tractului urinar sunt comune. Antibioticele profilactice se indică, în special dacă este prezent refluxul vezico-ureteral. Amoxicilina este frecvent utilizată la nou-născuți și sugarii mici. Alte antibiotice, cum ar fi Bactrim și nitrofurantoina, sunt utilizate la copiii mai mari.
6. **Creșterea și nutriția.** Falimentul creșterii este o problemă des întâlnită la sugarii și copiii mici.
   a. Unii copii necesită plasarea unui tub de gastrostomă datorită riscului de aspirație sau incapacității de a-și asigura un aport caloric oral adecvat. Un studiu videofluoroscopic în care se monitorizează procesul de înghițire, poate fi de ajutor pentru a evalua riscul de aspirație pe parcursul alimentației orale.
   b. Circumferința brațului poate reflecta mai exact creșterea decât înălțimea, deoarece creșterea sub talie este, de obicei, disproporționat mai lentă sau distorsionată de deformitățile extremității inferioare sau ale coloanei vertebrale.
   c. Pliul cutanat este un indicator valoros al starii de nutriție.
   d. Incontinența intestinală și constipația sunt probleme importante. Este adesea necesar un program agresiv al consistenței bolului alimetar și poate include laxative, supozitoare, clisme sau chiar clisme colonice anterograde.
7. **Complicații ortopedice**
   a. Agravarea scoliozei sau cifozei poate provoca boli pulmonare restrictive.
   b. Osteopenia, în special la pacientul nedeplasabil, crește riscul pentru fracturi patologice.
   c. Contracturi ale șoldurilor, genunchilor, gleznelor și luxația de șold sunt frecvente. Tratamentele includ fiziokinetoterapie, orteze, blocaje neuromusculare și intervenții chirurgicale.
   d. Escarele pot apărea, în special implicând punctele de presiune cum ar fi sacrul, tuberozitățile ischiatice și picioarele, secundar mișcării limitate și senzației periferice diminuate. Infecția secundară este o problemă suplimentară. Evaluarea periodică a modului în care pacientul se așează în scaunul cu rotile, poziționarea acestuia și a altor sisteme de ședere minimizează riscul de ulcere de decubit.
8. **Endocrinopatii.** Copiii pot dezvolta pubertate precoce, precum și deficit de hormon de creștere, prezentând o creștere deficitară în ciuda nutriției adecvate.
9. **Terapii de reabilitare**, incluzând servicii de fiziokinetoterapie, terapie ocupațională și de logopedie sunt critice pentru a optimiza sănătatea și dezvoltarea unui copil cu mielomeningocel.
   a. Inițial, serviciile ar trebui să fie stabilite prin intermediul programelor de stat de intervenție precoce Early Intervention (EI), care sunt impuse de Individuals with Disabilities Education Act (IDEA). Recomandarea EI trebuie făcută precoce în timpul spitalizării inițiale a sugarului, deoarece poate exista o listă de așteptare.
   b. După vârsta de 3 ani, serviciile sunt furnizate prin intermediul sistemului public de învățământ.

10. **Alergia la latex.** În ciuda încercării de a evita expunerea la latex, hipersensibilitatea este observată la aproximativ o treime din copiii cu defecte de tub neural și poate fi asociată cu anafilaxie amenințătoare de viață. Riscul este minimizat prin următoarele:
    a. Evitarea permanentă a produselor care conțin latex
    b. Evitarea alimentelor care pot reacționa încrucișat cu latexul, cum ar fi avocado, bananele și castanele.
11. **Medicul de îngrijire primară** joacă un rol critic în coordonarea îngrijirii unui copil cu mielodisplazie. Rolul include îngrijirea generală pediatrică, precum și supravegherea complicațiilor, comunicarea cu multipli supraspecialiști și susținători în programele școlare și comunitate.

Bibliografie

1. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom* 2006;46:55–67.
2. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11):993–1004.
3. Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB, et al. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med* 1991;324:662–666.
4. Warf BC, Campbell JW. Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment of hydrocephalus for infants with myelomeningocele: long-term results of a prospective intent-to-treat study in 115 East African infants. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2:310–316.
5. Warf BC. Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization for pediatric hydrocephalus. *Clin Neurosurg* 2007;54:78–82.
6. Warf BC. Comparison of endoscopic third ventriculostomy alone and combined with choroid plexus cauterization in infants younger than 1 year of age: a prospective study in 550 African children. *J Neurosurg* 2005;103(6 suppl):475–481.
7. Stone S, Warf BC. Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment for infant hydrocephalus: a prospective North American series. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(5):439–446.
8. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, et al. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001;34(3):114–120.
9. Madikians A, Conway EE Jr. Cerebrospinal fluid shunt problems in pediatric patients. *Pediatr Ann* 1997;26:613–620.
10. Esterman N. Ambulation in patients with myelomeningocele: a 12-year follow-up. *Pediatr Phys Ther* 2001;13(1):50–51.

Lecturi sugerate

American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999;104(2, pt 1):325–327.

Bol KA, Collins JS, Kirby RS; and the National Birth Defects Prevention Network. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. *Pediatrics* 2006;117:803–813.

58 Probleme ortopedice

James R. Kasser

PUNCTE CHEIE

- **Deformarea picioarelor** – picioarele reunite, deformarea fixă a picioarelor sau talusul vertical întâlnite la naştere, ar trebui tratate iniţial cu exerciţii fizice.
- **Şoldul** – instabilitatea articulaţiei şoldului sau contracţia trebuie recunoscute la nou-născut prin ecografii ce relevă modificări anormale de structură.
- **Sindromul de compartiment la nou-născuţi** – se prezintă prin inflamaţia extremităţii superioare şi ulceraţii sau leziuni buloase ale pielii care necesită tratament de urgenţă

Acest capitol analizează anomaliile musculo-scheletale comune care pot fi detectate în perioada neonatală. Consultaţia la un chirurg ortoped este de multe ori cerută pentru a stabilii un tratament definitiv după evaluarea iniţială.

I. TORTICOLISUL MUSCULAR CONGENITAL

A. Torticolisului muscular congenital (CMT) este o tulburare caracterizată prin mişcarea limitată a gâtului, asimetria feţei şi a craniului şi o înclinare a poziţiei capului. Este de obicei cauzat de scurtarea **sternocleidomastoidului (SCM)**, dar poate fi secundar unei adaptări musculare dată de o poziţie anormală *in utero* a capului şi a gâtului.

1. **Etiologia** scurtării muşchiului este încă neclară. La mulţi sugari se datorează poziţiei anormale *in utero*, iar la unii apare datorită întinderii muşchiului la naştere. Astfel rezultă o contracţie a muşchiului asociată cu fibroza. O ipoteză susţine că anomalia SCM este secundară unui sindrom de compartiment care apare în momentul naşterii.
2. **Intervalul clinic.** Limitarea mişcării este în general minimă la naştere dar creşte în primele câteva săptămâni. La 10-20 de zile este găsită frecvent o masă în muşchiul SCM. Această masă dispare treptat, iar fibrele musculare sunt înlocuite parţial cu ţesut fibros, care se contractă şi limitează mişcarea capului. Din cauza rotaţiei limitate a capului, copilul se sprijină pe partea ipsilaterală a feţei în poziţia de pronaţie şi pe occiputul contralateral atunci când se pune în poziţie de supinaţie. Atunci când copilul se odihneşte, presiunea trece pe o parte a feţei şi a osului occipital, contribuind astfel la asimetria facială şi la cea a craniului. Osul zigomatic ipsilateral este deprimat şi occiputul contralateral aplatizat.

3. **Tratament.** Majoritatea sugarilor vor răspunde favorabil poziționării capului în direcția opusă celei produse de mușchiul strâns. Cărămizi căptușite sau saci de nisip pot fi utilizați pentru a ajuta la menținerea poziției capului până când copilul se poate deplasa activ pentru a elibera capul. Extensia pasivă prin rotirea capului pe partea ipsilaterală și înclinarea spre contralateral de asemenea pot ajuta. Torticolisul la sugari de obicei se rezolvă până în jurul vârstei de un an. Căștile sunt folosite uneori pentru a trata asimetria persistentă a capului după câteva luni de viață. Persistența asimetriei feței, a capului și a mișcării limitate, după 1 an, necesită intervenție chirurgicală pentru eliberarea mușchiului SCM.

B. **Diagnosticul diferențial.** Torticolisul cu mișcare limitată a gâtului se poate datora unei anomalii congenitale a regiunii cervicale a coloanei vertebrale. Unii nou-născuți cu această tulburare au mușchiul SCM strâns. Acești copii pot avea la naștere o limitare semnificativă a mișcărilor, în general neindentificate pe CMT. Evaluarea radiologică a regiunii cervicale este necesară pentru a stabili diagnosticul. Infecția retrofaringiană poate apărea în asociere cu torticolisul. Masa de la nivelul gâtului observată în torticolis poate fi diferențiată de alte leziuni cervicale prin ultrasonografie.

II. POLIDACTILIA

A. **Duplicarea unui deget** poate varia de la un bulb cutanat până la formarea completă a unui deget. Tratamentul acestei probleme este în general chirurgical. Sindroamele asociate cu polidactilia includ Sindromul Laurence-Moon-Biedl, displazia condroectodermală, sindromul Ellis-van Creveld și Trisomia 13. Polidactilia este în general dobândită autozomal dominant, fiind definită mai mult ca o problemă izolată, și nu ca un sindrom.

B. **Tratament**

1. Micul bulb cutanat fără funcție, fără os sau cartilaj la nivelul marginii ulnare a mâinii, sau pe marginea laterală a piciorului poate fi ligaturat, ducând la apariția necrozei în aproximativ 24 de ore. Partea distală a suturii poate fi eliminată. Restul rămas din bulb poate fi dezinfectat cu un antiseptic, aplicat de doua ori pe zi, pentru a preveni infecția până când se vindecă. Nu se leagă degetele de pe partea radială a mâinii (degetul mare) sau pe partea mediană a piciorului.
2. Atunci când degetele duplicate conțin oase sau mușchi atașați pe o porțiune mică de piele, tratamentul poate fi întârziat până când copilul este evaluat de un chirurg ortoped specializat pe chirurgia mâinii. În general polidactilia se corectează chirugical în primele 6 luni. Radiografia poate fi amânată până la stabilirea managementului definitiv.

III. FRACTURA DE CLAVICULĂ (vezi Capitolul 6)

A. **Clavicula** este zona în care au loc fracturi, cel mai frecvent în momentul nașterii.

B. **Diagnosticul** se face, de obicei, la scurt timp după naștere, când copilul nu mișcă brațul de pe partea afectată sau plânge atunci când este manevrat. Zona poate fi sensibilă, inflamată sau crepitantă. Ocazional, osul este angulat. Diagnosticul poate fi confirmat de radiografie. O fractură nedureroasă, descoperită accidental pe radiografia pulmonară, este cel mai probabil dată de o pseduoartoză congenitală. Toate pseudoartozele apar pe partea dreaptă dacă nu sunt associate cu dextrocardie.

C. **Conduita clinică** este aceea că fractura de clviculă se vindecă spontan. **Tratamentul** constă în asigurarea confortului pentru copil. Dacă brațul și umărul este lăsat neprotejat, și apare mișcare la locul fracturii, atunci când copilul este manevrat se produce durere. De obicei fixăm sau legăm manșeta cămășii și punem un semn pentru a fi observat de personal și pentru a scădea mișcarea claviculei. Nu este necesară o reducere. Dacă fractura pare dureroasă, înfășurarea brațului poate fi utilă pentru a limita mișcarea.

IV. SCOLIOZA CONGENITALĂ INFANTILĂ

A. **Scolioza congenitală** este o curbare laterală a coloanei vertebrale, secundară unui eșec fie de formare a unei vertebre, fie de segmentare. Scolioza la nou-născut poate fi dificil de detectat; prin îndoirea trunchiului în poziție laterală de aplecare, cu toate acestea diferența în mișcare poate fi observată. Scolioza congenitală poate fi diferențiată de **scolioza infantilă**, în care nicio anomalie vertebrală nu este prezentă. Scolioza infantilă se îmbunătățește adesea spontan, deși aceasta poate fi progresivă la sugarii cu o curbură >20 grade a coloanei vertebrale. Dacă scolioza este progresivă, tratamentul este indicat și imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) a coloanei vertebrale este recomandată pentru a depista patologia. Rareori scolioza congenitală severă poate fi numită *sindrom de insuficiență pulmonară*, asociată cu compromis pulmonar.

B. **Conduita clinică.** Scolioza congenitală este des întâlnită la mulți pacienți. Strângerea curbelor congenitale nu este de ajutor. Mulajele pentru corp sunt benefice pentru corectarea deformării, perimițând astfel dezvoltarea toracelui și a plămânilor. Corecția chirurgicală cu expansiune în piept sau fuziune limitată poate fi indicată înainte ca deformarea să fie severă. Mulți pacienți cu deformări congenitale prezintă tulburări renale sau alte anomalii viscerale. Ecografia abdominală este utilizată pentru a examina acești pacienți.

V. APARIȚIA DISLOCĂRII DE ȘOLD

A. **Examinare și screening**

1. Cele mai multe (dar nu toate) șoldurile care sunt dislocate la naștere pot fi diagnosticate de o examinare fizică atentă (vezi Capitolul 8).
2. Academia Americană Pediatrică a Comitetului pentru Îmbunătățirea calității, Subcomitetul pentru dezvoltarea displaziei congenitale de șold, a elaborat un ghid practic privind depistarea precoce a displaziei congenitale de șold (DDH) (Fig. 58.1).
3. Examinarea ecografică este utilă în depistarea cazurilor cu risc crescut. Ultrasonografia, ca tehnică de screening, poate fi amânată până la 1 lună pentru evitarea incidenței ridicate a examenelor fals-pozitive.

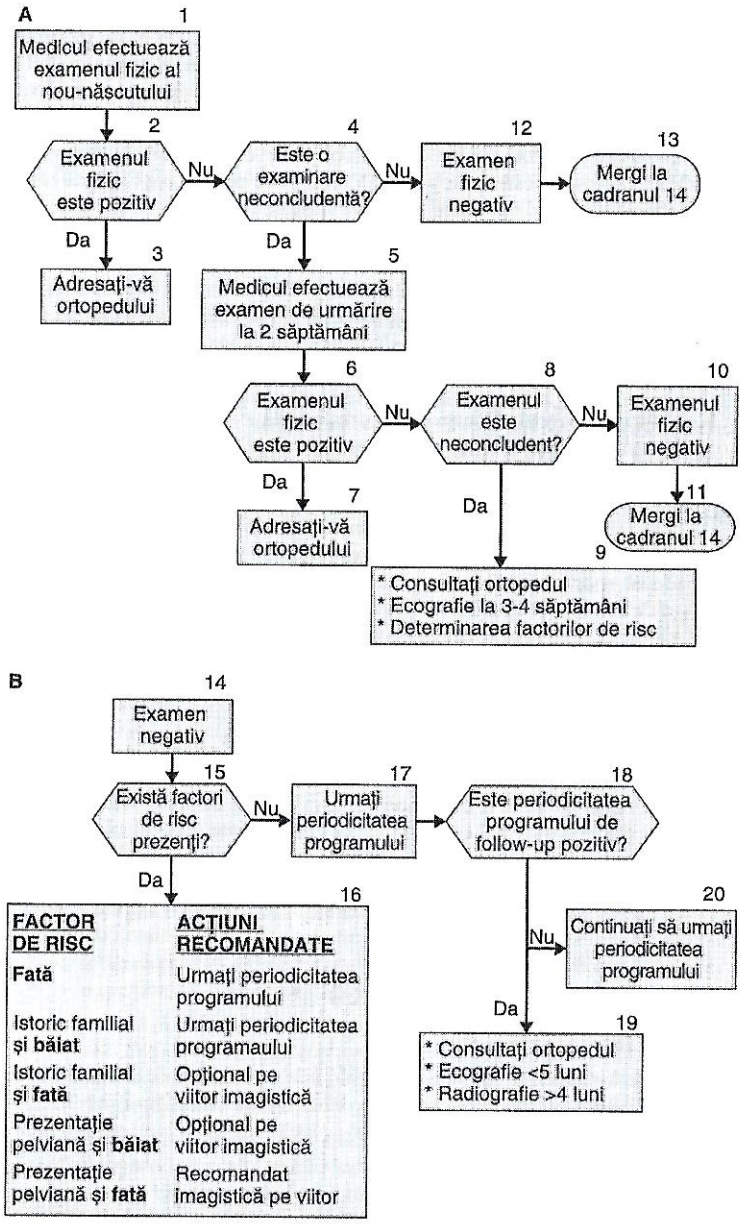


Figura 58.1. Screening pentru displazia de șold-algoritm clinic. Preluare din American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. Clinical practice guideline: early detection of developmental dysplasia of the hip. Pediatrics 2000; 105: 896).

4. Examinarea cu raze X nu va duce la diagnosticarea nou-născutului deoarece capul femural nu este calcificat, dar va dezvăluii un acetabul anormal, fosa văzută cu displazie de șold.
5. Practica scutecelor triple, la sugarii cu semne fizice sugestive pentru DDH, nu este recomandată și nu are date despre eficacitate.
6. Înfășatul crește incidența DDH.1

B. Există trei tipuri de dislocări congenitale.

1. **Clasica DDH** este diagnosticată în prezența semnului Ortolani. Șoldul este instabil și se deplasează în flexia și abducția femurului, dar revine în poziție inițială când femurul este abductat în flexie. Nu se observă vreo asimetrie a pelvisului. Acest tip de dislocare este mai frecventă la nou-născuții de sex feminin și este de obicei unilaterală, dar poate fi și bilaterală. Șoldurile care sunt instabile la naștere, devin adesea stabile după câteva zile. La nou-născuții cu șolduri instabile după 5 zile de viață ar trebui să li se monteze o atelă care ține șoldurile flexate și în abducție. **Hamurile Pavlik** au fost eficiente pentru a trata acestă categorie de pacienți, cu o rată de succes de aproximativ 80%. Ultrasonografia este utilizată pentru a monitoriza șoldul în timpul tratamentului, precum și pentru a confirma diagnosticul inițial.
2. **Tipul teratologic de dislocare** de șold apare foarte devreme în sarcină. **Capul femural nu este relocat în flexie sau abducție**; aceasta apare dacă semnul Ortolani nu este prezent. Dacă dislocarea este unilaterală, acolo poate fi întâlnită asimetria faldurilor gluteale și a mișcării cu abducție limitată. În dislocarea bilaterală, perineul este lărgit, iar coapsele dau impresia că sunt mai scurte decât în mod normal. Această situație poate fi trecută ușor cu vederea și necesită o examinare fizică atentă. Abducția limitată la naștere este o caracteristică a acestui tip de dislocare. Tratamentul dislocării teratologice a șoldului este reducerea deschisă. Se indică exercițiul de scădere a contracției, dar utilizarea hamului Pavlik nu este benefică.
3. **Al treilea tip de dislocare** are loc târziu, este unilateral și este asociat cu o **contracție congenitală** a mușchiului abductor al șoldului contralateral. Contracția abductorilor poate provoca o înclinare a pelvisului. Pelvisul este situat mai jos pe partea cu contactura, ceea ce este nefavorabil pentru șoldul contralateral, iar acetabulul nu se poate extinde bine. După vârsta de 6 săptămâni, sugarii cu acest tip de dislocare dezvoltă un picior aparent scurt și au falduri gluteale asimetrice. Unii copii vor dezvolta un acetabul displazic care ar putea permite șoldului să se subluxeze. Tratamentul pentru displazie este cu hamul Pavlik, dar după vârsta de 8 luni pot fi necesare și alte metode de tratament.

VI. GENU RECURVATUM

sau hiperextensia genunchiului nu este o anomalie gravă și este ușor de recunoscut și tratat. Trebuie însă diferențiat, de subluxație sau de dislocarea genunchiului, care poate, de asemenea, să prezinte hiperextensia genunchiului. Ultimele două anomalii sunt mai grave și necesită un tratament mai amplu.

A. Genu recurvatum congenital apare secundar poziției de hiperextensie a genunchiului *in utero*. Acesta poate fi tratat prin mai multe tipuri de modificări ale a poziției, cu flexie progresivă a genunchiului până când atinge 90 de grade de flexie. Gradele minore de recurvatum pot fi tratate prin exrciții de întindere pasivă. Poate fi ascociat cu DDH.

B. Toți copiii cu **hiperextensia genunchiului** necesită o examinare radiologică pentru a diferenția genu recurvatum de **adevărata dislocare de genunchi.** În genu recurvatum congenital, epifiza tibială și femurală sunt aliniate corect, cu excepția hiperextensiei. În genunchiul subluxat cu dislocare, tibia este poziționată complet anterior sau anterolateral față de femur. Tibia este deplasată înainte în raport cu femurul și este frecvent poziționată lateral.

Fibroza congenitală a cvadricepsului este frecvent asociată cu dislocarea, iar reducerea deschisă este esențială, ca tentativă de tratament a genunchiului dislocat prin întindere sau prin mulaje repetate care sunt periculoase și pot duce la deteriorarea plăcii epifizare.

C. Tratament. Genunchii în hiperextensie sau dislocați se tratează prin manevrare și fixare după naștere în poziție de flexie progresivă și reducere. Fixarea genunchiului dislocat va necesita o reducere deschisă, dar nu în perioada neonatală.

VII. DEFORMĂRI ALE PICIORULUI

A. Metatarsus adductus (MTA) este o afecțiune în care metatarsienele stau într-o poziție de aducție, dar acest aspect nu ne dezvăluie întodeauna severitatea afecțiunii. Dacă este necesar, tratamentul este determinat de diferența dintre gradul de schimbare structurală a metatarsienelor și articulația tarsometatarsiană.

1. Majoritatea sugarilor cu MTA au deformări poziționale care sunt probabil cauzate de poziția defectoasă *în uter*. Tipul pozițional de MTA este flexia, iar metatarsienele pot fi corectate pasiv în abducție cu mici dificultăți. Această deformare nu are nevoie de tratament.
2. MTA structural are o deformare în aducție a piciorului și metatarsienele nu pot fi aduse în poziție de abducție pasivă. Etiologia nu a fost complet identificată, dar este probabil legată de poziția *în uter*. Acest lucru se întâlnește mai frecvent la nou-născuții și la copiii din sarcini cu oligohidramnios. Majoritatea sugarilor cu MTA de structură au o deformitate valgus a retropiciorului. **Deformarea de structură trebuie tratată și imobilizată cu ghete ortopedice (orteze) sau mulaje** până când are loc corecția. Deși nu există urgență pentru a trata această afecțiune, este mai ușor de corectat mai devreme decât mai târziu iar corecția trebuie aplicată înainte ca sugarul să înainteze în vârstă, dar practicată numai în perioada neonatală.

B. Deformările calcaneovalgus rezultă dintr-o poziție *in utero* a piciorului unde glezna este dorsiflectată și abductată. La naștere, partea de sus a piciorului se află deasupra suprafeței anterioare a piciorului. Modificări structurale ale oaselor nu par a fi prezente. Sechelele la această deformare par a fi un valgus sau piciorul în pronație care este mai sever decât piciorul în pronație tipic văzut la copiii mici. Dacă această patologie este tratată sau nu rămâne

la aprecierea clinicianului, nu există deocamdată nicio dovadă care să sprijine acest lucru. **Tratamentul constă fie în exerciții fizice, fie în aplicare de mulaje ghipsate scurte** care să mențină planta flexată și inversată. Dacă piciorul nu poate fi poziționat din flexie plantară într-o poziție neutră se indică mulajele ghipsate. Mulajele ghipsate sunt modificate corespunzător în funcție de creștere și sunt menținute până când flexia plantară și inversarea poziției sunt egale cu cele ale piciorului opus. În general, piciorul este ținut în ghips timp de aproximativ 6-8 săptămâni. Piciorul care rămâne în poziție calcaneovalgus timp de mai multe luni, cel mai probabil poate să rămână cu sechele semnificative de *pas valgus*; o deformare fixă sau rigidă de calcaneovalgus, probabil reprezintă un talus congenital vertical. De asemenea, poate fi legat de o tibie scurtată cu arc posteromedial.

C. „Piciorul strâmb congenital" este o deformare cu o etiologie multifactorială. Apare cu o frecvență de aproximativ 1-2/1.000 de nașteri vii. O rudă de gradul întâi de-a pacientului cu această deformare are de 20 de ori riscul de a avea un picior deformat față de populația normală. Ulterior, riscul la frați este de 3-5%. Cea mai frecventă apariție este la primul născut și asocierea cu oligohidroamnios ce sugerează presiunea *din uter*. Uneori „piciorul strâmb congenital" face parte dintr-un sindrom. Copiii cu disfuncție neurologică din spina bifida pot avea piciorul strâmb.

1. **Există trei și uneori patru componente ale deformării.** Piciorul este în poziția equinus, cavus și varus, cu o aducție importantă. Prin urmare, piciorul strâmb este un equinocavovarus cu metatarsienele în aducție. Fiecare dintre aceste deformări este suficient de rigidă pentru a împiedica corectarea pasivă, la o poziție neutră, de către examinator. Gradul de rigiditate este variabil la fiecare pacient.
2. Tratamentul trebuie început în primele zile de la naștere. Metoda eficace de tratament constă în manipularea și aplicarea fie de benzi, fie ghipsuri sau plăci din fibră de sticlă care se schimbă săptămânal. Metoda Ponseti[2] este tratamentul de elecție al piciorului stâmb congenital idiopatic în care piciorul se corectează secvențial cu mulaje, urmată de tenotomie de călcâi pentru a corecta echinus după 6-8 săptămâni de corecție prin mulaje de ghips. După tenotomie, piciorul este imobilizat în poziție corectată, timp de 3 săptămâni; folosirea acestor orteze timp de 3 luni și un program de reînnoire pe timp de noapte, este folosit până la vârsta de 4 ani. Terapia fizică și protezarea cu atele sunt ultilizate la nou-născutul, cu probleme medicale complexe, ca și management inițial.

VIII. SINDROMUL DE COMPARTIMENT LA NOU-NĂSCUT[3]

A. Sindromul de compartiment al nou-născutului este o condiție rară în care nou-născutul prezintă inflamația membrelor superioare și cu leziuni de piele ducând la ischemia mâinii și a brațului. Acesta este un lucru foarte rar, dar potențial devastatoare dacă diagnosticarea este întârziată. La prezentare, toți pacienții au edem distal al membrului cu o leziune buloasă sau ulcerativă a pielii, care variază de la 1 cm până la întregul braț. Poate fi asociată cu gangrena distală a vârfurilor degetelor sau a mâinii și cu echimoze și umflături ale brațelor.

1. **Etiologie.** Cauza acestui sindrom este necunoscută. Se suspectează compresia mecanică a extremității superioare, combinată cu poziția fetală, jucând un rol major în evoluția sindromului de compartiment. Anomaliile intrauterine sau traumatismele de la naștere pot fi legate de aceast sindrom.
2. **Tratament.** Recunoscut din timp, tratamentul prin fasciotomie de urgență sau revascularizarea membrelor a fost benefic. Ischemia prelungită duce la retracție musculară prelungită cunoscută ca și Sindromul Volkman, leziuni ale nervilor, invaliditate permanentă și potențiala pierdere a membrului.

Bibliografie

1. Mahan ST, Kasser JR. Does swaddling influence developmental dysplasia of the hip? *Pediatrics* 2008;121(1):177–178.
2. Morcuende JA, Dolan LA, Dietz FR, et al. Radical reduction in the rate of extensive corrective surgery for clubfoot using the Ponseti method. *Pediatrics* 2004;113(2):376–380.
3. Ragland R III, Moukoko D, Ezaki M, et al. Forearm compartment syndrome in the newborn: report of 24 cases. *J Hand Surg Am* 2005;30(5):997–1003.

Lecturi suplimentare

Cooperman DR, Thompson GH. Neonatal orthopaedics. In: Fanatoff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal Perinatal Medicine*. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1997:1709.

Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 1997.

Morrisey RT, Weinstein SL, eds. *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

59 Osteopenia (boala metabolică osoasă) a prematurității

Steven A. Abrams

PUNCTE CHEIE

- Osteopenia rămâne o problemă comună pentru copiii foarte prematuri. Cea mai frecventă cauză o reprezintă aportul inadecvat de minerale.
- Alți factori care pot contribui la apariția osteopeniei includ utilizarea diureticelor de ansă și a steroizilor, restricția fluidelor și, în unele cazuri, deficiența vitaminei D.
- Prevenirea osteopeniei se face cel mai bine prin utilizarea fortifianților pentru laptele matern, a formulelor speciale și de tranziție pentru prematuri, și prin limitarea utilizării diureticelor care elimina calciul precum furosemidul.

I. PRINCIPII GENERALE

A. Definiție

1. Osteopenia este definită ca o mineralizare osoasă posnatală, insuficientă. De obicei osteopenia apare la copiii cu greutate mică la naștere (VLBW). Înainte de utilizarea la prematuri a dietelor cu un bogat conținut mineral, care este practica actuală, au fost observate schimbări radiologice la aproape jumătate dintre nou-născuții cu greutate <1.000 g.
2. Incidența curentă este necunoscută, și este probabil asociată strâns cu severitatea bolii și a gradului de prematuritate. Osteopenia încă mai poate fi întâlnită la aproape jumatate din copiii cu greutate la naștere <600 g.

B. Etiologie

1. **Principalele cauze sunt lipsa fosforului și a calciului.** Creșterea rapidă în greutate din al treilea trimiestru de sarcină, este cauzată de rata de aderare minerală intrauterină de aproximativ 120 mg de calciu și 60 mg de fosfor/kg/zi. Scăderea aportului mineral și a absobției, după naștere, are ca rezultat o demineralizare osoasă nouă și remodelelarea osoasă.
   a. Dieta cu conținut scăzut de minerale. Această dietă predispune nounăscuții prematuri la o boală metabolică osoasă.
   b. Lapte matern fără suplimente. În aceste circumstanțe, crește calciul urinar, sugerând o deficiență de fosfor care este mai mare decât deficitul de calciu.
   c. Restricția excesivă de lichide. Acest lucru poate duce la un consum mineral redus.

d. Utilizarea pe termen lung a nutriției parenterale.
e. Formule de lapte neindicate prematurilor (ex. pentru nou-născuții la termen, pe bază de soia, fără lactoză). Formulele de soia ar trebui evitate și după externarea nou-născutului.
f. Tratamentul cu furosemid. Acest lucru cauzează pierderea de calciu pe cale renală, dar nu este principalul factor care contribuie la osteopenie pentru majoritatea prematurilor.
g. Utilizarea pe termen lung a steroizilor.

2. **Deficiența de vitamina D.** La mamele care nu primesc suplimente cu vitamina D în cantitate mare (ex. >4.000 UI/zi), laptele de mamă are un conținut total de vitamină D de 25 până la 50 UI/l, insuficient pentru a menține un nivel >20 ng/ml al 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) la prematuri. Totuși, atunci când aportul de vitamina D este adecvat, chiar și nou-născuții cu greutate mică la naștere pot sintetiza 1,25-dihidroxivitamina D, deși sinteza în primele săptămani de viață este scăzută.
a. Deficiența maternă a vitaminei D poate provoca rahitism congenital (rareori) sau hipocalcemie (mai frecvent).
b. Scăderea sau absorbția insuficientă a vitaminei D poate produce rahitism nutrițional, dar aceasta nu este principala cauză de osteopenie sau de rahitism la prematuri.
c. Malabsorbția sau conversia necorespunzătoare a vitaminei D la 25(OH)D pot agrava osteopenia la sugarii cu boală hepatică colestatică.
d. Insuficiență renală cronică (osteodistrofie renală).
e. Utilizarea cronică a fenitoninei sau a fenobarbitalului crește metabolismul 25(OH)D.
f. Deficiența pseudovitaminei D transmisă ereditar: tipul I (anomalia sau absența activității 1-α-hidroxilazei) sau tipul II (rezistență tisulară la 1,25 dihidroxivitamina D). Acestea sunt extrem de rare.

II. DIAGNOSTIC

A. Tablou clinic

1. Osteopenia (caracterizată de oase demineralizate sau oase cu aspect „spălacit") se dezvoltă în primele săptămâni de după naștere. Semnele de rahitism (displazie epifizară și deformari scheletale), de obicei devin evidente după 6 săptămâni de viață sau după vârsta gestațională corectată. Riscul apariției bolii osoase este mai mare la cei bolnavi, majoritatea fiind prematuri.

B. Istoric

1. Un istoric al nou-născuților cu greutate mică la naștere, în special cei <26 săptămâni sau <800 g, și cu restricție de lichide, alimentație parenterală prelungită sau utilizarea prelungită de steroizi este des întâlnit.
2. Creșterea fosfatazei alkaline este și ea foarte des întâlnită.
3. De-a lungul timpului au fost raportate de aparținători fracturi osoase, acestea putând fi observate din întâmplare pe radiografii efectuate cu alte scopuri.

C. Examenul obiectiv

1. **Semnele clinice** includ insuficiența respiratorie sau eșecul de a se deconecta de la ventilator, hipotonie, durere la manevrare din cauza fracturilor patologice, scăderea creșterii liniare cu creștere susținută a capului, bosă frontală, fontanelă anterioară largă, suturi craniene largi, craniotabes (aplatizare posterioară a craniului), „mătănii rahitice" (inflamația joncțiunii costocondrale), șanțurile Harrison (curbarea costelor la inserția mușchilor diafragmatici), mărirea articulațiilor pumnului, gleznei și genunchiului.

D. Studii de laborator

1. **Analize de laborator.** Cele mai timpurii indicații ale osteopeniei sunt scăderea concentrației fosforului seric, de obicei de la <3,5 la 4 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l), și creșterea activității fosfatazei alcaline. Valori ale fosfatazei alkaline >800 UI/l sunt îngrijorătoare, mai ales dacă sunt combinate cu valori ale fosforului seric <4 mg/dl (1,3 mmol/l). În orice caz, este dificil să se distingă creșterea valorii normale a fosfatazei alcaline, asociată cu o mineralizare osoasă rapidă pornită de la creșterea patologică, acestea fiind legate de osteopenia timpurie. În aceste circumstanțe, o scădere a mineralizării osoase observate pe radiografie confirmă diganosticul.
a. Nivelul de calciu seric (scăzut, normal sau ușor crescut) nu este un bun indicator pentru prezența sau severitatea bolii osoase metabolice.
b. Nivelul seric al fosfatazei alcaline (un indicator al activităților osteoclastelor), este adesea dar nu tot timpul corelat cu severitatea bolii (K1.000 UI/L în rahitismul sever).
c. Nivelele normale ale fosfatazei alcaline neonatale sunt mult mai ridicate decât cele ale adulților. Valori de 400 până la 600 UI/l sunt frecvente la sugarii cu greutate mică la naștere, fără nicio dovadă de osteopenie.
d. În boala hepatobiliară nivelul fosfatazei alcaline este crescut de asemenea. Determinarea izoenzimelor osoase poate fi de ajutor dar nu întodeauna clinic necesară.
e. Nivelul solitar ridicat al fosfatazei alcaline apare rar în absența bolii osoase sau hepatice (hiperfosfatemie tranzitorie a copilăriei). Această creștere poate fi K2.000 UI/L și poate persista luni de zile. Nu este asociată cu vreo patologie, iar etiologia este de cauză necunoscută.
f. Nivelul seric al 25 (OH)D nu trebuie evaluat de rutină la prematuri. Nivelurile optime la nou-născuți sunt necunoscute, iar rezultatele sunt funcționale la orice nivel. Atunci când sunt evaluate, limitele K20 ng/ml sunt rezonabile pe baza unor dovezi foarte limitate. Nu există dovezi că nivelurile de 12-20 ng/ml duc la agravarea osteopeniei la sugarii prematuri.
g. Un nivel ridicat al PTH-ului seric poate indica osteopenie, dar nu este utiliziat frecvent ca instrument de screening și poate fi legat de concentrația vitaminei D.

E. Imagistica

1. **Semnele radiologice** includ lărgirea plăcilor de creștere ale epifizei; fracturarea și rarefierea metafizelor, formarea de noi oase, osteopenia, în special a craniului, coloanei vertebrale, scapulei și coastelor; și, ocazional, osteoporoză sau fracturi pe os patologic.
a. O pierdere de până la 40% din mineralizarea osoasă poate să apară fără modificări radiografice. Radiografia toracică poate arăta osteopenie și uneori modificări de rahitism.
b. Radiografia de pumn sau de genunchi poate fi de ajutor. În general dacă sunt anomalii prezente, radiografiile trebuie repetate la 4-6 săptămâni după o intervenție clinică.

c. Măsurarea conținutului mineral osos prin osteodensitometrie sau ultrasonografie este experimentală la prematuri.

III. TRATAMENT

A. Management

1. La nou-născuții cu greutate mică la naștere, hrănirea enterală precoce îmbunătățește semnificativ stabilirea volumului total ingerat enteral, conducând la creșterea acumulării de calciu și scăderea riscului de osteopenie.
2. Laptele de mamă fortifiat sau formulele de lapte pentru prematuri, sunt diete adecvate pentru prematurii cu greutate <1.800 până la 2.000 gr. Folosirea lor la 120 kcal/kcg/zi poate preveni și trata boala metabolică osoasă a prematurității.
3. Formarea oaselor depinde de o combinație adecvată de disponibilitatea fosforului; suplimentarea fie cu calciu fie doar cu fosfor nu poate fi suficientă pentru a preveni rahitismul.
4. Nou-născuții mici pentru vârsta de gestație (cu o greutate cuprinsă între 1.800 și 2.000 g) vor beneficia de asemenea de lapte de mamă fortifiat sau de formule de lapte speciale pentru prematuri indiferent de vârsta gestațională.
5. Suplimentarea minerală a laptelui matern este mai puțin de dorit decât folosirea fortifianților preamabalați care conțin calciu și fosfor, datorită erorilor de medicație și a unei potențiale hiperosmolarități.
6. Utilizarea pe termen lung a formulelor speciale pentru sugarii cu greutate mică la naștere inclusiv formulele de soia ar trebui să fie descurajată deoarece pot crește riscul de osteopenie.
7. În circumstanțe speciale, inclusiv copiilor cu dovezi radiologice evidente de rahitism și care nu răspund la alimentația cu lapte matern fortifiat sau la formule speciale pentru prematuri li se pot administra cantități mai mici de calciu (de obicei până la 40 mg de calciu/kg/zi) și/sau fosfat de sodiu sau de potasiu (de obicei până la 20 mg de fosfor elementar). Acest lucru este de obicei necesar la copiii ale căror greutăți la naștere au fost <800 g sau care au avut o internare prelungită, inclusiv cu nutriție parentală pe termen lung (TPN); restricții lichidiene sau displazie bronhopulmonară. Din cauza temerilor în ceea ce privește toleranța, de obicei este preferată administrarea formelor de fosfor intravenos (fosfat de sodiu sau potasiu) în detrimentul administrării orale. Acest lucru poate fi implementat de asemenea când fosforul seric este are o valoare persistentă sub 4 mg/dl, deși nu există dovezi care susțin această practică.
8. Asigurați-vă că depozitele de vitamină D sunt adecvate cu un aport de 400 UI/zi, după ce nou-născutul atinge aproximativ 1.500 g și este complet alimentat. Această suplimentare de vitamina D poate fi necesară, atât la sugarii alimentați la sân, cât și la cei hrăniți cu formule speciale.
9. Dozele mari de vitamina D nu s-au dovedit benefice sau eficiente pe termen lung. Uneori se preferă administarea de 800 UI/zi. Este puțin probabil să dăuneze, dar nu aduce niciun beneficiu.
10. Rarele defecte ale metabolismului vitaminei D pot răspunde mai bine la dihidrotaciterol (DHT) sau calcitrol.

11. Pierderile de calciu renal induse de furosemid pot fi diminuate prin administarea unui diuretic tiazidic sau prin administrarea alternativă de diuretice. Abordarea acestei terapii nu este cunoscută la nou-născuți.
12. Evitați manevrarea în plus sau fizioterapia toracică viguroasă la copiii prematuri cu oase sever demineralizate. Datele recente sugerează că activitatea fizică pasivă zilnică (interval de mișcare, de la 5 la 10 minute) poate spori atât creșterea, cât și mineralizarea osoasă.
13. Sugarilor care primesc lapte de mamă cu fortifiant sau formule pentru prematuri, ar trebui să li se monitorizeze periodic calciul seric, fosfataza alcalină și fosforul. Măsurarea metabolitului vitaminei D și a hormonului paratirodian (PTH) sunt rar folosite în acest context. Odată ce activitatea fosfatazei alcaline a atins punctul maxim și este în scădere (de obicei mai mic de 500 până la 600 UI/l), aceastea nu mai trebuie să fie măsurată la sugarii alimentați complet pe cale enterală, dacă există un regim alimentar adecvat.
14. Folosirea laptelui matern fortifiat sau a formulelor create special pentru prematuri, este de obicei întreruptă atunci când sugarul ajunge la o greutate de 1.800-2.000 g și tolerează bine alimentația. Se poate continua cu acestea dacă sugarii au restricție lichidiană sau o valoare ridicată a fosfatazei alcaline sau semne radiologice evidente de osteopenie.
15. La externarea din spital, sugarii cu greutatea <1.500 g care sunt alimentați cu formule de lapte pot beneficia și de folosirea unor formule tranziționale ce un conținut mediu de calciu și fosfor și folosirea între acestea de formule pentru prematuri și formule destinate sugarilor născuți la termen. Acești sugari pot necesita suplimentare de vitamina D pentru a obține un aport zilnic de 400 IU/zi.
16. Nou-născuții cu greutate mică la naștere externați mai târziu care nu primesc lapte de mamă suplimentat sunt expuși riscului de osteopenie persistentă. Ca toți sugarii alimentați cu lapte de mamă, ei necesită un aport suplimentar de vitamina D de 400 UI/zi. Acestor pacienți ar trebui să li se determine nivelul fosfatazei alcaline, calciului seric și fosforului la 4-8 săptamâni de la externare. Creșterea în greutate ar trebui și ea monitorizată cu atenție.
17. Ar trebui să se țină seama de folosirea a unei formule de tranziție imediat după externare pentru hrănirea nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere pentru a le asigura aportul necesar de proteine și minerale.

Bibliografie

Abrams SA, Hawthorne KM, Placencia JL, et al. Micronutrient requirements of high-risk infants. *Clin Perinatol* 2014;41:347–361.

Hsu HC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004;9:23–36.

Mimouni FB, Mandel D, Lubetsky R, et al. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, eds. *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Basel, Switzerland: Karger; 2014:140–151.

Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, et al. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatr* 2009;9:47

60 Tulburări congenitale de metabolism

Ayman W. El-Hattab şi V. Reid Sutton

PUNCTE CHEIE

- Nou născuţii cu tulburări congenitale de metabolism (IEMs) nu prezintă de obicei semne specifice, diagnosticul precoce şi instituirea terapiei sunt necesăre pentru a preveni decesul neonatal şi complicaţiile IEMs. Aşădar, suspiciunea de IEMs trebuie păstrată.
- După efectuarea analizelor specifice bolilor metabolice putem restrânge diagnosticele diferenţiale după cum urmează:
  - Acidoza metabolică cu hiperamoniemie o putem considera acidemie organică său deficit de privat carboxilază dacă şi lactatul este mărit.
  - În hiperamoniemiea cu alcaloză respiratorie putem luă în considerare un defect al ciclului uremic.
  - În hipoglicemia fără cetoză putem suspecta un defect de oxidare al acizilor graşi.
  - În cazul hipoglicemiei cu cetoză şi lactat crescut, putem lua în considerare deficientul de fructoză 1,6 bifosfatază şi boala depozitării de glicogen tip I.
  - În blocajul renal, galactozemia şi tirozinemia de tipul I trebuie evaluate.
  - În cardiomiopatie, suspectăm boala depozitării de glicogen tip II şi un defect de oxidare al acizilor graşi.
- În momentul unei decompensări acute a metabolismului ne asigurăm de următoarele:
  - Aport caloric adecvat, cel puţin 20% peste normalul necesar.
  - Folosiţi infuzie de insulină pentru reglarea catabolismului.
  - Limitaţi restricţia alimentaţiei enterale la 24-48, şi introduceţi hrănirea enterală cu formulă adecvată mai devreme (după 24-48 de ore).

I. INTRODUCERE. Tulburările congenitale de metabolism (IEMs) reprezintă un grup de tulburări rezultate din activitatea deficitară a unei singure enzime din traseul metabolic, cu o incidenţă de peste 1:1.000 de cazuri, mai mult de 500 de cazuri diagnosticate, iar peste 100 dintre acestea au simptomatologie neonatală.

Nou născuţii cu IEMs aparent sănătoşi la naştere devin simptomatici în câteva ore până la câteva zile postnatal. Semnele acestor tulburări nu sunt specifice, ele putând fi întâlnite şi în sepsis său în disfuncţia cardiopulmonară şi pot include hipotonie, letargie, proastă alimentaţie, vărsături, detresă respiratorie sau convulsii; aşadar este importantă excluderea diagnosticelor diferenţiale pentru stabilirea conduitei terapeutice corecte, ameliorarea complicaţiilor şi prevenirea decesului.

Majoritatea IEMs au predispoziţie genetică, autozomal recesivă, prin urmare este foarte important istoricul perinatal, sau dacă există rude de gradul I diagnosticate în antecedente. De exemplu, deficienţa de ornitin transcarbamilaza (OTC) este o tulburare autozomal recesivă x-linkată are manifestări severe la sexul masculin, pe când la sexul feminin poate avea manifestări uşoare său poate fi chiar asimptomatică.

II. MANIFESTĂRI CLINICE. Nou născuţii cu IEMs se pot decompensă aparent fără motiv, în ciuda terapiei simptomatice. Intervalul dintre naştere şi apariţia primelor simptome poate varia de la ore până la săptămâni în funcţie de enzima deficitară, şi pot prezenta cel puţin una din următoarele grupe de manifestări clinice:

A. Manifestări neurologice. Alterarea stării de conştienţă este una din cele mai comune manifestări neonatale ale TCM şi poate avea la bază tulburări metabolice precum acidoza metabolică (secţiunea IV), hiperamoniemia (secţiunea V) şi hipoglicemia (secţiunea VI); nou născuţii prezintă de obicei proastă alimentaţie, activitate redusă până la comă. Alte manifestări neurologice care pot fi întâlnite în perioadă neonatală sunt convulsiile (secţiunea VII), hipotonia (secţiunea VIII) şi apneea (Tabelul 60.1).

B. Disfuncţia hepatică (secţiunea IX). Galactozemia este cea mai frecventă cauză metabolică a afecţiunilor hepatice la nou-născuţi, aceasta asociindu-se cu 3 grupe principale de simptome: hepatomegalia cu hipoglicemie, icter colestatic sau insuficienţă hepatică (icter neonatal, coagulopatie, transaminaze crescute, hipoglicemie şi ascită) (Tabelul 60.2).

C. Disfuncţie cardiacă (secţiunea X) manifestată prin cardiomiopatie, stop cardiac şi aritmii (Tabelul 60.3).

D. Alte manifestări. Precum urina cu miros anormal (când în contextul IEMs se acumulează metaboliţi volaţili – Tabelul 60.4), IEMs care se prezintă cu dismorfism facial (Tabelul 60.5) sau chiar cu hidrops fetal (Tabelul 60.6).

III. EVALUARE ŞI MANAGEMENT. Diagnosticul precoce şi instituirea terapiei adecvate sunt obligatorii în IEMs pentru a preveni decesul şi pentru a ameliora complicaţiile; în cazul suspiciunilor de IEMs managementul poate fi instituit chiar şi înainte de naştere.

Tabelul 60.1. Tulburări congenitale de metabolism asociate cu manifestări neurologice la nou născut
Alterarea stării de conştientă
■ Acidoză metabolică
□ Acidemia organică
□ Boala urinii cu miros de arţar (MSUD)
□ Tulburări de metabolism ale piruvatului
□ Defecte de oxidare ale acizilor graşi
□ Deficienţa de fructoză 1,6 bifosfatază
□ Boala depozitelor de glicogen tip I
□ Boala mitocondrială
□ Tulburări de metabolism ale corpilor cetonici
■ Hiperamoniemia
□ Tulburări ale ciclului uremic
□ Acidemia organică
□ Tulburări de metabolism ale piruvatului
■ Hipoglicemia
□ Defecte de oxidare ale acizilor graşi
□ Deficienţa de fructoză 1,6 bifosfatază
□ Boala depozitării de glicogen tip 1
□ Acidemia organică
□ Boala mitocondrială
□ Tulburări ale metabolismului corpilor cetonici
Convulsii
■ Deficitul de biotinidază
■ Epilepsia dependentă de piridoxină
■ Epilepsia cu răspuns la piridoxal fosfat
■ Encefalopatia glicinică
■ Boala mitocondrială
(continuare)

Tabelul 60.1. *(Continuare)*
■ Sindromul Zellweger
■ Deficienţa de sulf oxidază/cofactor molibden
■ Tulburări în metabolismul purinic
■ Tulburări în biosinteza şi transportul creatinei
■ Defectele neurotransmiţătorilor
■ Tulburările congenitale ale glicozilării
Hipotonia
■ Boala mitocondrială
■ Sindromul Zellweger
■ Encefalopatia glicinică
■ Deficienţa de sulf oxidază/cofactor molibden
Apneea
■ Encefalopatia glicinică
■ MSUD
■ Tulburări ale ciclului uremic
■ Tulburări de metabolism ale piruvatului
■ Defect de oxidare al acizilor graşi
■ Boala mitocondrială

A. Înainte sau în timpul sarcinii. Dacă în antecedente avem un nou născut cu simptome sau cu o tulburare de metabolism diagnosticată, trebuie să:

1. Solicităm rapoartele medicale şi foile de observaţie.
2. Consiliere prenatală şi genetică pentru părinţi.
3. Testare genetică a părinţilor şi a rudelor de gradul I pentru eventuale semne de IEM.
4. Când diagnosticul este cunoscut, putem încerca confirmarea intrauterină a acestuia prin măsurarea metaboliţilor anormali din lichidul amniotic sau testare ADN prin amniocenteză sau biopsie de vilozităţi coriale.
5. Planificarea naşterii într-o maternitate cu dotări necesare pentru eventualele complicaţii.

B. Evaluarea iniţială. Când se ridică suspiciunea de IEM, este necesară o evaluare amănunţită care să evidenţieze posibile semne de IEM; sau alte cauze

Tabelul 60.2. Tulburări congenitale de metabolism asociate cu manifestări hepatice la nou-născut

Hepatomegalia cu hipoglicemie
▪ Deficientul de fructoză 1,6 bifosfatază
▪ Boala depozitării de glicogen tip I
Icterul colestatic
▪ Deficit de citrină
▪ Sindromul Zellweger
▪ Deficit de alfa 1 anti tripsină
▪ Boala Niemann-Pick tip C
▪ Deficit congenital de acid biliar
▪ Tulburări congenitale de glicozilare
Insuficiență hepatică
▪ Galactozemia
▪ Tirozinemia tip 1
▪ Intoleranța ereditară la fructoză
▪ Boala mitocondrială
▪ Defect de oxidare al acizilor grași

Tabelul 60.3. Tulburările congenitale de metabolism asociate cu cardiomiopatia neonatală

Tulburări de oxidare ale acizilor grași
▪ Lipsă de acil-coenzima A dehidrogenază cu lanț foarte lung VLCAD
▪ Lipsă de hidroxiacil-coenzima A dehidrogenază cu lanț lung LCHAD
▪ Deficit de proteină trifunctională
▪ Defect de transport al carnitinei
▪ Deficit de carnitin acil tranferaza CAT
▪ Deficit de carnitin palmitoiltransferază II (CPT II)
Boala stocării de glicogen tip II (boala de pompă)
Defecte ale ciclului acidului tricarboxilic: deficit de alfa-ketoglutarat dehidrogenază
Boala mitocondrială
Tulburări congenitale de glicozilare

Tabelul 60.4. Tulburări congenitale de metabolism asociate cu mirosul anormal al urinii la nou-născut

Tulburări congenitale de metabolism	Miros
Acidemia glutarică tip II	Picioare transpirate
Acidemia isovalerică	Picioare transpirate
Boala urinei cu miros de sirop de arțar	Sirop de arțar
Cistinuria	Sulf
Tirozinemia tip I	Sulf
Hipermetionemie	Varză fiartă
Deficiența multiplă de carboxilaza	Urină de pisică
Fenilcetonuria	Urină de șoarece
Timetilaminuria	Peste vechi
Deficiența de dimetilglicin dehidrogenază	Peste vechi

Tabelul 60.5. Tulburări congenitale de metabolism asociate cu trăsături faciale distincte

Malformație	Trăsături dismorfice
Sindromul Zellweger	Fontanelă largă, frunte proeminentă, punte nazală plată, plică palpebrală, margini supra orbitale hipoplazice
Deficiență de piruvat dehidrogenază	Plică palpebrală, punte nazală plata, nas mic cu cartilajul alar anterotat, filtrum lung
Aciduria glutarică tip II	Macrocefalie, frunte înaltă, punte nazală plată, nas mic, anomalii ale urechilor, hipospadias, picior strâmb congenital
Tulburări ale colesterolului biosintetic (Sindromul Smith-Lemli-Opitz)	Plică palpebrală, punte nazala plată, sindactilie degetele 2/3, anomalii genitale, cataractă
Tulburări congenitale ale glicozilării	Sfârcuri rotate, lipodistrofie, varietate mare printre cele aproape 100 de tulburări
Sindromul Miller (deficiența de dihidroorotat dehidrogenază)	Micrognație, cheilopalatoschizis, hipoplazia malară, pleoapa coloboma, fisură palpebrală, și absența degetului 5

Tabelul 60.6. Tulburări congenitale de metabolism asociate cu hidropsul fetal
Tulburări lizozomale
▪ Mucopolizaharidoză tip I, IVA, VII
▪ Sfingolipidoză, GM1 gangliozidaza, boala Gaucher, boala Farber, boala Niemann-Pick tip A, deficiența multiplă de sulfatază
▪ Tulburarea stocării lipidelor: boala Wolman, boala Niemann Pick tip C
▪ Oligozacaridoză: galactosialidoză, boala stocării acidului sialic, mucolipidoză I (sialidoză) mucolipidoză II (I boala celulelor)
Sindromul Zellweger
Boala stocării de glicogen tip IV
Tulburări congenitale ale glicozilării
Boala mitocondrială
Hemocromatoza neonatală

non metabolice cum ar fi infecția, asfixia sau hemoragia intracraniană care necesită investigații suplimentare. Atât analizele de laborator cât și screeningul metabolic neonatal se solicită imediat ce IEM este suspectată, întrucât aceste rezultate pot ajuta la restrângerea diagnosticului diferențial și la determinarea testelor specifice necesare (Tabelul 60.7).

1. **Hemoleucograma completă.** Neutropenia și trombicotopenia pot fi asociate cu un număr de acidemii organice. Neutropenia poate fi întâlnită de asemenea în boala stocării de glicogen tip Ib sau boala mitocondrială precum sindromul Barth sau Pearson.
2. **Gazele sangvine și electroliții** sunt necesăre pentru determinarea acidozei/alcalozei de tip respirator/metabolic sau în cazul unei creșteri a deficitului anionic (gaura anionică). Majoritatea tulburărilor metabolice au ca rezultat acidoza în stadii tardive, precum encefalopatia sau evoluția tulburărilor circulatorii. Persistența acidozei metabolice cu deficit anionic mare și perfuzie tisulară normală sugerează o IEM (acidemie organică sau defecte ale metabolismului piruvat). O ușoară alcaloză respiratorie la nou născuții neventilați sugerează hiperamoniemie; însă în stadii tardive, instabilitatea vasomotorie și colapsul pot cauza acidoză metabolică.
3. **Glucoza.** Hipoglicemia poate fi o stare critică în unele IEMs.
4. **Nivelul amoniacului seric** ar trebui monitorizat la toți nou-născuții cu suspiciune de IEM. Determinarea precoce a hiperamoniemie neonatale este vitală deoarece evoluția fulminantă a acesteia poate produce complicații ireversibile.

Tabelul 60.7. Teste de laborator pentru suspiciunea unor tulburări de metabolism
Teste inițiale de laborator
Hemoleucograma
Glucoza serică și electroliți
Gazele sănguine
Teste funcționale hepatice și coagulograma
Amoniacul seric
Lactatul seric
Aminoacizii
Profilul carnitinei plasmatice și acetil-carnitinei
Substanțe din metabolismul urinei, pH, cetonuria
Acizi organici urinari
Teste suplimentare de laborator în convulsiile neonatale
Lichid cefalorahidian (CSF) aminoacizi
CSF neurotransmițători
Sulf-cisteina din urină
Acizi grași cu lanț foarte lung

5. **Nivelul lactatului seric.** Nivelul ridicat de lactat seric poate apărea secundar hipoxiei, problemelor cardiace, infecțiilor, său convulsiilor unde acidoză lactică poate fi determinată de tulburări ale gluconeogenezei, metabolismului piruvatului sau boala mitocondrială. Unele IEM (tulburări ale oxidării acizilor grași, acidemii organice, sau tulburări ale ciclului uremic {UCDs}) pot fi asociate de asemenea cu acidoză lactică secundară. Creșterea persistentă a lactatului plasmatic peste 3 mmol/L la un nou născut care nu a suferit o asfixie, și care nu are semne de insuficiență a vreunui alt organ, ar trebui să conducă la investigarea mai amănunțită a IEM. Probele pentru analiza lactatului se recoltează dintr-o linie venoasă centrală sau din arteră.
6. **Testarea funcției hepatice.** Unele IEMs sunt asociate cu disfuncții hepatice.
7. **Produși urinari de metabolism, pH, corpi cetonici.** Se testează urina cu ajutorul testelor pentru determinarea excreției excesive de galactoză și glucoză fără fructoză. Probele pozitive trebuie investigate suplimentar cu ajutorul reacției de oxidare specifică glucozei. Aceste testări pot fi folosite pentru screeningul galactozemiei, însă nu sunt atât

de precise datorită posibilelor rezultate fals pozitive sau fals negative. PH-ul urinar <5 se întâlneşte în acidoză metabolică asociată cu IEM când trebuie luată în considerare şi acidoza tubulară renală. La nou născuţi prezenţa cetonuriei este întotdeauna anormală şi reprezintă semn important de boală metabolică.

8. **Aminoacizii serici.** Determinarea aminoacizilor serici este indicată tuturor nou născuţilor cu suspiciune de IEM; recunoaşterea patern-urilor anormale este utilă în interpretarea rezultatelor.
9. **Analiza acizilor organici urinari.** Se indică la pacienţii cu acidoză metabolică, convulsii, hiperamoniemie, hipoglicemie sau cetonurie fără o cauză susţinută.
10. **Carnitina şi acetil carnitina plasmatică.** Carnitina transportă acizii graşi cu lanţ lung dea lungul membranei mitocondriale. O creştere a esterilor de carnitină se întâlneşte în defectele de oxidare ale acizilor graşi (FODs), acidemia organică sau cetoză, dar apare şi la pacienţii cu tulburări transmise genetic ale absorbţiei de carnitină sau la cei cu nivel scăzut al carnitinei, care sunt hrăniţi exclusiv parenteral fără suplimentare adecvată de carnitină (unele boli metabolice pot cauza deficienţă secundară de carnitină).

C. **Managementul decompensării metabolice acute.** Unele IEMs pot determina decompensare metabolică acută în timpul perioadei neonatale, precum tulburări ale ciclului uremic sau acidemii organice. Principiile managementului decompensării metabolice acute sunt:

1. **Generarea scăzută a produşilor toxici intermediari** prin păstrarea aportului enteral pentru 24-48 de ore cu suprimarea catabolismului. Reversul catabolismului cu promovarea anabolismului poate fi atins prin:
   a. Furnizarea unui aport caloric adecvat
   b. Administrarea de insulină. Insulina este un hormon puternic anabolizant şi poate fi administrată în perfuzie continuă (0,05-0,1 unităţi/kg/oră) cu ajustarea dozelor intravenoase de glucoză pentru a menţine glicemia normală în sânge.
   c. Hidratare adecvată şi tratarea agresivă a infecţiilor
   d. Introducerea alimentaţiei enterale cât mai repede posibil. Perioada de restricţie alimentară enterală nu trebuie să depăşească 24-48 de ore, după care se introduce o formulă specială adecvată pentru IEM suspectată dacă nu există alte contraindicaţii pentru hrănirea enterală.
2. **Eliminarea metaboliţilor toxici** prin:
   a. Hidratare iv care poate stimula excreţia renală a toxinelor.
   b. Prin folosirea medicaţiei specifice care poate crea o cale alternativă; de exemplu, în acidemiile organice carnitina poate lega metaboliţii acidului organic şi poate spori excreţia acestora în urină. Alt exemplu este benzoatul de sodiu care este folosit în encefalopatia glicemică şi în tulburările ciclului uremic, deoarece se leagă de hipurit formând glicina care este excretată în urină.
   c. Hemodializa/hemofiltrarea poate fi utilizată în caz de hiperamoniemie necunoscută (>500 mg/dl) în tulburări ale ciclului uremic şi hiperleucocitoze, sau în boala urinii cu miros de arţar (MSUD).

3. **Corectarea acidozei metabolice.** Dacă nou născutul este în acidoză (pH <7,22) sau nivelul bicarbonatului este <14 mEq/l, putem administra bolus de bicarbonat de sodiu în doză de 1-2 mEq/kg, urmat de perfuzie continuă. Dacă hipernatremia este problema, acetatul de potasiu poate fi perfuzat în doză de întreţinere.
4. **Corectarea hipoglicemiei** (vezi Capitolul 24).
5. **Caloriile.** Necesarul caloric furnizat în perioada de decompensare, pentru a menţine anabolismul ar trebui să fie cu cel puţin 20% mai mari decât numărul caloriilor primite în mod normal de pacient. Caloriile pot fi administrate atât parenteral combinând glucoza iv cu intralipid, cât şi enteral folosind formule fără proteine sau formule speciale pentru IEM. De reţinut că micşorarea cantităţii de proteine naturale din dietă elimină de asemenea o parte din sursa calorică, care trebuie înlocuită folosind alte surse dietetice sau nutriţionale.
6. **Lipidele.** Pentru suplimentarea numărului de calorii, nou-născutul poate fi hidratat cu lipide sub formă de trigliceride cu lanţ mediu pe cale orală (MCTs) sau intralipid parenteral; însă înainte de administrarea MCT este foarte important să avem siguranţa că sugarul nu are o deficienţă de acetil-coenzima A dehidrogenază cu lanţ mediu (MCAD) altfel poate dezvolta o reacţie metabolică severă.
7. **Proteinele.** Toate sursele de proteine naturale trebuie sistate pentru 24 de ore cât timp pacientul este în stare acută; după care suplimentarea cu aminoacizi pot fi benefică, pentru ameliorarea clinică prin stimularea anabolismului, dar trebuie implementată numai sub atenta supraveghere a unui medic cu experienţă în IEMs. Soluţiile parenterale speciale de aminoacizi şi formule de lapte sunt utile pentru numeroase tulburări când pacienţii cu IEMs necesită nutriţie parenterală prelungită.
8. **L-carnitina.** Nivele libere de carnitină sunt scăzute în acidemia organică datorită esterificării crescute a metaboliţiilor acizilor organici. Suplimentarea cu carnitină (100-300 mg/kg/zi) poate facilita excreţia acestor metaboliţi. Diareea este principalul efect advers al carnitinei orale.
9. **Antibioticele.** Pentru anumite acidemii organice (acidemia propionică PA) şi Acidemia metilmalonică (MMA), flora intestinală este o sursă importantă de sinteză a acidelor organici (acidul propionic). Eradicarea florei intestinale printr-o cură scurtă de antibioterapie enterală cu spectru larg (neomicin, metronidazol) poate accelera recuperarea pacientului în decompensarea metabolică acută.
10. **Suplimentarea co-factorului.** Dozele farmacologice adecvate de co-factor pot fi folositoare în cazurile deficienţelor de enzime sensibile la vitamine, ex. tiamina în MSUD.
11. **Tratamentul factorilor precipitanţi.** Infecţia trebuie tratată conform protocoalelor. Ingestia proteinelor în exces ar trebui întreruptă.

D. **Monitorizarea pacientului.** Nou născuţii cu IEM trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru orice modificare a statusului mental, bilanţului lichidian, sângerări (în caz de trombocitopenie) sau orice semn de infecţie (în caz de

neutropenie). Parametrii biochimici trebuie de asemenea urmăriți, inclusiv electroliții, glucoza, amoniacul, gazele sanguine, hemoleucograma completă și urina pentru cetone.

E. Recuperarea și inițierea alimentației

1. Nou născutul nu trebuie alimentat până când statusul lui nu este stabil. Anorexia, amețeala și vărsăturile în timpul decompensării acute metabolice justifică oprirea alimentației.
2. Dacă nou-născutul nu este compromis neurologic în mod semnificativ, putem lua în considerare administrarea orală sau prin tub nazogastric a unei formule modificate care să conțină doar aminoacizi. Când nou născutul poate să primească alimentație orală, trebuie folosită o dietă specifică individualizată pentru fiecare copil în parte în funcție de tulburarea metabolică de care suferă (ex. galactozemie, nou-născutul trebuie alimentat cu formulă fără lactoză).

F. Management pe termen lung. Câteva IEMs necesită restricții dietetice (ex. în acidemia isovalerică dieta restricționată cu leucină IVA). Dacă apare hipoglicemia se recomandă hrănirea mai des. Co-factorii sunt folosiți în IEMs sensibile la vitamine (piridoxina în epilepsia dependentă de piridoxină) exemple de alte medicații folosite în managementul cronic al IEMs sunt carnitina pentru acidemiile organice, benzoatul de sodiu pentru tulburările ciclului uremic și nitizinona (NTCB) în tirozinemia tip I.

IV. TULBURĂRI CONGENITALE DE METABOLISM CU ACIDOZĂ METABOLICĂ.

Acidoza metabolică cu gaură anionică mărită este o caracteristică importantă a multor IEM inclusiv MSUD, acidurii organice, tulburări ale oxidării acizilor grași, tulburări ale metabolismului piruvatului, boala stocării de glicogen, sau boala mitocondrială (Tabelul 60.1). Prezența sau absența cetozei în acidoza metabolică poate diferenția diverse grupe de tulburări (Fig. 60.1).

A. Boala urinii cu miros de sirop de arțar

1. Este o tulburare autozomal recesivă datorată deficienței unei catene ramificate de α-cetoacid-dehidrogenaza (Fig. 60.2).
2. **Manifestări.** Formele severe de MSUD prezintă în primele săptămâni de viață proastă alimentație, vărsături, iritabilitate, cetoză, letargie, convulsii, hipertonicitate, opistotonus, comă, urină cu miros de sirop de arțar și cerumen (Tabelul 60.4).
3. **Diagnostic.** MSUD poate fi diagnosticată biochimic prin identificarea valorilor mărite ale catenelor ramificate de aminoacizi (leucine, izoleucine, aloizoleucina, valina cu modificarea raportului normal 1:2:3 al izoleucinei: leucină: valina) și prezența catenelor ramificate ale ceto și hidroxiacizilor în analiza acizilor organici urinari. Leucina este principalul neuro-toxic metabolic. Majoritatea programelor de screening neonatal includ MSUD. Testul enzimatic și testul molecular genetic sunt de asemenea disponibile.
4. **Management.** Managementul stării acute include monitorizarea consumului de proteine și suprimarea catabolismului cu glucoză și infuzie de insulină. Suplimentarea cu isoleucină și valină (20-120 mg/kg/zi)

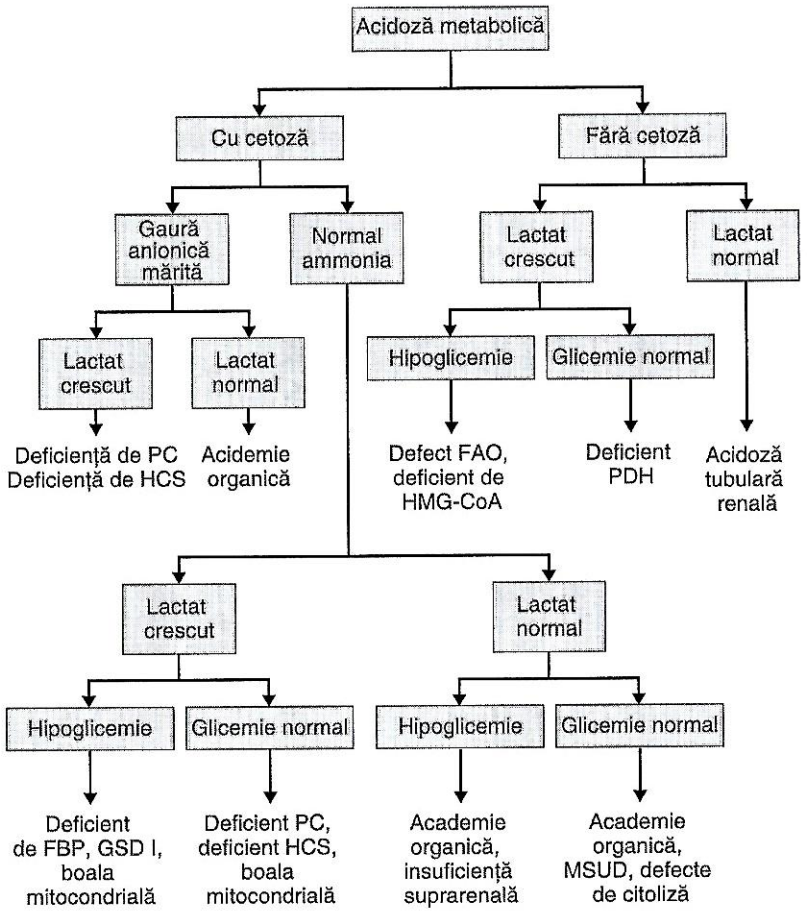


Figura 60.1. Apropierea de acidoza metabolică neonatală. De notat că deși creșterea semnificativă a lactatului este asociată cu boala mitocondrială și tulburările metabolismului piruvatului, o ușoară ascensiune a acestuia poate fi întâlnită în acidemiile organice și MSUD. FAO, oxidările acizilor grași, FBP, deficient de fructoză 1-6-bifosfataza; GSDI, boala stocării de glycogen I; HMG-CoA, 3-hidroxi-3, metilglutaril coenzima A; MSUD, boala urinei cu miros de arțar; PC, piruvat carboxilaza, HCS, sintetaza holo carboxilază, PDH, piruvat dehidrogenază.

și aportul caloric adecvat sunt de asemenea necesare. Hemodializa/hemofiltrarea poate fi luată în considerare pentru corectarea rapidă a hiperleucinemiei. Tiamin (10 mg/kg/zi) timp de 4 săptămâni poate fi una din opțiunile terapeutice. Managementul pe termen lung necesită o dietă drastică cu restricționarea aminoacizilor cu catenă ramificată.

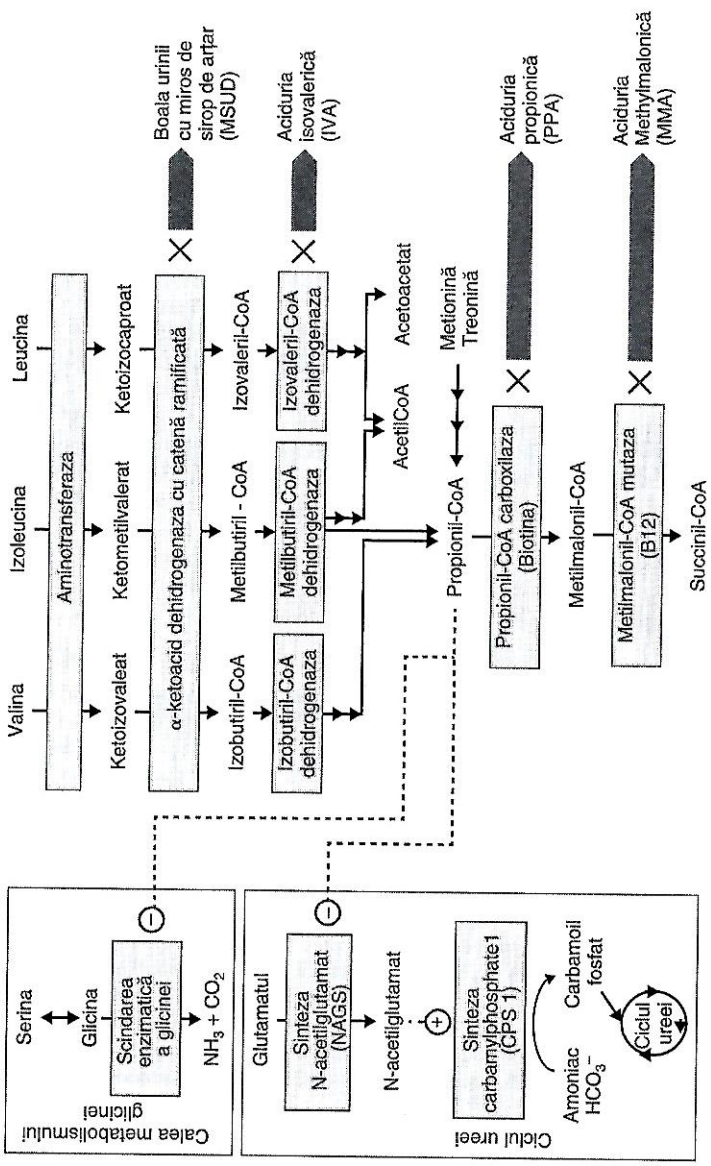


Figura 60.2. Aminoacizi-catena ramificată și defecte de enzimă asociate cu tulburări congenitale de metabolism. De notat că acizii propionici inhibă glicina cu enzima de clivaj și sinteaza N acetil glutamat rezultând în glicina elevată și hiperamoniemie în acidemiile propionice și metilmalonice., efect/inhibare negativă, în cerc, + efect/accelerare pozitivă.

B. Acidemia organică

1. Acidemia organică este o tulburare autozomal recesivă caracterizată prin excreția acizilor în urină. Cele mai comune acidemii organice apărute în perioadă neonatală, IVA, PA și MMA rezultă din defectele enzimatice ale metabolismul aminoacizilor cu catenă ramificată (Fig. 60.2).
2. **Manifestări.** Acidemiile organice se pot prezenta în perioadă neonatală cu letargie, alimentație dificilă, vomă, hipotonie tronculară sau hipotonia membrelor, mișcări mioclonice, hipotermie, edem cerebral, comă, disfuncție multiorganică, miros neobișnuit. (Tabelul 60.4).
3. **Diagnosticul.** De obicei, testele de laborator pun în evidentă o acidoză metabolică cu gaura anionică mare și uneori hiperamoniemie, hiperglicemie, hipoglicemie, neutropenie, trombocitopenie, pancitopenie și transaminaze crescute. Diagnosticul specific poate fi pus prin analiza acidului organic urinar și profilul carnitinei serice (Tabelul 60.8). Testul enzimatic și testele genetice moleculare sunt folosite pentru confirmare. Programele de screening neonatal care dispun de screeningul extins pot detecta IVA, PA și MMA.
4. **Management.** Managementul decompensării acute include monitorizarea consumului de proteine, suprimarea catabolismului cu glucoză și infuzie de insulină, corectarea acidozei cu infuzie de bicarbonat de sodiu și administrarea de carnitină (100-300 mg/kg/zi iv) pentru stimularea excreției acizilor organici în urină. Hemodializa poate fi luată în considerare dacă aceste măsuri nu sunt eficiente. Tratamentul cronic include carnitină pe cale orală și restricție dietetică. O dietă săracă în aminoacizi care produc acid propionic (isoleucina, valina, metionina, treonina) este folosită pentru

Tabelul 60.8. Diagnosticul biochimic al acidemiilor organice

Acidemia organică	Enzime	Analiza acidului organic urinar	Profilul de acilcarnitină din plasmă
Acidemia propionică (PPA)	Propion-il-CoA-carbox-ilaza	Acid-3-hidroxipropi-onic, acidul metilcitric, și glicina propionil crescute	Propionil carnitina (C3) crescută
Acidemia metilmalonică' (MMA)	Mutaza de metilmalonil CoA	Metilmalonic și acid metilcitric crescut	Propionil carnitina C3
Acidemia isova-lerică (IVA)	Isovaleril CoA dehidrogenaza	Acid 3 hidroxi isova-leric ridicat, isovaleril glicina	Pentanoil carnitina (C5) crescută

CoA, coenzima A.

PA și MMA, iar dieta săracă în leucine este indicată în IVA. Vitamina B_{12} (adenozin cobalamina) este un cofactor pentru mutaza metilmalonil-coenzima A (CoA), iar injecțiile cu hidroxicobalamin (1 mg/zi) pot fi administrate în MMA. Glicina (150-250 mg/kg/zi) favorizează excreția acidului isovaleric în urină și ar trebui administrată în IVA.

C. Defectele legate de metabolismul piruvatului se pot prezenta cu acidoză metabolică severă cu lactat, piruvat dehidrogenaza (PDH), piruvat carboxilaza (PC), crescute și deficiențe de sintetază a holocarboxilazei (HCS) (Fig. 60.3).

1. **Deficiența de piruvat dehidrogenază**
   a. Deficiența de PDH este de obicei transmisă genetic x-linkat în majoritatea bolilor grave ale nou născuților de sex masculin
   b. Manifestări. Nou născuții cu deficiență de PDF se prezintă de obicei cu acidoză lactică severă, hipotonie, dificultăți de alimentație, apnee, convulsii, letargie, comă, modificări cerebrale (atrofie cerebrală, hidrocefalie, agenezie de corp calos, leziuni chistice, glioză, hipomielinizare) și trăsături faciale distinctive (Tabelul 60.5).
   c. Diagnostic. Lactatul crescut este sugestiv pentru diagnostic, el se confirmă prin teste enzimatice și prin testele moleculare genetice.
   d. Management. Prognosticul este rezervat, și de obicei tratamentul nu dă rezultate. Corecția acidozei cu bicarbonat și hidratarea cu glucoză sunt necesare în perioada acută, însă excesul de glucoză poate înrăutăți acidoza; dieta ketogenică (unde ~80% din necesarul de calorii provine din grăsimi) poate reduce acidoza lactică. Tiamina, cofactor pentru PDH poate fi administrată în doză de 10 mg/kg/zi.

2. **Deficiența de piruvat carboxilază**
   a. Deficiența de PC este o boală autozomal recesivă.
   b. Manifestări. Nou născuții cu o formă gravă a acestei deficiențe se prezintă cu acidoză lactică severă, letargie, comă, convulsii și hipotonie.
   c. Diagnostic. Acidoza lactică, cetoza, hiperamoniemia, hipercitrulinemia, și aspartatul scăzut sunt sugestive pentru diagnostic, care se confirmă prin teste enzimatice, teste genetice și moleculare.
   d. Management. Prognosticul este rezervat, iar tratamentul este de obicei ineficient. Corectarea acidozei cu bicarbonat și hidratarea cu glucoză sunt necesare în perioada acută. Biotina este un cofactor al PC și poate fi administrată în doză de (5-20 mg/zi).

3. **Deficiența de sintetază a holocarboxilazei**
   a. Deficiența HCS (deficiența carboxilazei multiple) este o tulburare autozomal recesivă datorată defectului enzimei HCS care catalizează legătura dintre biotină și apocarboxilaza inactivă, ce conduce la activarea carboxilazei. Acest defect enzimatic cauzează defecțiunea tuturor carboxilazelor inclusiv propionil CoA, acetil CoA, 3 metilcrotonil CoA și PCs.
   b. Manifestări. Nou născuții afectați devin simptomatici în primele săptămâni de viață prezentând insuficiență respiratorie, hipotonie, convulsii, vărsături și eșecul creșterii. Manifestările cutanate includ eritem generalizat cu exfoliere tegumentară și alopecie totală. Acești nou născuți pot avea de asemenea imunodeficiență manifestată printr-o scădere a linfocitelor T.

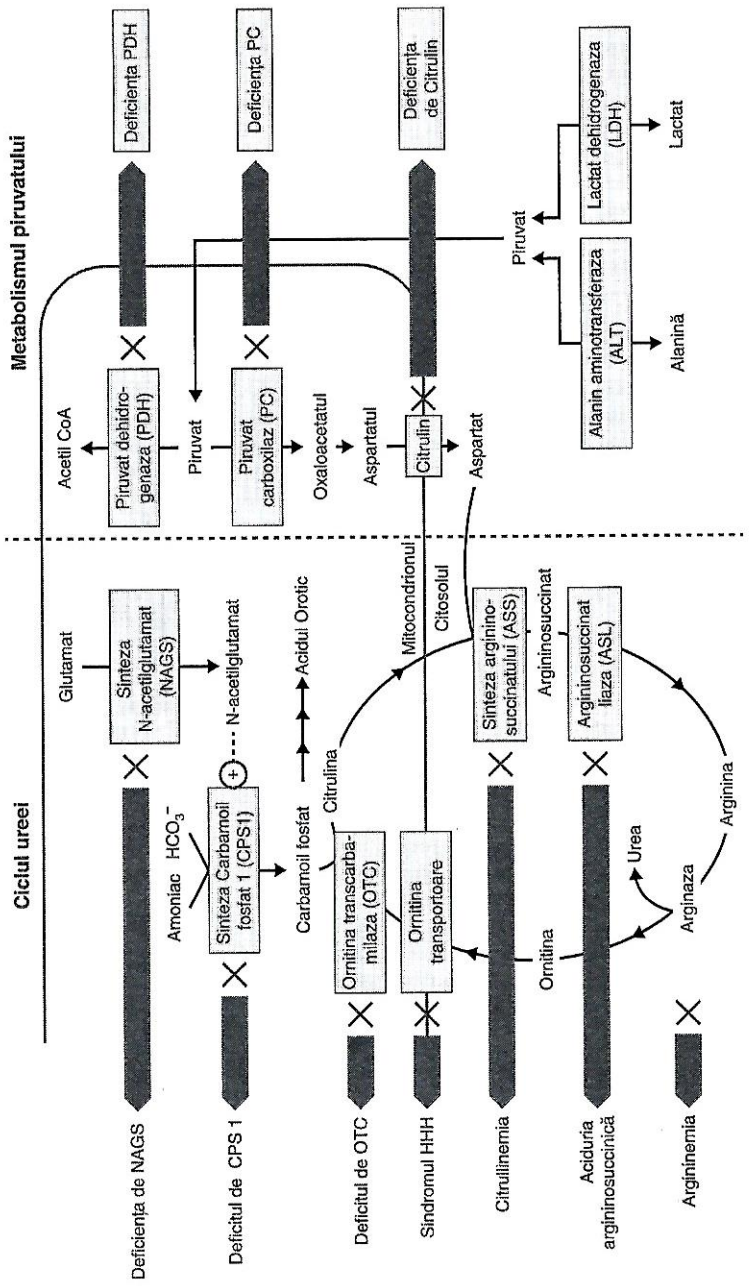


Figura 60.3. Calea metabolică pentru ciclul uremic și piruvat cu tulburările congenitale legate de metabolism, HHH, hiperornitinemie, hiperamoniemie, homocitrulinurie.

c. Diagnostic. Profilul biochimic pentru deficiența de HCS include acidoză lactică, cetoză, hiperamoniemie, acizii organici urinari care pun în evidență metil-crotonil-glicina și 3-hidroxi isovaleric, 3 hidroxi-propionic și acizii metilcitrici; testele enzimatice și testele moleculare genetice sunt disponibile pentru diagnostic. Majoritatea tulburărilor de acest tip sunt identificate cu ajutorul screeningurilor metabolice care evidențiază creșterea hidroxi-pentanoil-carnitinei și/sau propionil-carnitinei.
d. Management. Majoritatea nou-născuților răspund la tratament dacă li se administrează o doză foarte mare de Biotin (10-40 mg/zi) deși la unii sugari răspunsul poate fi doar parțial.

V. TULBURARILE CONGENITALE DE METABOLISM CU HIPERAMONIEMIE.

Este esențială monitorizarea amoniacului la nou-născuții simptomatici, oricând se suspicionează IEM sau sepsis. Recunoașterea precoce a hiperamoniemie severe este crucială deoarece complicațiile ireversibile pot să apară în câteva ore. Hiperamoniemia poate fi cauzată de IEM sau de unele tulburări dobândite (Tabelul 60.9). Hiperamoniemia este primul semn pentru majoritatea UCDs însă asociată cu cetoacidoză sugerează o acidemie organică preexistentă. Așadar, prezența alcalozei respiratorii sau a acidozei metabolice poate ajuta la diferențierea UCDs de acidemiile organice (Fig. 60.4). Hiperamoniemia tranzitorie a nou născutului (THN) poate fi întâlnită la prematurii cu insuficiență respiratorie. În THN glutamina plasmatică este normală, spre deosebire de UCD unde glutamina este crescută.

A. Tulburările ciclului uremic

1. UCD sunt printre cele mai comune IEM. Majoritatea sunt transmise genetic autozomal recesiv, cu excepția deficienței OTC x-linkată. UCD apar în urma defectelor enzimatice ale ciclului uremic care duc la acumularea amoniacului și a produșilor intermediari ai ciclului uremic (Fig. 60.3).
2. **Manifestări.** UCD se pot întâlni la orice vârstă. Nou născuții cu forme severe de UCD, prezintă simptome rapid progresive între 48-72 de ore după o scurtă perioadă de stabilitate clinică. Aceste simptome cuprind alimentație dificilă, vărsături, letargie, hipotonie, hipotermie, hipoventilare. Nou născuții afectați pot de asemenea să dezvolte convulsii, apnee, comă și presiune intra craniană crescută, dacă hiperamoniemia nu este diagnosticată și tratată prompt.
3. **Diagnostic.** În UCD cu debut neonatal, nivelul amoniacului este de obicei >300 μmol/l fiind cuprins în intervalul 500-1.500 μmol/l. Alcaloza respiratorie secundară hiperventilației (amoniacul stimulează centrul respirator) este un indiciu important în diagnosticul UCD. Alte modificări ale testelor de laborator pot include nivelul scăzut al azotului uremic în sânge (BUN), transaminaze hepatice ușor/moderat scăzute și coagulopatie. Analiza plasmatică a aminoacizilor și acidului ortic urinar poate ajuta la stabilirea diagnosticului (Fig. 60.4). Diagnosticul este confirmat de testul enzimatic și/sau testul genetic molecular. Programele de screening neonatal care cuprind și screeningul extins depistează citrulinemia, aciduria argininosuccinică, și argininemia dar nu pot confirma OTC sau deficiența carbamoil-fosfatat (CPS) sintetaza.

Tabelul 60.9. Diagnosticul diferențial al hiperamoniemie

Tulburări congenitale de metabolism
■ Defectul enzimelor ciclului uremic
□ Deficit de N-acetil-glutamat sintetaza (NAGS)
□ Deficit de carbamoil-fosfat sintetaza 1 (CPS1)
□ Deficit de ornitin transcarbamilaza (OTC)
□ Deficit de arginino-succinat sintetaza (ASS) citrulinemia
□ Deficit de arginino- succinat liaza (ASL) aciduria argininosuccinica
□ Deficit de arginaza
■ Defecte de transport ale intermediarilor ciclului uremic
□ Transportul ornitinei mitocondriale (sindromul HHH)
□ Deficitul de aspartat-glutamat (citrina)
□ Intoleranta la proteina lizinurica
■ Acidemia organică
□ Acidemia propionică
□ Acidemia metilmalonică
□ Acidemia isovalerică
■ Deficienta de piruvat carboxilază
■ Tulburări ale oxidării acizilor grași
□ Deficienta acil-coenzima A dehidrogenază cu lanț foarte lung (VLCAD)
□ Defect de transport al carnitinei
■ Tirozinemia tip I
■ Galactozemia
■ Deficienta de ornitin aminotransferaza
■ Sindromul hiperinsulinemie-hiperamoniemie
■ Defecte ale lanțului respirator mitocondrial
(continuare)

Tabelul 60.9. Diagnosticul diferențial al hiperamoniemie *(Continuare)*
Tulburări dobândite
■ Hiperamoniemia tranzitorie ale nou-născutului
■ Tulburări ale rinichiului și tractului biliar
□ Infecția cu virusul herpes simplex
□ Atrezia biliară
□ Insuficiență hepatică
□ Bypass vascular al ficatului (sunt portosistemic)
■ Tulburări sistemice neonatale severe
□ Sepsis neonatal
□ Infecții cu bacterii uremice pozitive (cu staza de tract urinar)
□ Sindromul Reye
■ Medicație (acid valproic, ciclofosfamida, acid 5 pentanoic, asparaginaza)
■ Tehnic
□ Proba insuficiență (sânge capilar)
□ Analiza nu este testată imediat
HHH, hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria

4. **Managementul acut.** Corecția promptă a hiperamoniemie este critică pentru minimalizarea leziunilor neurologice.
   a. Prin scăderea producției de amoniac provenit din aportul proteic. Supresia catabolismului se poate realiza prin infuzie de glucoză, insulină și intralipid. Aportul proteic poate fi complet restricționat pentru 24-48 de ore, fiind urmat de introducerea unui formule esențiale de aminoacizi pentru obținerea valorilor apropiate de normalul aminoacizilor necesări pentru a ajuta la inversarea stării catabolice.
   b. Îndepărtarea amoniacului. Medicația IV pentru absorbția amoniacului se instituie la valori ale amoniacului peste 300 μmol/l; benzoat de sodiu 100 mg/ml și fenilacetat de sodiu 100 mg/ml) sunt administrate în doză de încărcare de 2,5 mg/kg în soluție de dextroză 10% 25 ml/kg în 60-120 minute urmată de aceeași doză la 24 de ore ca perfuzie de întreținere. L-arginina hidroclorid se poate folosi cu medicația de mai sus; doza de încărcare fiind 200 mg/kg urmată de aceeași doză de întreținere în deficiența de CPS și OTS; și 600 mg/kg în arginosuccinat sintetaza (ASS) și în deficiența argininosuccinat liaza (ASL). Nu se folosește

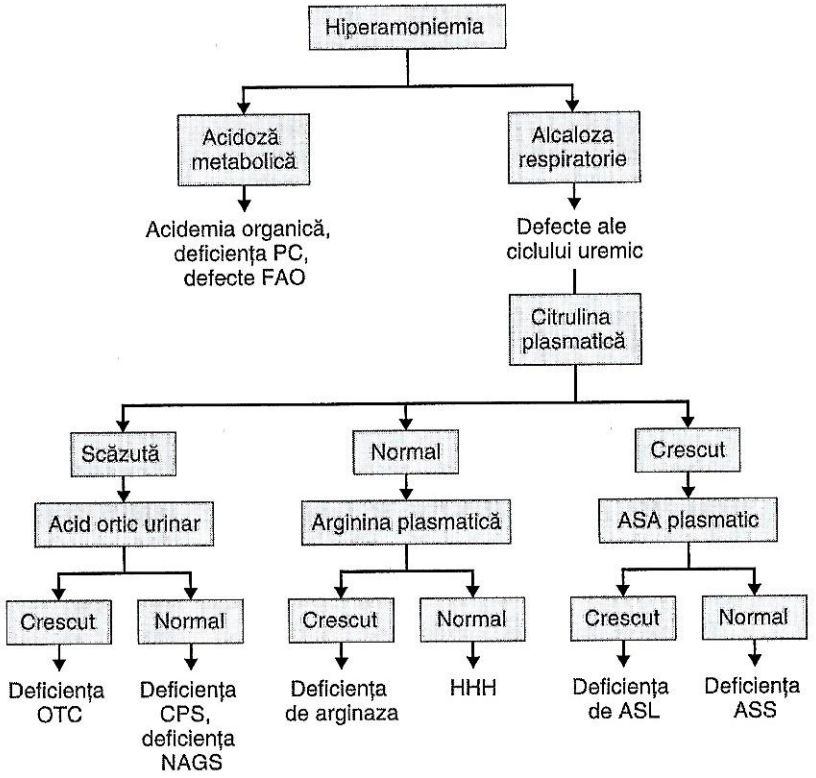


Figura 60.4. Abordarea cercetării hiperamoniemie neonatale. FAO, oxidarea acizilor grași, PC, carboxilaza piruvatului, OTC, transcarbamilaza ornitinică, CPS, carbamil-fosfat sintetaza, N-acetil glutamat sintetaza, HHH, hiperornitinemia-hiperamoniemie, homocitrulinuria, ASA, acid argininosuccinic ASL, acid argininosuccinic liaza ASS, acid argininosuccinic sintetaza.

L-arginina în deficiența de arginază. O doză de încărcare repetată se poate administra la nou născuții cu formă gravă nu mai repede de 24 de ore de la prima doză de încărcare. Hipernatremia iatrogenă se poate produce datorită supraîncărcăturii medicație cu Na. Citrulina orală (170 mg/kg/zi) trebuie administrată în deficiența OTC, CPS. Hemodializa/hemofiltrarea este singura metodă folosită pentru îndepărtarea rapidă a amoniacului din sânge și trebuie luată în considerare dacă amoniacul este foarte mare (>500 mmol/l). Însă, în timp ce se face pregătirea pentru dializă, glucoza, insulina și amoniacul se mențin ca tratament. Hemodializa este preferată înaintea dializei peritoneale, deoarece are mai mult efect în îndepărtarea amoniacului.
c. Reduce riscul afectării neurologice prin evitarea ingestiei de lichide și tratarea convulsiilor care pot fi sub clinice.

5. **Management pe termen lung.** Terapia de întreținere include:
   a. Dieta săracă în proteine. După stabilizarea pacientului, alimentația enterală trebuie instituită în colaborare cu un dietetician cu experiență în astfel de tulburări. De obicei, nou-născuții necesită 1,2-2,0 g. proteine/kg, jumătate din necesar vor fi luate din formula esențială de aminoacizi și jumătate din formula normală de lapte pentru sugari.
   b. Medicația orală pentru absorbția amoniacului include benzoat de sodiu (250-400 mg/kg/zi) fenilbutiratul de sodiu (250-500 mg/kg/zi) și fenilbutirat glicerol (Ravicti) (4,5-11,2 ml/M²/zi)
   c. Înlocuirea argininei (200-600) mg/kg/zi pentru deficiența de ASS și ASL) și citrulina (100-200 mg/kg/zi pentru deficiența de OTC și CPS)
   d. Glutamat de carbamil (Carbaglu) este un analog sintetic al N-acetil-glutamat, activator natural al CPS. Așadar Carbaglu poate fi util în deficiența de N-acetil-glutamat sintetaza (NAGS) și poate fi administrat la pacienții cu deficiență de CPS.
   e. La copiii cu forme severe de UCDs, transplantul hepatic poate fi luat în considerare.

VI. TULBURARI CONGENITALE DE METABOLISM CU HIPOGLICEMIE.

Hipoglicemia este des întâlnită la nou născuți. Suspiciunea IEM trebuie luată în considerare dacă hipoglicemia persistă fără altă etiologie (vezi Capitolul 24). Prezența sau absența cetozei poate ajuta la stabilirea diagnosticului (Fig. 60.5).

A. Defecte de oxidare ale acizilor grași. FODs se pot prezenta în perioadă neonatală cu hipoglicemie și cetoză scăzută. Diagnosticul este bazat pe anormalitățile regăsite în profilul acil-carnitinei (Tabelul 60.10), testele enzimatice și testele moleculare, genetice. Screening-urile neonatale extinse identifică majoritatea FODs.

1. **FODs cu lanț lung includ acil-coenzima A dehidrogenaza cu lanț lung (VLCAD), hidroxi-acil-coenzima A dehidrogenaza cu lanț lung (LCHAD), proteina trifunctională (TFP) și deficiența de carnitină palmitotransferaza (CPT2).**
   a. Manifestări. Nou născuții cu formă severă prezintă de obicei în prima lună de viață cardiomiopatie, aritmie, hipotonie, hepatomegalie, hipoglicemie.
   b. Management. Hipoglicemia trebuie tratată prin aport suplimentar de glucoză evitând alimentația deasă. Restricția dietetică prin administrarea unei formule cu un conținut scăzut de grăsimi și supliment de MCTs trebuie inițiată precoce. Insuficiența cardiacă este reversibilă odată cu instituirea precoce a terapiei intensive și a modificărilor dietetice.

2. **Deficiența de MCAD**
   a. Manifestări. Nou născuții cu deficiență de MCAD prezintă simptome între 3 și 24 de luni de viață manifestate prin hipoglicemie hipocetoză, vărsături, hepatomegalie, transăminaze hepatice mărite, letargie și convulsii. Moartea subită și inexplicabilă poate fi prima manifestare a deficienței de MCAD.
   b. Management. Hipoglicemia trebuie tratată prin aport suplimentar de glucoză cu evitarea alimentației dese.

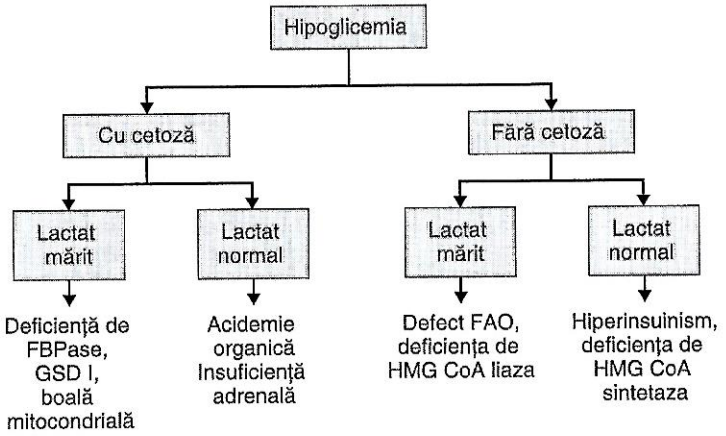


Figura 60.5. Hipoglicemia persistentă a nou născutului cu suspiciune de tulburare congenitală de metabolism. FAO, oxidarea acizilor grași, FBPase, fructoza 1,6-bifosfataza, GSD I, boala stocării de glicogen tip I, HMG CoA, 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A.

B. Tulburări ale metabolismului corpilor cetonici. Corpii cetonici (acetoacetat și β-hidroxibutirat) sunt substanțe importante pentru majoritatea țesuturilor. Corpii cetonici sunt sintetizați prin enzime ca 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG- CoA) sintetaza și liaza, precum și succinil-coenzima A oxoacid coenzima A transferaza (SCOT) și β-cetotiolaza, carbolizarea corpilor cetonici (Fig. 60.6). Tulburări ale sintezei corpilor cetonici (cetogeneza) se asociază de obicei cu hipocetoză și hipoglicemie. Pe de alta parte, tulburările degradării corpilor cetonici (citoliza) se prezintă cu episoade repetate de cetoacidoză severă.

1. **Deficiența de HMG-CoA sintetaza**
   a. Manifestări. Deficiența de HMG-CoA sintetaza se poate manifesta în perioadă neonatală prin hipocetoză, hipoglicemie precipitată în faza acută. Lactatul seric și valorile amoniacului sunt în limite normale, iar urina nu conține corpi cetonici.
   b. Diagnostic. Analiza acizilor organici urinari pune în evidență aciduria dicarboxilică fără cetoză. Diagnosticul poate fi confirmat prin teste moleculare și genetice.
   c. Management. Hipoglicemia se tratează cu aport suplimentar de glucoză și este evitată cu ajutorul alimentației dese.

2. **Deficiența de HMG-CoA liază.**
   a. Manifestări. O parte din nou-născuții diagnosticați cu HMG-CoA liaza prezintă în prima săptămână de viață vărsături, hipotonie, letargie, hepatomegalie, hipocetoză hipoglicemie, funcție hepatică anormală, lactat crescut, acidoză și hiperamoniemie.

Tabelul 60.10. Profilul acilcarnitinei în defectele de oxidare ale acizilor graşi

Defect de oxidare al acizilor graşi	Profilul acil-carnitinei
Deficienţa de acil-CoA dehidrogenază (VLCAD) cu lanţ foarte lung	Analize mărite: C16 (hexadecanoilcarnitina) C14 (tetradecanoilcarnitina) C14:1 (retradecenoilcarnitina) C12 (dodecanoilcarnitina)
Deficienţa de acil-CoA dehidrogenază cu lanţ mediu (MCAD)	Analize mărite: C6 (hexanoilcarnitina) C8 (octanoilcarnitina) C10 (decanoilcarnitina) C10:1 (decenoilcarnitina)
Deficienţa de hidroxiacetil-CoA dehidrogenază cu lanţ scurt (SCAD)	Analize mărite: C4 (butirilcarnitina)
Deficienţa de hidroxiacetil-CoA dehidrogenază cu lanţ lung	Analize mărite: C14OH (hidroxitetradecenoilcarnitina) C16OH (hidroxihexadecanoilcarnitina) C18OH (hidroxistearoilcarnitina) C18:10H (hidroxioleilcarnitina)
Deficienţa de carnitin-palmito-transferaza I (CPTI)	Carnitina totală mărită: Analize scăzute: C16 (hexadecanoilcarnitina) C18 (octadecanoilcarnitina) C18:1 (octadecanoilcarnitina)
Deficienţa de carnitin-palmito-transferaza II (CPTII)	Carnitina totală scăzută: Analize mărite: C16 (hexadecanoilcarnitina) C18:1 (octadecanoilcarnitina)
Defect de transport al carnitinei	Carnitina totală scăzută

CoA, coenzima A.

b. Diagnostic. Analiza acizilor organici urinari pune în evidenţă 3-hidroxi-3-metilglutarat (HMG) şi metilglutaconatul. Diagnosticul se confirmă prin testele genetice, moleculare. Screeningul neonatal extins poate detecta această tulburare.

c. Management. Hipoglicemia trebuie tratată cu aport suplimentar de glucoză iar acidoza prin aport de bicarbonat de sodiu. Carnitina este de asemenea folosită în tratamentul hipoglicemiei. Managementul pe termen lung include carnitină şi o dietă bogată în proteine şi săracă în grăsimi.

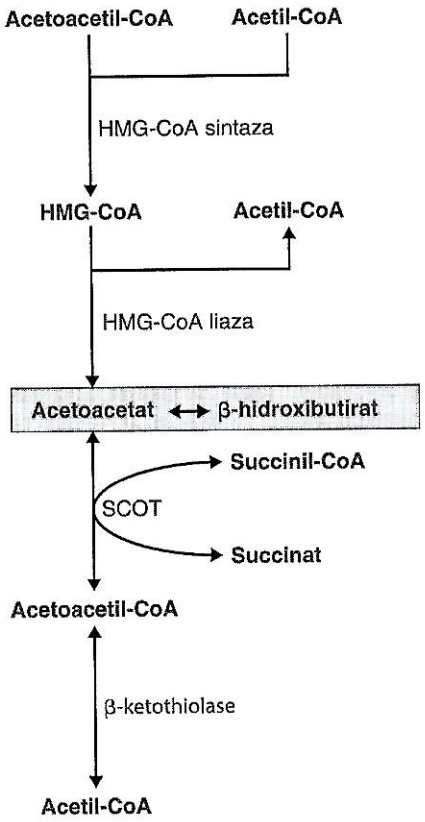


Figura 60.6. Sinteza şi degradarea corpilor cetonici (acetoacetat şi β-hidroxibutirat); HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; SCOT, succinil-coenzima A, oxoacid-coenzima A transeferaza.

C. Deficienţa de fructoză-1,6-bifosfatază. Această deficienţă (FBPase) apare datorită unui defect enzimatic legat de gluconeogeneză, ce afectează formarea glucozei.

1. **Manifestări.** Nou născuţii cu deficienţă de FBPase pot prezenta în prima săptămână de viaţă acidoză lactică, hipoglicemie, cetoză, hepatomegalie, convulsii, iritabilitate, letargie, hipotonie, apnee şi comă.
2. **Diagnostic.** Diagnosticul este confirmat prin teste enzimatice sau teste genetice moleculare.
3. **Management.** În faza acută se poate administra glucoză şi bicarbonat pentru controlul hipoglicemiei şi al acidozei. Terapia de întreţinere presupune un echilibru alimentar. Restricţia de fructoză şi zaharoză este de asemenea recomandată.

D. Boala stocării de glicogen tip I (GSD I). GSD I este cauzată de deficiența de glucoză-6-fosfat (G6Pase).

1. **Manifestări.** O parte din nou-născuții cu GSD I prezintă hipoglicemie severă, însă manifestările apar de obicei între 3-4 luni și cuprind hipoglicemie, acidoză lactică, hepatomegalie, hiperuricemie, hiperlipidemie, eșecul creșterii și convulsii hipoglicemice. Hipoglicemia și acidoza lactică pot apărea la scurt timp (2-4 ore) după naștere.
2. **Diagnostic.** Diagnosticul se poate confirma prin teste enzimatice și teste genetice moleculare.
3. **Management.** În faza acută, tratamentul constă în administrare de glucoză și bicarbonat pentru controlarea hipoglicemiei și al acidozei. Terapia de întreținere ține să normalizarea glicemiei prin alimentație frecventă sau chiar alimentare intra gastrică continuă dacă este necesar. Dieta are un conținut scăzut de grăsimi, zaharoză și fructoză, dar este bogată în carbohidrați.

VII. TULBURARILE CONGENITALE DE METABOLISM ÎNSOȚITE DE CONVULSII.

IEMs trebuie luate în considerare la nou-născuții care manifestă convulsii refractare și explicabile (Tabelul 60.1).

A. Deficiența de biotinidază

1. Biotinidaza este importantă pentru reciclarea vitaminei biotinice, care este un co-factor pentru câteva enzime esențiale carboxilării.
2. **Manifestări.** Copiii cu deficiență profundă de biotinidază netratată prezintă de obicei, între 1 săptămână de viață și 10 ani, hipotonie, convulsii, acidoză metabolică, lactat crescut, hiperamoniemie și simptome cutanate precum eritem alergic, alopecie și infecții recurente virale sau fungice.
3. **Diagnostic.** Diagnosticul este stabilit prin evaluarea activității enzimei biotinidazei din sânge. Teste genetice moleculare pot fi de asemenea utile. Screening-urile metabolice pot detecta deficiența de biotinidază.
4. **Management.** Decompensarea metabolică acută poate fi tratată cu aport de bicarbonat de sodiu. Simptomele se ameliorează de obicei cu biotin (5-10 mg oral zilnic). Copiii cu deficiență de biotinidază diagnosticați înaintea apariției simptomelor (prin screening neonatal) și care sunt tratați cu biotin nu prezintă simptome.

B. Epilepsia piridoxin dependentă

1. Epilepsia dependentă de piroxin este o tulburare autozomal recesivă care apare datorită deficienței enzimatice a antichitinei din calea metabolismului lizinei. Antichitina funcționează ca o piperidein-6-carboxilaza (P6C) α-aminoadipic semialdehida (AASA) dehidrogenaza; prin urmare, deficiența ei duce la acumularea de AASA și P6C. Legăturile tardive inactivează fosfatul piridoxal care este un cofactor în metabolismul neurotransmitatorilor.
2. **Manifestări.** Nou născuții cu epilepsie dependentă de piridoxin prezintă la scurt timp după naștere iritabilitate, letargie, hipotonie, alimentație dificilă și convulsii care sunt de obicei prelungite cu episoade recurente ale statutului epileptic.
3. **Diagnostic.** Diagnosticul este stabilit clinic prin răspunsul la piridoxină. Administrarea a 100 mg de piridoxină IV în timpul monitorizării prin electroencefalogramă (EEG) poate conduce la diminuarea convulsiilor cu răspuns EEG de obicei după o perioadă de câteva minute, însă, au fost descrise și cazuri de întârziere a răspunsului la tratament. Dacă nu se demonstrează un răspuns clinic, doza poate fi repetată până la 500 mg. Piridoxina orală (30 mg/kg/zi) poate duce la reducerea crizelor în 3-5 zile. Diagnosticul poate fi confirmat biochimic prin demonstrarea nivelelor mari de acid pipecolic, ASAA și P6C sau prin testele genetice moleculare.
4. **Management.** În general crizele sunt controlate cu 50-100 mg de Piridoxină zilnic.

C. Epilepsia cu răspuns la piridoxal fosfatază

1. Epilepsia cu răspuns la piridoxal fosfatază este o tulburare autozomal recesivă, care apare prin deficiența de piridoxamin-fosfat-oxidaza (PNPO), o enzimă care transformă formele fosforilate ale piridoxinei și piridoxaminei în piridoxal fosfat activ biologic.
2. **Manifestări.** Nou născuții cu această formă de epilepsie prezintă de obicei în prima zi de viață letargie, hipotonie și convulsii refractare la piridoxină.
3. **Diagnostic.** Diagnosticul este stabilit prin demonstrarea încetării convulsiilor după administrare de piridoxal fosfat (50 mg oral) cu respondent EEG în aproximativ o oră. Glicina și Treonina sunt crescute în ser, iar în lichidul cerebrospinal (LCS) metaboliții monoamin și piridoxal fosfat sunt scăzuți. Teste moleculare genetice sunt disponibile.
4. **Management.** Convulsiile pot fi de obicei controlate cu piridoxal fosfat 30-50 mg/kg/zi în 4 prize.

D. Encefalopatia glicemică (hiperglicemia noncetotică)

1. Encefalopatia glicemică este o tulburare autozomal recesivă care apare datorită deficienței sistemului de scindare al glicinei ducând la degradarea și acumularea ei în țesuturi.
2. **Manifestări.** Pacienții cu formă neonatală de encefalopatie glicemică prezintă letargie, hipotonie, proastă alimentație, convulsii și apnee în câteva zile de la naștere. EEG arată o caracteristică a paternului declanșare-suprimare. Mulți nou născuți ajung la deces în primele săptămâni de viață, în cele mai multe cazuri prin apnee; iar restul dezvoltă retard psihomotor sever. În encefalopatia glicemică tranzitorie, care este secundară imaturității scindării glicinei, testele de laborator și semnele clinice revin la normal între 2-8 săptămâni de viață.
3. **Diagnosticul.** Diagnosticul biochimic este bazat pe demonstrarea nivelurilor ridicate de glicină serică din raportul LCS-seric-glicină (mostrele serice și de LCS trebuie obținute aproape în același timp pentru acuratețea raportului). Testele enzimatice și testele genetice moleculare pot fi folosite pentru confirmarea diagnosticului.

4. **Management.** Nu se cunoaşte nici un tratament eficient pentru encefalopatia glicemică. Benzoatul de sodiu (250-750 mg/kg/zi) poate fi folosit pentru reducerea nivelului de glicină. Receptorii antagonişti dextrometorfan N-metil –D-aspartat (NMDA), memantin, ketamin şi felbamat pot fi folosiţi ca variantă de blocare a efectelor neuroexcitatorii ale glicinei asupra receptorilor NMDA cu posibilitatea ameliorării convulsiilor. Însă cele mai recente studii susţin că aceste tratamente au beneficii limitate.

E. Deficienţa de sulfit-oxidază şi deficienţa de cofactor mobilden

1. Deficienţa de sulfit oxidază este o tulburare autozomal recesivă datorată unui defect enzimatic al sulfit oxidazei. Mobilden este un cofactor atât pentru sulfit oxidaza cât şi pentru xantin oxidaza.
2. **Manifestări.** Sulfit oxidaza şi deficienţa de cofactor mobilden se prezintă în perioadă neonatală cu letargie, convulsii, microcefalie şi retard psihomotor progresiv.
3. **Diagnostic.** Diagnosticul biochimic este stabilit prin demonstrarea sulfocisteinei mărite din urină şi cisteina/hemocisteina scăzută în plasmă. În plus, acidul uric seric este scăzut în deficienţa de mobilden. Testele enzimatice şi cele genetice moleculare sunt disponibile pentru confirmarea diagnosticului.
4. **Management.** Nu se cunoaşte niciun tratament eficient.

F. Tulburări ale metabolismului purinic. Nucleotidele purinice sunt constituenţi celulari esenţiali, care intervin în transferul de energie, reglarea metabolică şi sinteza DNA şi RNA. Unele tulburări ale metabolismului purinic se pot exprima prin convulsii neonatale.

1. **Deficienţa de adenilosuccinat liaza.** Adenilosuccinat liaza (ADSL) catalizează 2 paşi ai sintezei purinei conversia succinilaminoidaza carboxamida ribotida (SAICAR) în AICAR şi adenilosuccinatului (S-AMP) în AMP.
   a. Manifestări. ADSL se pot prezenta sub formă de crize convulsive începând cu primele zile de viaţă. Alte manifestări sunt hipotonia, microcefalia, retard psihomotor şi atrofie craniană, hipomielinizare şi atrofie cerebrală-imagistic.
   b. Diagnostic. Diagnosticul biochimic este bazat pe prezenta SAICAR şi a succiniladenozinei în LCS şi urină. Acesta se confirmă prin teste enzimatice şi teste moleculare genetice.
   c. Management. Nu se cunoaşte un tratament eficient.

VIII. TULBURARI CONGENITALE DE METABOLISM CU HIPOTONIE.

Hipotonia este un simptom comun la nou născuţii bolnavi. Unele IEMs se pot prezenta cu hipotonie predominantă în perioadă neonatală (Tabelul 60.1).

A. Boala mitocondrială

1. Principala funcţie mitocondrială este producerea de adenozin trifosfat (ATP) din oxidarea acizilor graşi şi a zaharurilor prin lanţul transportor de electroni. Aşadar ţesuturile dependente de metabolismul aerob precum creierul, muşchiul şi inima sunt cel mai des afectate în cadrul acestor tulburări.

2. **Manifestări.** În boala mitocondrială manifestările pot debuta la orice vârstă. Nou născuţii cu boala mitocondrială pot prezenta apnee, letargie, comă, convulsii, hipotonie, spasticitate, slăbiciune musculară şi atrofie, cardiomiopatie, tubulopatie renală, hepatomegalie, disfuncţie sau chiar insuficienţă hepatică, acidoză lactică, hipoglicemie, anemie, neutropenie şi pancitopenie. O parte din nou născuţii cu boală mitocondrială prezintă un grup de caracteristici clinice care se încadrează într-un sindrom clinic discret (Tabelul 60.11) însă există adesea o variabilitate clinică considerabilă, şi mulţi indivizi afectaţi nu se încadrează într-un anumit sindrom.
3. **Diagnostic.** Diagnosticul poate fi o provocare pentru clinician. Anomaliile biochimice din boala mitocondrială pot include acidoză lactică, cetoză, prezenţa produşilor intermediari ai acidului tricarboxilic în cantitate mare la testul acidului organic urinar. Histologia muşchiului afectat la indivizii vârstnici se poate prezenta sub formă de fibre zimţate care reprezintă acumularea periferică şi intramiofibrilară de mitocondrii anormale, dar această descoperire este rară la nou născuţi sau copii. Activitatea enzimatică a lanţului respirator poate fi evaluată pe muşchii scheletici, fibroblaste cutanate, ţesut hepatic, dar aceste rezultate pot rămâne nediagnostice. Testele moleculare pentru conţinutul ADN mitocondrial, secvenţierea pentru ADN mitocondrial, şi genele cunoscute ale mitocondriilor nucleare asociate sunt preferate datorită analizelor biochimice şi histologice limitate.
4. **Management.** În prezent nu există terapie care să satisfacă variaţia de boli mitocondriale. Tratamentul rămâne cu spectru larg simptomatic şi nu îmbunătăţeşte semnificativ evoluţia bolii.

B. Sindromul Zellweger

1. **Sindromul Zellweger** este o tulburare a bigenezei peroxizomale. Peroxizomii sunt celule organice care posedă atât funcţii anabolice cât şi catabolice, inclusiv sintetizarea plasmalogenilor – constituenţi importanţi ai membranei celulare şi mielinei, β-oxidare a acizilor graşi cu lanţ foarte lung (VLCFAa), oxidarea acidului fitanic, şi formarea acizilor biliari.
2. **Manifestări.** Nou născuţii cu sindrom Zellweger prezintă de obicei slăbiciune severă şi hipotonie, proastă alimentaţie, suturi dehiscente, convulsii, hepatomegalie, icter, transaminaze crescute, membre inferioare scurte, epiphizii punctate şi trăsături faciale distincte (Tabelul 60.5).
3. **Diagnostic.** Anormalităţile biochimice includ acid fitanic crescut şi VLCFAs, plasmalogeni scăzuţi. Multe proteine sunt implicate în biogeneza peroxizomală. Aşadar analizele complementare permit determinarea proteinei defecte, iar testele moleculare genetice permit confirmarea diagnosticului molecular.
4. **Management.** Nu există un tratament eficient pentru această patologie, iar managementul este în mare parte simptomatic.

IX. TULBURARI CONGENITALE DE METABOLISM CU DISFUNCŢIE HEPATICĂ.

Câteva dintre IEMs pot avea manifestări hepatice în perioadă neonatală (Tabelul 60.2). Galactozemia este cea mai comună cauză metabolică a bolii hepatice

Tabelul 60.11. Sindroame mitocondriale asociate perioadei neonatale
Sindromul Barth
▪ Cardiomiopatie hipertrofică
▪ Miopatie scheletică
▪ Neutropenie
▪ Afectează indivizii de sex masculin (X-linkat)
Sindromul Pearson
▪ Anemia sideroblastică
▪ Neutropenia
▪ Trombocitopenia
▪ Disfuncţia pancreasului exocrin
▪ Tubulopatie renală
Sindromul depleţiei DNA mitocondrial hepatocerebral
▪ Disfuncţie hepatică sau insuficienţă
▪ Hipotonie
▪ Convulsii
▪ Acidoză lactică
▪ Hipoglicemie
Insuficienţă hepatică infantilă tranzitorie datorată defectului de translaţie mitocondrială
▪ Disfuncţie său blocaj hepatic
▪ Hepatomegalie
▪ Alimentaţie proastă/vărsături
▪ Acidoză lactică
▪ Hipotonie
▪ Funcţiile hepatice revin la normal după 3-4 luni

la nou-născuţi. Unele boli mitocondriale se pot prezenta cu hepatopatie în perioadă neonatală (Tabelul 60.11).

A. Galactozemia (vezi Capitolul 26)

1. Galactozemia este o boala autozomal recesivă datorată deficienţei de galactoza-1-fosfat uridiltransferaza (GALT) care acţionează pe calea catabolică a galactozei.
2. **Manifestări.** Simptome tipice galactozemiei apar la nou născut după ingestia de lactoză (glucoză-galactoză dizaharid), fie dintr-o formulă de lapte care conţine lactoză fie din laptele matern. Manifestările clinice includ vărsături, diaree, dificultăţi de alimentare, incapacitatea de a creşte în greutate, hipoglicemie, icter, hepatomegalie, transaminaze crescute, coagulopatie, ascită, insuficienţă hepatică, tubulopatie renală, letargie, iritabilitate, convulsii, cataractă, risc crescut de sepsis cu *Escherichia coli*.
3. **Diagnostic.** Profilul biochimic al galactozemiei include galactoză crescută în ser, galactoza-1-fosfat în celulele roşii şi galactitol în urină. Diagnosticul este confirmat prin teste enzimatice şi teste genetice moleculare. Toate programele de screening neonatal pot detecta galactozemia.
4. **Management.** Se recomandă administrarea unei formule de lapte fără lactoză în primele 3-10 zile de viaţă pentru rezultate optime.

B. Intoleranţa ereditară la fructoză

1. Intoleranţa ereditară la fructoză este o tulburare autozomal recesivă datorată deficienţei de fructoză 1,6-bifosfat aldolaza (aldolaza B) care face parte din calea catabolică a fructozei.
2. **Manifestări.** Manifestările clinice apar atunci când nou-născutul este expus la fructoza din zaharoză (descărcarea glucoză-fructoză) prin consumul de lapte de soia, sau mai târziu la înţărcare când sugarul este expus la fructoza din fructe şi legume. Manifestările precoce includ vărsături, hipoglicemie, iritabilitate, convulsii, letargie, comă, hepatomegalie, icter, transaminaze cresute, coagulopatie, edem, ascită, insuficienţă hepatică şi tubulopatie renală.
3. **Diagnostic.** Diagnosticul este stabilit prin teste enzimatice şi teste moleculare genetice.
4. **Management.** Managementul este bazat pe eliminarea zaharozei, fructozei şi a sorbitolului din dietă.

C. Tirozinemia tip I

1. Tirozinemia tip I este o tulburare autozomal recesivă datorată deficienţei fumarilacetoacetat hidrolaza, care acţionează pe calea catalitică a tirozinei.
2. **Manifestări.** Tirozinemia tip I se poate manifesta în perioada neonatală prin vărsături, diaree, hipoglicemie, septicemie, hepatomegalie, transaminaze crescute, icter, coagulopatie, ascită, insuficienţă hepatică, tubulopatie renală şi miros anormal. (Tabelul 60.4).
3. **Diagnostic.** Modificările biochimice includ succinil acetona urinară crescută, metaboliţi tirozinici (p-hidroxi-fenil-piruvat, p-hidroxi-fenil-lactat şi p-hidroxi-fenil-piruvat) tirozina şi metionina plasmatică mărite. α-fetoproteina serică este mult crescută. Diagnosticul se

poate confirma prin teste enzimatice şi teste moleculare genetice. Screening-urile neonatale metabolice pot testa tirozina şi/sau succinil-acetona pentru diagnosticarea tirozinemiei, însă multe cazuri pot trece neobservate dacă se testează doar tirozina.

4. **Management.** NTCB (1-2 mg/kg/zi în 2 doze) şi dieta săracă în tirozină sunt eficiente în prevenirea simptomelor.

D. Colestaza intrahepatică neonatală cauzată de deficienţa de citrină

1. Colestaza intrahepatică neonatală cauzată de deficienţa de citrină (NICCD) este o tulburare autozomal recesivă datorată deficienţei de citrină, un purtător mitocondrial de glutamat-aspartat (Fig. 60.3).
2. **Manifestări.** NICCD se poate manifesta în perioada neonatală cu colestază intrahepatică tranzitorie, icter prelungit, hepatomegalie, transaminaze mărite, hipoproteinemie, coagulopatie, eşecul creşterii, anemie hemolitică şi hipoglicemie. NICCD nu este o boală gravă, iar majoritatea simptomelor dispar în apropierea vârstei de 1 an dacă afecţiunea este tratată corect.
3. **Diagnostic.** Modificările biochimice includ citrulina plasmatică mărită, arginina, metionina, tirozina-lizina şi raportul treonină: serină crescute. Teste moleculare genetice sunt disponibile. Citrulinele crescute detectate prin screeningul metabolic neonatal pot duce la diagnostic.
4. **Management.** Managementul include suplimentarea aportului de vitamine liposolubile, administrarea formulelor de lapte fără lactoză şi MCTs mărit. De asemenea se recomandă o dietă bogată în lipide şi proteine dar săracă în carbohidraţi.

X. TULBURARI CONGENITALE DE METABOLISM CU CARDIOMIOPATIE.

O parte din tulburările metabolice se pot manifesta predominant prin cardiomiopatie (Tabelul 60.3).

A. Boala stocării de glicogen tip II (boala de pompă)

1. Boala stocării de glicogen tip II (GSD II) este cauzată de deficienţa enzimei acid α-glucozidaza-lizozomală (GAA, acid maltaza) Defectul enzimatic apare în urma acumulării glicogenului fără lizozomi în diferite organe.
2. **Manifestări.** Nou-născuţii cu boală clasică GSD II prezintă de obicei în primele 2 luni de viaţă: hipotonie, slăbiciune musculară, hepatomegalie, cardiomiopatie hipertrofică, dificultăţi de alimentaţie, eşecul creşterii, macroglosie, detresă respiratorie şi pierderea auzului.
3. **Diagnostic.** Testele non-specifice care susţin diagnosticul includ creatinin chinaza serică mărită şi oligozaharida urinară. Diagnosticul este confirmat prin teste enzimatice şi teste moleculare genetice.
4. **Management.** Terapia înlocuirii de enzime cu ajutorul alglucozidazei alfa (Miozim) trebuie iniţiată imediat ce diagnosticul este stabilit; răspunsul la terapia de substituţie enzimatică este mai eficient pentru copiii cu vârsta de până la 6 luni şi înainte ca ventilaţia mecanică să fie necesară.

XI. DIAGNOSTICUL POSTMORTEM.

Dacă un nou-născut ajunge la deces datorită unei presupuse boli metabolice, diagnosticul corect este foarte important pentru a ajuta părinţii prin consiliere genetică în vederea unei noi sarcini. Câteodată, familiile care nu-şi doresc efectuarea unei necropsii complete, permit recoltarea unor probe în vederea stabilirii diagnosticului corect, şi anume:

A. Sânge – atât coagulat cât şi heparinizat. Eşantionul ar trebui centrifugat, iar plasma congelată (limfocitele pot fi salvate pentru cultură)

B. Urina – se îngheaţă

C. Lichidul cerebrospinal – se îngheaţă

D. Biopsie cutanată pentru culturile de fibroblaşti folosite în analiza ADN sau pentru testele enzimatice. Se recoltează 2 probe dintr-o zonă bine perfuzată. Se curăţă foarte bine pielea şi se spală cu apă sterilă, iar probele recoltată se depozitează în soluţie salină sterilă.

E. Biopsie hepatică/muşchi ambele probe recoltate pre-mortem sau post-mortem în cantitate mare, se congelează pentru conservarea integrităţii enzimelor şi a histologiei ţesutului.

F. Altele. În funcţie de tipul bolii, alte ţesuturi precum muşchiul cardiac, creier, rinichi trebuie conservate. Se pot efectua fotografi sau radiografii de schelet dacă nou născuţii prezentau trăsături dismorfice. Dacă se permite efectuarea autopsiei complete aceasta ar trebui realizată.

XII. SCREENINGUL NEONATAL DE RUTINĂ.

Fiecare stat din SUA stabileşte individual ce tulburări sunt evaluate în programul de screening metabolic neonatal. Studiile recente arată că spectrometria (MS/MS) poate fi aplicată în cadrul screeningurilor neonatale. Tehnica este în momentul de faţă folosită în toate statele care oferă posibilitatea de screening pentru IEM tratabile. O listă ce cuprinde testele screening folosite în funcţie de stat se poate găsi pe site-ul guvernamental sau pe site-ul de screening metabolic neonatal naţional şi centrul de resurse genetice (http//genes-r-us.uthscsa.edu/) informaţii utile pentru follow-up şi pentru confirmarea unei tulburări identificate de un screening neonatal sunt disponibile pe site-ul Colegiului American al geneticii medicale: http://www.acmg.net/resources/policies/ACT/condition-analyte-links.htm. Tabelul 60.12 include analizele screeningurilor neonatale şi diagnosticul suspectat.

Tabelul 60.12. Principalele afecțiuni analizate în cadrul screening-ului neonatal și diagnosticele suspectate

Analize	Condiții
Enzima biotinidază	Deficiența de biotinidază
Galactoza mărită și deficiența de enzimă GALT	Galactozemia clasică
Galactoza mărită și GALT normal	Deficiența de galactochinază Deficiența de galactoz-epimerază
C0	Defect de transport al carnitinei
C0; C0/C16 + C18	Deficiență de Carnitin-palmitotransferaza I (CPT I)
C3	Acidemia metilmalonică
C4	Deficiență de acil-CoA dehidrogenază cu lanț scurt (SCAD) Encefalopatia etilmalonică Deficiență de isobutiril-CoA dehidrogenază
C4OH	Deficiența de hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț mediu/scut (M/SCHAD)
C4, C5	Acidemia glutarică 2 Encefalopatia etilmalonică
C5	Acidemia isovalerică Deficiență de acil-CoA deficiența cu lanț scurt/ramificat
C5DC	Acidemia glutarică tip I
C5OH	Deficiența de beta-ketochiolază Deficiența de biotinidază Deficiența de holocarboxilază Deficiență de HMG-CoA liaza Deficiența de metilcrotonil-CoA-carboxilaza (MCC)
C8, C6, C10	Deficiența de acil CoA dehidrogenază cu lanț mediu (MCAD)
C14:1	Deficiența de acil-CoA dehidrogenază cu lanț foarte lung (VLCAD)
C16 and/or C18:1	Deficiența de carnitin palmitotransferaza II (CPTII)

(continuare)

Tabelul 60.12. *(Continuare)*

Analize	Condiții
C16OH ± C18:1-OH	Deficiența de hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung (LCHAD) Deficiența de proteină trifuncțională
Arginina	Argininemia
Citrulina	Deficiența de argininosuccinat liaza (aciduria argininosuccinica) Deficiența de argininosuccinat sintetaza (citrulinemia I) Deficiența de citrină (citrulinemia II) Deficiența de piruvat carboxilaza
Metionina	Homocistinuria Hipermetioninemia Deficiența de glicin-N metiltransferaza (GNMT) Deficiența de adenosilhomocistein hidrolaza
Leucina	Boala urinei cu miros de sirop de arțar (MSUD) Hidroxiprolinuria
Fenilalanina	Fenilcetonuria (PKU) Defect al metabolismului cofactorului biopterin
Tirozina mărită și succinilacetona normală	Tirozinemia II Tirozinemia III
Tirozina normală/mărită și succinilacetona mărită	Tirozinemia I

GALT, galactoza-1-fosfat uridiltransferaza, DC, dicarboxilic, Co-A coenzima A, HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

Bibliografie

Ah Mew N, Lanpher BC, Gropman A, et al. Urea cycle disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2016. **http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/**. Accessed March 31, 2016.

Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2016. **http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/**. Accessed March 31, 2016.

Seashore MR. The organic acidemias: an overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2016. **http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/**. Accessed March 31, 2016.

61 Afecțiuni tiroidiene

Ari J. Wassner și Mandy Brown Belfort

PUNCTE CHEIE

- Hipertiroidismul fetal și neonatal apare în proporție de 1-2% la nounăscuții proveniți din mame cu boală Graves.
- Femeile cu hipotiroidism preexistent sarcinii care sunt tratate corespunzător dau naștere unor copii sănătoși.
- Hipotiroidismul congenital este una dintre cele mai comune cauze de dizabilități intelectuale care pot fi prevenite.
- Hipertiroidismul neonatal este o afecțiune rară ce reprezintă (~1% din cazurile de hipertiroidism infantil) și este aproape întotdeauna tranzitoriu.

I. FIZIOLOGIA TIROIDEI ÎN SARCINĂ. Pe parcusul sarcinii au loc modificări multiple în fiziologia tiroidei.

A. Clearance-ul iodului este crescut. Încă de la începutul sarcinii, accelerarea fluxului sanguin și a filtrării glomerulare duce la creșterea Clearance-ul-ului iodului în plasma maternă. Iodul este de asemenea transportat prin placentă favorizând sinteza iodotironinei de către glanda tiroidă fetală, după primul trimestru de sarcină. Aceste procese cresc necesarul de iod nutrițional matern dar au un impact mic atât asupra concentrației iodului din plasma mamei, cât și asupra funcției tiroidiene materne sau fetale, acolo unde regiunea geografică are suficiente resurse de iod, precum SUA. De asemenea, în regiunile cu aport insuficient de iod, creșterea clearence-ului iodului și tranziția trans-placentară a acestuia poate duce la scăderea tiroxinei (T4), creșterea hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) și la mărirea volumului glandei tiroide materne și fetale. Pentru a asigura un aport adecvat de Iod, suplimentarea cu 150 μg/zi este recomandată tuturor gravidelor și mamelor care alăptează; este important de știut că multe dintre suplimentele vitaminice prenatale nu conțin Iod.

B. Gonadotropina corionică umană (hCG) are activitate intrinsecă slabă tip TSH. Nivelul circulant înalt al hCG din primul trimestru de sarcină duce la o creștere ușoară și tranzitorie a nivelului de T4 liber, însoțită de o supresie parțială a TSH care se rezolvă până la aproximativ 14 săptămâni de gestație.

C. Creșterea nivelului de globulină de legare a tiroxinei (TBG) apare precoce și se dublează până la mijlocul sarcinii, apoi rămâne în platou la nivel înalt. Această creștere se datorează în mare parte scăderii clearence-ului hepatic al TBG și creșterii sializării proteinei stimulată de estrogeni. Acești hormoni favorizează sinteza hepatică a TBG.

D. Creșterea nivelelor totale de triiodotironină (T_3) și T_4 apare la debutul sarcinii ca urmare a creșterii rapide a nivelelor de TBG. Nivelul de free-T_4 crește mai puțin decât cel al T_4 total la începutul sarcinii, iar apoi scade progresiv în trimestrul al doilea și al treilea. Declinul fiziologic este minimal (<10%) în regiunile cu aport suficient de iod dar poate fi mai pronunțat în zonele cu aport limitat sau cu deficit de iod. Testele care măsoară direct free-T_4 pot fi afectate de schimbările TBG și ar trebui folosite pentru monitorizarea funcției tiroidei materne doar dacă sunt disponibile intervale pentru testele specifice și valorile biologice conform trimestrului de sarcină; altfel ar trebui folosit un test al nivelului total de T4.

E. Nivelul TSH scade în primul trimestru, în contextul valorilor ridicate ale hCG și poate scădea tranzitoriu sub valoarea normală prezentă la o femeie în afara sarcinii, în aproximativ 20% din sarcinile normale. După primul trimestru, nivelul TSH revine la normal, fiind același ca al unei femei neînsărcinate.

F. Mecanismul de reglare prin feedback negativ al tractului hipotalamo-pituitar (HTP) rămâne intact pe tot parcursul sarcinii.

G. Metabolismul placentar și pasajul trans placentar. Iodul și TRH (hormon eliberator de tirotropină) străbat placenta. Placenta este de asemenea permeabilă pentru medicamentele antitiroidiene și pentru anticorpii cu receptori stimulanți sau blocanți tip IgG, dar este impermeabilă pentru TSH. T_4 trece de placentă în cantități limitate datorită inactivării placentare a enzimei tip 3 deiodinaza (D3), care realizează conversia T4 la varianta inactivă a T_3. T_3 este inactivat în mod similar de D3 placentar și traversează placenta în cantități mici. În momentul apariției hipotiroxinemiei fetale, transferul materno-fetal de T_4 este crescut, în mod deosebit în trimestrele II și III, ceea ce ajută la protejarea fătului împotriva dezvoltării unui hipotiroidism fetal.

II. HIPERTIROIDISMUL MATERN. Hipertiroidismul complică 0,1-1% din sarcini.

A. Boala Graves reprezintă ≥85% din hipertiroidismul manifestat clinic în timpul sarcini. Hiperemesis gravidarum este asociat cu hipertiroidismul tranzitoriu sub clinic sau moderat care poate fi datorat efectelor TSH-like ale hCG și în mod obișnuit se rezolvă fără tratament.

B. Semnele și simptomele hipertiroidismului pot include tahicardia, palpitațiile, creșterea apetitului, tremur, anxietate, fatigabilitate. Prezența gușii, oftalmopatia, mixedemul sugerează boala Graves.

C. Hipertiroidismul matern prost controlat este asociat cu complicații gestaționale serioase ce includ avortul spontan, nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină, moartea fătului, preeclampsia, decolarea de placentă, furtuna hipertiroidiană și insuficiența cardiacă congestivă.

D. Tratamentul hipertiroidismului matern scade substanțial riscul complicațiilor materne sau fetale asociate.

1. **Medicamentele antitiroidiene** sunt indicate pentru tratamentul **hipertiroidismului moderat și sever.** În primul trimestru, se folosește propil-

tiouracil (PTU) mai degrabă decât metimazol (MMI) datorită posibilelor efecte teratogene ale MMI, care au fost asociate cu aplazia cutis congenita, fistula traheo-esofagiană, sau cu atrezia coanală. Deși PTU a fost asociat la randul său cu malformații precum chisturi faciale/la nivelul gâtului, anomalii de tract urinar, acestea sunt mai puțin frecvente și în general mai puțin severe decât cele cauzate de MMI, iar PTU rămâne tratamentul de elecție al hipertiroidismului în primul trimestru de sarcină. Totuși, pentru că PTU poate cauza mamei disfuncții hepatice severe, în al doilea trimestru, acesta poate fi schimbat cu MMI. Atât MMI cât și PTU traversează placenta, iar fătul este mai sensibil decât mama la efectele medicației antitiroidiene, așa că hipotiroidismul fetal și gușa pot apărea chiar și după administrarea unor doze terapeutice normale pentru mamă. Clinicienii ar trebui să folosească cea mai mică doză terapeutică posibilă și să monitorizeze atent gravida, încercând să mențină un nivel de T_4 la limita superioară, respectiv un nivel TSH la limita inferioară. **Hipertiroidismul subclinic** poate fi monitorizat, fără tratament.

2. **Agenți blocanți β-adrenergici** precum propanolul pot fi utili în controlul simptomelor hipermetabolice; dar totuși, utilizarea pe termen lung a acestora ar trebui evitată date fiind comorbiditățile neonatale asociate inclusiv hipotensiunea, bradicardia și răspunsul slab la hipoglicemie.
3. **Tiroidectomia chirurgicală** poate fi necesară pentru a controla hipertiroidismul femeilor care nu pot primi medicație antitiroidiană datorită alergiilor, agranulocitozei sau în caz de non aderență maternă la terapia medicală. Dacă tiroidectomia este necesară, ar trebui efectuată mai degrabă în alt doilea trimestru de sarcină, decât în primul sau ultimul, atunci când riscurile fetale sunt mai mari.
4. **Iodul** administrat în doză farmaceutică este în general contraindicat deoarece medicația administrată un timp îndelungat poate genera hipotiroidism fetal și gușă. Totuși, o scurtă cură de iod administrată înainte de tiroidectomiei pare o alegere sigură, iar clinicienii ar putea să folosească iodul în cazurile selecționate, atunci când medicația antitiroidiană nu poate fi utilizată. **Iodul radioactiv (RAI)** este contraindicat în sarcină.

E. **Hipertiroidismul fetal și neonatal** apare la aproximativ 1-2% din nou-născuții mamelor cu boală Graves. În acest caz hipertiroidismul apare ca urmare a pasajului trans placentar al receptorilor TSH, care stimulează anticorpii. Nivelul ridicat al acestor anticorpi în serul matern în timpul celui de-al treilea trimestru este predictiv pentru hipertiroidismul fetal și neonatal, de asemenea, în istoricul matern poate exista un copil născut anterior cu aceeași afecțiune. Toate gravidele cu boală Graves ar trebui să fie monitorizate pentru hipertiroidismul fetal, urmărind secvențial bătăile cardiace fetale, ecografiile pentru decelarea gușii fătului precum și dezvoltarea intrauterină a acestuia. Hipertiroidismul fetal poate fi tratat cu medicamente antitiroidiene administrate mamei, însă excesul acestei terapii poate inhiba glanda tiroidă fetală și poate cauza hipotiroidism.

F. **Hipotiroidismul fetal și neonatal în boala Graves maternă.** Expunerea fetală la MMI sau la PTU poate cauza hipotiroidism tranzitoriu care se rezolvă rapid și nu necesită tratament. Anticorpii blocanți ai receptorilor pentru TSH pot cauza hipotiroidism fetal; un efect rar al bolii Graves materne este hipotiroidismul tranzitoriu central, care se poate datora unei inhibiții pituitare apărută în urma unui hipertiroidism intrauterin prelungit.

G. **Sugarii mamelor cu boală Graves** pot prezenta tireotoxicoză sau hipotiroidism neonatal și necesită urmărire atentă după naștere (vezi secțiunea VII).

III. HIPOTIROIDISMUL MATERN.

Hipotiroidismul matern în sarcină poate fi franc (0,3-0,5% din sarcini) sau subclinic (2-2,5% din sarcini).

A. **Cea mai comună cauză a hipotiroidismului matern** în regiunile cu aport suficient de iod este tiroidita cronică autoimună. Alte cauze includ tratamentul bolii Graves, cancerul tiroidian cu tiroidectomie chirurgicală, ablația cu iod radioactiv, hipotiroidismul indus de radioactivitate, hipotiroidismul congenital (CH) și disfuncția pituitară. Tiroidita cronică autoimună este mai frecventă la pacienții cu diabet tip 1. Ocazional, mamele cu istoric anterior de boala Graves devin hipotiroidiene datorită dezvoltării anticorpilor blocanți ai receptorilor TSH.

B. **Semnele și simptomele hipotiroidismului gestațional** includ pierderea în greutate, intoleranța la frig, pielea uscată, parestezii, fatigabilitate, constipație. Acestea pot apărea la debutul sarcinii fără a fi observate, mai cu seama dacă hipotiroidismul este unul moderat.

C **Hipotiroidismul nediagnosticat sau netratat** este asociat cu avortul spontan sau cu complicații materne legate de sarcină precum anemia, preeclampsia, hemoragia post-partum, decolarea de placentă, necesitatea nașterii prin operație cezariană. Efectele adverse asupra fătului sau nou-născutului includ nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină, anomaliile congenitale, detresa respiratorie, decesul fetal sau perinatal. Totuși, complicațiile pot fi evitate prin administrarea tratamentul adecvat al hipotiroidismului, ideal cât mai devreme posibil în sarcină. **Fătul afectat poate prezenta deficite de dezvoltare neurologică, mai ales dacă atât el cât și mama sunt hipotiroidieni în timpul sarcinii** (ex. deficitul de iod sau anticorpi blocanți de receptor TSH).

D. **Femeile cu hipotiroidism preexistent sarcinii care sunt tratate adecvat nasc în mod normal copii sănătoși.** Aceste paciente ar trebui să își crească doză uzuală de L-tiroxina cu 25-30% imediat după oprirea menstruațiilor sau după obținerea unui rezultat pozitiv la testelor de sarcină. Analizele specifice legate de funcționarea glandei tiroide ar trebui efectuate imediat după confirmarea sarcinii, la fiecare 4 săptămâni în prima jumătate a sarcinii, măcar o dată între 26-32 de săptămâni de gestație, și la 4 săptămâni de la schimbarea dozei de L-tiroxina. Nivelul TSH ar trebui menținut în limite specifice trimestrului de sarcină: 0,1-2,5 mU/l în primul trimestru, 0,2-3 mU/l în alt doilea trimestru și 0,3-3 mU/l în ultimul trimestru. Atingerea acestui obiectiv a necesită adesea o creștere a dozei de L-tiroxinei cu 20-50% față de momentul de dinainte de sarcină.

E. **În prezent se recomandă testarea de rutină a funcției tiroidiene** doar pentru femeile care au risc crescut de hipotiroidism, inclusiv cele simptomatice; cu vârsta >30 de ani; care trăiesc într-o zonă cu deficit de Iod; care au istoric familial sau personal de boală tiroidiană; istoric de anticorpi de TPO,

DZ tip 1, iradierea gâtului, obezitate morbidă, infertilitate, avorturi spontane, nașteri premature. Deoarece această strategie detectează doar 2/3 din femeile cu hipotiroidism, mulți autori pledează pentru screeningul universal la debutul sarcinii, dar nici acesta nu a arătat rezultate spectaculoase; prin urmare subiectul rămâne controversat.

F. **Anticorpii blocanți de receptori pentru TSH** traversează placenta și pot cauza hipotiroidism fetal sau neonatal tranzitoriu (vezi secțiunea VI.A.2.e).

IV. GUȘA FETALĂ ȘI NEONATALĂ

A. **Ecografia fetală** efectuată de către un specialist experimentat este o investigație extraordinară pentru diagnosticul intrauterin și monitorizarea gușii fetale.

B. **Boala Graves maternă este cauza cea mai comună de gușă fetală și neonatală**, care rezultă frecvent din hipotiroidismul fetal datorat MMI sau PTU, chiar și după administrarea unor doze mici. Gușa fetală și neonatală poate să apară de asemenea secundar hipertiroidismului fetal datorat receptorilor anticorpilor de recepție-stimulare TSH. Anticorpii receptorilor de TSH pot fi prezenți atât la femeile cu boala Garves activă cât și la femeile cu boală Graves tratată în antecedente, cu tiroidectomie sau ablație RAI. Istoricul matern și testarea anticorpilor serici stabilesc de obicei diagnosticul. Rar, sângele din cordonul fetal este necesar pentru a determina dacă gușa fetală se datorează hipotiroidismului indus de MMI sau PTU, sau hipertiroidismului indus de anticorpii TSH receptori-stimulanți. După naștere, nou născuții expuși in utero la PTU sau MMI elimină repede substanțele; testele pentru tiroidă se normalizează de obicei până la o săptămână de viață, iar tratamentul nu este necesar.

C. **Alte cauze de gușă fetală și neonatală** includ tulburări fetale ale hormonogenezei tiroidiene (de obicei congenitale), excesul ingestiei de iod matern, și deficiența maternă de iod. Toate aceste condiții sunt asociate cu hipotiroidismul fetal sau neonatal; gușa se retrage după normalizarea concentrațiilor de TSH seric prin tratament cu L-tiroxin.

D. **Gușa fetală datorată hipotiroidismului este de obicei gestionată prin tratarea mamei cu L-tiroxin.** Rar, tratamentul ce L-tiroxină injectată intra amniotic este folosit în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină pentru a reduce dimensiunea gușii fetale, atunci când este necesară **prevenția complicațiilor compresive traheo/esofagiene**, inclusiv poli hidramnios, hipoplazia pulmonară, și căi aeriene compromise la naștere.

V. FIZIOLOGIA TIROIDEI LA FĂT ȘI NOU-NĂSCUT

A. **Axa fetală HTP** se dezvoltă relativ independent datorită expresiei placentare mărite de D3, care inactivează T_4 și T_3 din circulația maternă (vezi secțiunea I.G).

B. **Embriogeneza** tiroidei este completă între 10-12 săptămâni de gestație, timp în care glanda tiroidă fetală începe să concentreze iodină, să sintetizeze și să secrete T_3 și T_4. Concentrațiile T_3 și TBG cresc treptat în timpul sarcinii. Nivelele circulante de T_3 rămân scăzute, deși nivelul de T_3 din creier și din glanda pituitară este considerat crescut datorită expresiei locale a deiodinazei tip 2 (D2) care convertește T_4 în hormonul activ tiroidian, T_3. În cadrul hipotiroidismului fetal, supresia activității D2 din creier menține concentrațiile locale de T_3, permițând dezvoltarea normal.

C. TSH-ul din glanda pituitară fetală crește începând cu **jumătatea vârstei de gestație. Mecanismul de feedback negativ al axei HTP** începe în jurul vârstei de 26 săptămâni de sarcină. Valorile circulante ale TSH-ului fetal sunt mărite în concordanță cu cele ale mamei, deși semnificația fiziologică este neclară.

D. **Iodul exogen suprimă sinteza hormonului tiroidian**, această proprietate este numită și efectul Wolff-Chaikoff. Deși glanda tiroidă are abilitatea de a scăpa de efectul supresie unei doze de încărcare cu iod, aceasta nu se maturează până la 36-40 de săptămâni de gestație; prin urmare, copii prematuri sunt mai predispuși la hipotiroidismul indus de iod comparativ cu nou-născuții la termen.

E. **Fiziologia neonatală.** La 30 de minute de la naștere există o creștere dramatică a TSH-ului seric, care atinge nivelul maxim de 80 mU/l la 6 ore de viață. După acest episod TSH scade rapid timp de 24 de ore, apoi mai lent în prima săptămână de viață. Persistența unui TSH crescut este marcată de stimularea neonatală a glandei tiroide, cea ce duce la creșteri accentuate ale T_3 și T_4 seric, cu valori maxime în primele 24 de ore de viață, și cu o ușoară scădere ulterioară.

F. La nou-născuții prematuri, paternul schimbărilor postnatale ale hormonului tiroidian este similar cu cel întâlnit la nou-născuții la termen, dar valul de TSH este mai puțin marcat, iar valorile T_4 și T_3 sunt diferite. La copiii <31 de săptămâni nu apar modificări ale TSH-ului, iar T4 circulant poate să scadă nu să crească în primele 7-10 zile de viață. Valorile hormonilor tiroidieni din cordonul ombilical sunt legate de vârsta gestațională și de greutatea la naștere (Tabelul 61.1).

VI. HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL

A. CH este una dintre **cele mai comune cauze de dizabilitate intelectuală.** Incidența CH variază global; în Statele Unite ale Americii aceasta este de aproximativ 1/2.500 și pare să crească, fiind mai comună între hispanici (1/1.600) și indieni (1/1.757) și mai puțin comună printre non-hispanicii de culoare (1/11.000). Raportul între femei și bărbați fiind de 2:1, CH este de asemenea frecvent la nou-născuții cu trisomia 21, boli congenitale cardiace, și alte malformații congenitale printre care palatoschizis și anomalii renale, scheletale sau gastrointestinale. CH poate fi permanent sau tranzitoriu; hipotiroxinemia cu o creștere întârziată a TSH poate fi cauzată de anumite condiții permanente sau tranzitorii.

1. Cauze de **CH permanent** (vezi Tabelul 61.2)
   a. Disgenezia tiroidiană. Dezvoltarea anormală a glandei tiroide este o cauză de CH permanent în aproape 70% din cazuri. Disgenezia tiroidiană include agenezie, hipoplazie, și ectopie (eșecul dezvoltării normale la nivelul gâtului). Este aproape întotdeauna sporadic, fără risc crescut de apariție ulterioară la

Tabelul 61.1. Intervalul de referință al hormonilor tiroidieni *(M ± SD)* pentru nou-născuții prematuri și la termen

Vârsta gestațională în (săptămâni)	Vârsta			
	La naștere	7 zile	14 zile	28 zile
T_4 total (μg/dl)				
23–27	5,4 ± 2,0	4,0 ± 1,8	4,7 ± 2,6	6,1 ± 2,3
28–30	6,3 ± 2,0	6,3 ± 2,1	6,6 ± 2,3	7,5 ± 2,3
31–34	7,6 ± 2,3	9,4 ± 3,4	9,1 ± 3,6	8,9 ± 3,0
≥37	9,2 ± 1,9	12,7 ± 2,9	10,7 ± 1,4	9,7 ± 2,2
T_4 liber (ng/dl)				
23–27	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,4
28–30	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,7	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,4
31–34	1,5 ± 0,3	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,5
≥37	1,4 ± 0,4	2,7 ± 0,6	2,0 ± 0,3	1,6 ± 0,3
T_3 total (ng/dl)				
23–27	19,5 ± 14,9	32,6 ± 20,2	41,0 ± 24,7	63,1 ± 27,3
28–30	28,6 ± 20,8	56,0 ± 24,1	72,3 ± 28,0	87,2 ± 31,2
31–34	35,2 ± 23,4	91,8 ± 35,8	109,4 ± 41,0	119,8 ± 40,1
≥37	59,9 ± 34,5	147,8 ± 50,1	167,3 ± 31,2	175,8 ± 31,9
TSH (mU/l)				
23–27	6,8 ± 2,9	3,5 ± 2,6	3,9 ± 2,7	3,8 ± 4,7
28–30	7,0 ± 3,7	3,6 ± 2,5	4,9 ± 11,2	3,6 ± 2,5
31–34	7,9 ± 5,2	3,6 ± 4,8	3,8 ± 9,3	3,5 ± 3,4
≥37	6,7 ± 4,8	2,6 ± 1,8	2,5 ± 2,0	1,8 ± 0,9
TBG (mg/dl)				
23–27	0,19 ± 0,06	0,17 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,23 ± 0,06
28–30	0,20 ± 0,05	0,20 ± 0,05	0,21 ± 0,05	0,22 ± 0,06
31–34	0,24 ± 0,08	0,24 ± 0,08	0,23 ± 0,08	0,23 ± 0,08
≥37	0,29 ± 0,06	0,34 ± 0,11	0,28 ± 0,04	0,27 ± 0,07

TSH, hormon de stimulare tiroidiană; TBG, tireoglogulina-globulină care leagă tiroxina.
Sursa: Adaptare după Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5314–5320.

Tabelul 61.2. Interpretarea testelor funcționale tiroidiene și a rezultatelor imagistice din hipotiroidismul congenital și tulburările asociate

Cauze de hipotiroidism	T_4 total	T_4 liber	TSH	TG	Cauze de hipotiroidism	Tratament	Comentarii
Permanent							
Disgenezia	→	→	←	→	Absent, mic sau ectopic	Da	Aproape întotdeauna sporadic
Dishormonogenezie	→	→	←	*	Normal sau mare	Da	De obicei autozomal recesive
Rezistenta TSH	Normal sau →	Normal sau →	←	→	Normal sau mic	Depinde de severitate	Autozomal dominant sau recesiv
Hipotiroidism central	→	→	Normal sau →	→	normal	Da	Nedetectabil la screeningurilor primare de TSH,NB, au și alte deficiente pituitare hormonale
Tranzitoriu							
Medicație antitiroidiana maternal (MMI,PTU)	→	→	←	Normal sau ←	Normal sau mărit	Nu de obicei	Se rezolva într-o săptămână
Anticorpi de TSH receptor-blocanți	→	→	←	→	Normal sau mic	Da	Se rezolva în 2-3 luni

(continuare)

Tabelul 61.2. Interpretarea testelor funcționale tiroidiene și a rezultatelor imagistice din hipotiroidismul congenital și tulburările asociate *(Continuare)*

Cauze de hipotiroidism	T_4 total	T_4 liber	TSH	TG	Aspect imagistic	Tratament	Comentarii
Transient							
Hipotiroxinemia de pre maturitate	↓	↓	Normal	Normal	normal	Controversat	Unii medici tratează nou-născuții mai mici de 27 de săptămâni
Deficient de iod	↓	↓	↑	↑	Normal sau mare	Da†	Iod urinar
Exces de iod	↓	↓	↑	↑	Normal sau mare	Da	Creșterea iodului urinar; mai susceptibili NN <36 VG
Deficitul de TBG	↓	Normal	Normal	Normal	Normal	Nu	-
Hemangiom hepatic	↓	↓	↑	↑	Normal	Da	Rar, de obicei se prezintă după perioada neonatală, poate necesita doze mare de L-tiroxina ± T3

* Absent sau ↓ în defectul sintetic TG, ↑ în alte forme de disormonogeneză.
† Tratați-l cu iod, nu cu L-tiroxină.
TSH, hormon de stimulare a tiroidei; TG, tiroglobulină; NB, nou-născut; MMI, metamazol; PTU, propiltiouracil; TBG, globulină care leagă tiroxina.

viitorii frați/surori. Rar, disgenezia tiroidiană este asociată cu mutații ale unuia dintre factorii de transcripție necesari dezvoltării tiroidei (*PAX8, FOXE1, NKX2.1, NKX2.5*). Clinic, nou-născuții cu disgenezie de tiroidă nu au gușă, au valori scăzute ale T_4 liber și total, TSH mărit și TBG normal. Concentrația serică de tireoglobulină (TG), reflectă cantitatea de țesut tiroidian prezent, și este scăzută în cazurile de agenezie tiroidiană sau hipoplazie. Ecografia confirmă prezența sau absența unei glande tiroide cu dezvoltare normală, pe când scintigrafia cu RAI sau technetium (^{99m}Tc) poate detecta o localizare anormală sau o glandă tiroidă ectopică care este capabilă să concentreze iod.

b. Defectele de sinteză și de secreție a hormonului tiroidian constituie (dishormonogenezia tiroidiană) și sunt responsabile pentru 30% din cazurile de CH, majoritatea acestor defecte sunt recesive și au un risc de recurență la rudele pacienților de aproximativ 25%. Cel mai frecvent defect este activitatea anormală a TPO, care duce la o sinteză deficitară a iodului. Defectele adiționale afectează etapele cheie ale sintezei hormonului tiroidian, cum ar fi sinteza TG, captarea iodului, generarea peroxidului de hidrogen, deionizarea iodotirozinei. **Sindromul Pendred** reprezintă o cauză importantă de surditate senzoneurală asociată gușei, care se datorează unui mic defect de sinteză; totuși hipotiroidismul apare rareori în perioada neonatală. În dishormonogenezie gușa poate fi prezentă. Nivelele de T_4 total și T_4 liber sunt scăzute, TSH este crescut, iar TBG normal. Defectele de sinteză a TG se pot distinge de alte anomalii hormonale tiroidiene măsurând TG seric, care este scăzut în cadrul defectelor sintetice și crescut în alte forme de dishormonogenezie. Față de disgenezia tiroidiană, imaginea ecografică tipică din sindromul Pendred, evidențiază o glandă normal poziționată care poate fi de dimensiuni normale sau mari.

c. Rezistența TSH este de obicei cauzată de mutații ale receptorului TSH. Rareori se datorează unei mutații cu pierdere a funcției în subunitatea stimulatoare Gs, care unește legăturile TSH de acțiunea receptorului TSH (osteodistrofia ereditară Albright). În cadrul rezistenței TSH glanda tiroidă este mică, T_4 este normal sau scăzut, iar TSH crește direct proporțional cu severitatea hipotiroidismului conform gradului de rezistență a TSH.

d. Hipotiroidismul central (hipotalamo-pituitar) este mai puțin frecvent, comparativ cu hipotiroidismul primar. Deși în trecut această afecțiune se considera a fi rară, ea poate să fie mai comună decât se credea, cu o incidență de 1/25.000 – 1/16.000. Copiii afectați au dese ori și alte deficite hormonale și pot avea semne de disfuncție pituitară precum hipoglicemie, microfalus, anomalii faciale de linie mediană. Displazia septo-optică este o cauză importantă de hipotiroidism central. Gușa nu este prezentă. T_4 total și T_4 liber sunt scăzute, TSH este scăzut sau normal, iar TBG normal. Dacă hipotiroidismul central este suspicionat, se monitorizează valorile cortizonului, ale hormonului de creștere și de asemenea se efectuează examen MRI pentru a vizualiza hipotalamusul și hipofiza. Eșecul identificării defectelor asociate tractului hipotalamo-hipofizar, în special a deficienței adenocorticotropice și a hormonului de creștere poate duce la morbiditate și mortalitate crescută.

2. Cauze **tranzitorii de CH** (Tabelul 61.2)

a. Medicația antitiroidiană. Conform discuției anterioare din secțiunea IV.B expunerea intrauterină la MMI sau PTU poate cauza hipotiroidism fetal tranzitoriu care se rezolvă în prima săptămână de viață și nu necesită tratament. Timpul de înjumătățire al MMI este de 4-6 ore, iar cel al PTU de 1,5-5 ore.

b. Excesul de iod. Nou-născuții pot fi expuși la exces de iod în perioada prenatală sau neonatală. Sugarii prematuri sunt deosebit de sensibili la efectele supresiei tiroidiene ale excesului de iod (vezi secțiunea V. D), ca de exemplu soluțiile antiseptice topice (betadina) soluții de contrast radiologice și medicației (amiodarona). Iodul este excretat în laptele matern și poate fi în exces la mamele care ingeră mari cantități de alge (Corea). La nou-născuții cu hipotiroidism dat de excesul de iod, poate fi prezentă gușa, T_4 este scăzut, iar TSH mărit. RAI sau ^{99m}Tc este blocat de excesul de iod, iar ecografia arată o glandă poziționată normal care poate avea dimensiuni mari.

c. Deficitul de iod reprezintă cea mai comună cauză de hipotiroidism tranzitoriu în întreaga lume, mai ales la prematuri, dar este mai puțin frecventă în Statele Unite, aceasta fiind o regiune cu aport suficient de iod. Prematurii care nu sunt expuși la soluții antiseptice care conțin iod (betadina) riscă să dezvolte deficit nutrițional de iod prin nutriție parenterală, formule standard pentru prematuri și uneori prin alimentația naturală de la (mame cu aport dietetic insuficient de iod).

d. Hipotiroxinemia tranzitorie de prematuritate este mai frecventă la nou-născuții de până la 31 de săptămâni de gestație. Factorii etiologici includ imaturitatea tractului hipotalamo-pituitar (mai ales la nou-născuții <27 săptămâni de gestație), boala acută și medicația (dopamină, steroizi). T4 scăzut, iar cu T_4 total mai mic decât T4 liber. Față de hipotiroidismul primar, în hipotiroxinemia tranzitorie TSH este mai degrabă normal decât mărit.

Studiile observaționale efectuate pe prematuri au demonstrat o asociere a hipotiroxinemiei tranzitorii cu efectele adverse pe termen scurt și lung, inclusiv deces neonatal, hemoragie intraventriculară, leucomalacie periventriculară, paralizie cerebrală, deficit intelectual, eșec școlar. Totuși studiile randomizate ale suplimentarii cu L-tiroxină nu au putut evidenția un efect benefic, prin urmare nivelul până la care scăderea T_4 poate cauza efecte adverse este neclar. Tratamentul este controversat dar dacă este administrat poate fi benefic pentru nou-născuții <27 săptămâni de gestație.

e. Anticorpii blocanți ai receptorului TSH reprezintă 1-2% din totalul cazurilor de CH și apar la 1/18.000 nou-născuți vii în contextul unei boli tiroidiene autoimune materne. Acești anticorpi IgG traversează placenta și persistă în circulația neonatală, având un timp de înjumătățire de aproximativ 2 săptămâni. Anticorpii blocanți și stimulanți ai receptorului TSH pot fi prezenți simultan, iar proporția lor relativă poate să se schimbe cu timpul. Hipotiroidismul neonatal persistă în mod tipic 2-3 luni și depinde de titrul inițial și de capacitatea activității receptorilor blocanți. La acești nou-născuți lipsește gușa. T4 este scăzut, TSH ridicat, iar TBG normal. Concentrațiile mari de anticorpi blocanți de TSH pot fi măsurate în serul matern și neonatal. La scintigrafia tiroidiană captarea iodului este slabă sau absentă, dar glanda tiroidă este normal poziționată și vizibilă ecografic.

f. Hemangioamele hepatice mari pot fi asociate cu hipotiroidismul sever, primar refractar, datorat exprimării masive a hormonilor tiroidieni care inactivează D3, prin prezența hemangiomului. Cazurile se descoperă tipic după perioada neonatală, pe măsură ce hemangiomul creste. Pentru tratament sunt necesare doze mari de L-tiroxină și ocazional se adaugă T_3. Hipotiroidismul se rezolvă în timp pe măsură ce hemangiomul regresează.

3. **Hipotiroxinemia cu creșterea întârziată a TSH (CH atipic)** se datorează adesea recuperării post sindrom eutiroidian, dar necesită o diferențiere față de hipotiroidismul tranzitoriu și de forma ușoară a CH permanent. Această afecțiune este mai frecventă la nou-născuții ELBW (<1.000 g, cu o incidență raportată de 1/58), VLBV (<1.500 g, cu incidența raportată de 1/95) și alți nou-născuții grav blnavi inclusiv cei cu boală cardiacă congenitală. Gemenii mono zigoți discordanți pentru CH pot prezenta o creștere întârziată a TSH deoarece amestecul de sânge fetal din periaoda prenatală permite tiroidei geamănului normal să compenseze CH-ul geamănului afectat. Creșterea întârziată a TSH poate fi ratată la screeningul neonatal inițial, mai ales în programele care folosesc TSH ca metodă primară (vezi secțiunea VI.B.1). Unele programe de screening necesită retestare la 2-6 săptămâni pentru nou-născuții cu risc ridicat de creștere întârziată a TSH, dar puține astfel de programe repetă testarea pentru toți nou-născuții.

B. Diagnostic. Mai mult de 95% din nou-născuții cu CH sunt asimptomatici la naștere, dar screeningul neonatal universal permite diagnosticul și tratamentul precoce, ducând la rezultate optime ale neuro-dezvoltării. În Statele Unite, 1.600 de cazuri de dizabilități intelectuale sunt prevenite anual prin screeningul neonatal pentru CH.

1. **Screening neonatal pentru CH** se face de rutină în majoritatea, țărilor dezvoltate, dar încă nu este efectuat în multe zone aflate în curs de dezvoltare. Screeningul este obligatoriu prin lege în statele din SUA, dar protocoale specifice de screening și valorile limită variază în funcție de stat. Unele programe măsoară TSH ca metodă de screening primar, altele măsoară T_4, urmat de TSH dacă T_4 este scăzut. Fiecare abordare are avantaje și dezavantaje. Puține state măsoară atât T_4 cât și TSH în cadrul screeningului inițial pentru toți nou-născuții, sau pentru o subgrupă de nou-născuții cu risc foarte înalt, ceea ce este ideal, dar costisitor ca și strategie.
2. În Massachusetts, protocolul de screening indică măsurarea T_4 urmată de TSH la nou-născuții care au T_4 <13 mg/dl sau la cei care au o valoare cu 10% mai mică decât valorile normale pentru ambele variabile. În plus TSH este măsurat în toate cazurile pentru nou-născuții din terapie intensivă, nou-născuții <1.500 g pentru cei cu istoric familial, sau semen clinice de hipotiroidism, sau dacă proba anterioară a fost compromisă (recoltată prea devreme, tehnică incorectă). Nivelul TSH este considerat ridicat dacă are o valoare mai mare sau egală cu 25 mU/l pentru nou-născuții <24 de ore de viață, >20 mU/l pentru nou-născuții cu vârsta de 24-96 ore, >15 mU/l pentru nou-născuții de peste 96 de ore. Sugarii cu rezultate anormale ale screeningului ar trebui evaluați urgent de un endocrinolog pediatru (vezi secțiunea VI.B5 și Fig. 61.1).
3. **O probă recoltată pe hârtie specială de filtru** ar trebui trimisă la laborator pentru fiecare nou-născut ideal între 48 și 72 de ore de viață, deși adesea intervalul de timp nu este fezabil din cauza externării precoce a nou-născuților sănătoși. Pentru nou-născuții externați mai devreme de 48 de ore proba ar trebui trimisă înainte de externare. Sugarii testate și externați înainte de 24 de ore ar trebui retestați între 48-72 ore de viață pentru a minimaliza riscul unui rezultat fals negativ. În cazul nou-născuților transferați la alt spital, unitatea primitoare trimite proba pentru test dacă nu se confirmă că aceasta a fost deja trimisă de către primul spital. Pentru nou-născuții <1.500 g, ar

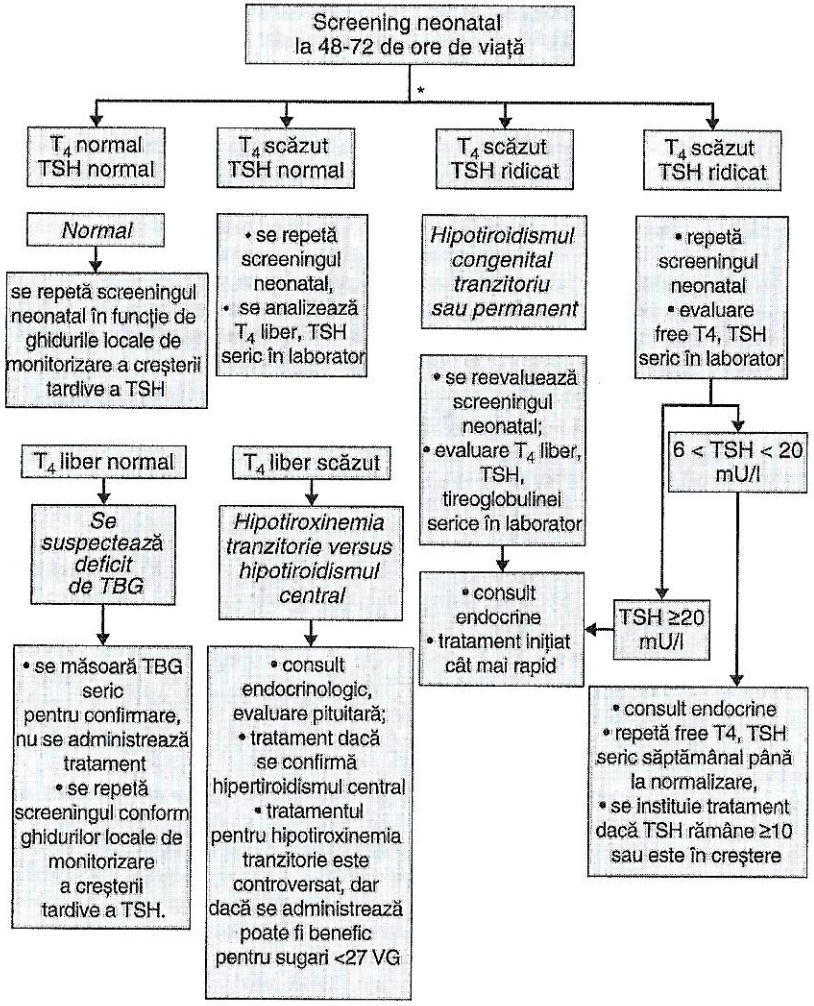


Figura 61.1. Abordare sugerată pentru screeningul neonatal al hipotiroidismului la prematurii spitalizați. *În SUA, protocoalele de screening și valorile limită variază ușor în funcție de stat. TSH, hormon de stimulare a tiroidei; TBG, globulină care leagă tiroxina. (Modificat după Brodsky D, Ouellette MA, eds. *Primary Care of the Premature Infant.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008.)

trebui trimise probe repetate la 2, 6 și 10 săptămâni de viață, datorită riscului mare de creștere întârziată a TSH (vezi secțiunea VI.A.3).

4. **În prezența semnelor clinice de hipotiroidism** (constipație, hipotermie, tonus diminuat, tegumente marmorate, icter prelungit, proastă alimentație, limbă lungă, fontanelă posterioară deschisă) trebuie trimise imediat testele funcționale tiroidiene, chiar dacă screeningul neonatal inițial a fost normal. Rar, programele de screening trec cu vederea cazurile de CH ca rezultat al descărcării precoce, anormale a hormonilor tiroidieni secundar (transferului spitalicesc, nașterii la domiciliu, nou-născuți bolnavi sau prematuri), erori de laborator, evaluare TSH întârziată, sau eroare umană. Testele primare de screening neonatal pot rata copiii cu hipotiroidism central (pituitar). Hipotiroidismul dobândit (dat de excesul expunerii postnatale la iod) poate fi ratat și la screeningul neonatal.

5. **Urmarea screeningului neonatal pentru CH** la nou-născuții prematuri spitalizați este evidențiată în Fig. 61.1. Protocoalele de screening și valorile limită pentru T_4 și TSH variază în funcție de programul de screening (vezi secțiunea VI.B2).
   a. Fiecare nou-născut cu rezultate anormale ale screeningului ar trebui să fie imediat evaluat. Se recomandă un consultul de endocrinologie pediatrică. Ar trebui efectuat un examen fizic și de asemenea istoricul matern și familial necesită reevaluare. Testele pentru funcția tiroidiană ar trebui repetate în urmatoarele 24 de ore. Majoritatea nou-născuților cu nivel inițial de TSH >50 mU/L au o formă permanentă de CH. Dacă TSH ul inițial este între 20 și 40 mU/l, CH-ul poate fi tranzitoriu. Dacă pacientul nu poate fi evaluat prompt, tratamentul ar trebui inițiat imediat ce diagnosticul a fost confirmat. Dacă T_4 total este scăzut dar nivelul TSH nu este ridicat, ar trebui măsurat nivelul T_4 liber pentru a exclude deficitul de TBG. Pacienții cu deficit de TBG au în mod obișnuit nivel de free T_4 normal și sunt aproape întotdeauna de sex masculin (afecțiunea este X linkată); acest diagnostic ar trebui confirmat prin măsurarea TBG seric. Dacă atât T_4 total cât și T_4 liber sunt scăzute, dar TSH nu este crescut, ar trebui suspicionat hipotiroidismul central sau hipotiroxinemia tranzitorie de prematuritate. În aceste cazuri consultul unui endocrinolog poate fi util pentru evaluare, diagnostic și tratament.
   b. Măsurarea **TG seric, ecografia tiroidiană și/sau scintigrafia tiroidiană RAI sau ^{99m}Tc** poate diferenția disgeneza tiroidiană de defectele de sinteză ale hormonului tiroidian, respectiv afecțiunile care sunt tranzitorii versus cele permanente. Aceste teste sunt necesare dacă se suspectează hipotiroxinemia tranzitorie de prematuritate (vezi secțiunea VI.A.2d). Scintigrafia tiroidiană este utilă în detectarea țesutului tiroidian ectopic sau disgenetic atâta timp cât TSH seric este >30 mU/l. **Tratamentul nu trebuie întârziat în așteptarea scintigrafiei tiroidiene.** Dacă scintigrafia nu poate fi efectuată în 5 zile de la diagnostic, ar trebui amânată până la vârsta de 3 ani, moment în care terapia cu înlocuitorii hormonului tiroidian poate să fie întreruptă în siguranță pentru o perioadă scurtă de timp. Spre deosebire de scintigrafia tiroidiană, ecografia poate fi efectuată la orice oră, indiferent de concentrația TSH.
   c. Vârsta osoasă poate fi utilă pentru aprecierea severității și duratei hipotiroidismului intrauterin dar nu modifică de obicei managementul și este efectuată rar.

C. **Tratament și monitorizare.** Neuro-dezvoltarea optimă în CH depinde de inițierea precoce a tratamentului adecvat.

1. **Pentru nou-născuții cu suspiciune de CH tranzitoriu sau permanent,** L-tiroxina trebuie administrată în doze de **10-15 µg/kg/zi,** iar pentru

nou-născuții cu T_4 foarte scăzut și TSH foarte crescut se folosesc concentrații mai mari. Țelul tratamentului constă în normalizarea nivelului de hormoni tiroidieni cât mai curând posibil, până la atingerea pragului T_4 10-16 μg/dl, T_4 liber 1,4-2,3 ng/dl și TSH 0,5-5 mU/l. În mod obișnuit, nivelul de T_4 se va normaliza în mai puțin de o săptămână, iar cel al TSH-ului în mai puțin de 2 săptămâni de la inițierea terapiei. Retestarea T_4 și TSH se face la o săptămână după inițierea tratamentului, apoi la fiecare 1-2 săptămâni până când nivelul hormonilor tiroidieni se normalizează, la 2-4 săptămâni după orice schimbare a dozei și la fiecare 1-2 luni în primul an de viață. Nonaderența la tratament poate să aibă consecințe serioase permanente asupra neuro-dezvoltării nou-născutului și trebuie luată în cosiderare ori de câte ori testele funcționale tiroidiene nu se normalizează sub tratament.

2. Tabletele de **L-tiroxin** ar trebui pisate și administrate direct sugarului sau amestecate într-o cantitate mică de apă/suc/lapte matern. Formulele bazate pe soia, sulfatul feros, suplimentele de calciu, și fibrele interferă cu absorbția L-tiroxinei și ar trebui administrate la cel puțin 2 ore distanță de aceasta; nu există preparate lichidiene de L-tiroxină disponibile în comerț.

3. Pentru **prematurii cu suspiciune de hipotiroxinemiei tranzitorie de prematuritate**, indicațiile terapeutice sunt dificil de stabilit, datorită datelor incomplete asupra riscurilor și beneficiilor tratamentului. Deși majoritatea studiilor observaționale au găsit o asociere între concentrația serică scăzută de T_4 și creșterea morbidității și mortalității la prematuri; un studiu recent a arătat că nivelul mare de T_4 liber, este asociat cu rezultate slabe în cea ce privește dezvoltarea. În plus, numeroasele studii randomizate, nu au putut demonstra un beneficiu pe termen scurt și lug al administrării de rutină a L-evotiroxinei pentru toți prematurii. Unii medici preferă să trateze sugarii <27 VG, datorită presupusei imaturități hipotalamo-hipofizare, dar această practică este controversată. Nou-născuții cu nivele serice persistente de TSH între 10 și 20 mU/l, sau cu nivel TSH în creștere sunt de obicei tratați. Doza de start pentru L-tiroxin este de **8 μg/kg/zi**, mai mică decât doză de start administrată în cazul CH.

4. La sugari cu **suspiciune de CH tranzitoriu, poate fi întreruptă temporar medicația (de probă), după vârsta de 3 ani** când dezvoltarea creierului dependentă de hormonii tiroidieni este completă. De obicei, la copiii cu hipotiroidism tranzitoriu doză necesară pentru a menține funcția tiroidiană normală nu crește proporțional cu vârsta așa cum se întâmplă în CH permanent.

D. Prognostic. Dacă diagnosticul este stabilit precoce, iar tratamentul se inițiază promt efectele neuro-dezvoltării pot fi excelente la sugarii cu CH. La copiii cu CH sever au fost raportate în mod particular deficite subtile în procesarea vizuo-spatială, memorie, și funcția senzorio-motorie dar semnificația clinică a acestor deficiențe este controversată. În contrast la sugarii al căror diagnostic este întârziat, pot apărea probleme grave de ordin cognitiv și comportamental, care depind de severitatea CH și de timpul până la inițierea tratamentului.

VII. HIPERTIROIDISMUL NEONATAL

este neobișnuit (afectând <1% din copiii cu hipertiroidism) și este aproape întotdeauna tranzitoriu. Majoritatea nou-născuților cu hipertiroidism provin din mame cu boală Graves, rare ori hipertiroidismul permanent poate să fie cauzat de o mutație activatoarea a receptorului TSH; afecțiune care este de obicei transmisă autozomal dominant și poate necesita îndepărtarea sau ablația glandei tiroide.

A. Incidența. Incidența totală a hipertiroidismului neonatal este de aproape 1/25.000. Din totalul de sugari născuți din mame cu boala Graves 1-5% dezvoltă hipertiroidism.

B. Patogeneza. Majoritatea cazurilor de hipertiroidism neonatal apare datorită anticorpilor materni stimulanți ai receptorului TSH dobândiți trans placentar de către făt. Rareori atât anticorpii stimulanți cât și cei blocanți ai receptorului TSH sunt prezenți simultan. În aceste cazuri, sugarii pot prezenta inițial hipotiroidism dat de anticorpii blocanți potenți; iar hipertiroidismul poate să apară mai târziu datorită Clerance-lui rapid al anticorpilor blocanți în comparație cu anticorpii stimulanți. Mai frecvent, hipertiroidismul neonatal poate să apară secundar hipotiroidismului cauzat de pasajul trans placentar al MMI sau PTU, care sunt excretate tipic în prima săptămână de viață.

C. Hipertiroidismul neonatal apare de obicei odată cu activarea bolii Graves materne, dar poate să mai apară la sugarii proveniți din mame cu boală Graves care au în antecedente tiroidectomie totală sau ablație RAI. Aceste mame nu mai au hipertiroidism dar pot continua să producă autoanticorpi receptori TSH. Dacă nivelul seric matern de anticorpi stimulanți ai receptorilor TSH este mărit, crește riscul de hipertiroidism neonatal, dar valorile exacte ale acestor anticorpi diferă în funcție de sensibilitatea testului folosit.

D. Rezultate clinice. Tireotoxicoza neonatală se manifestă de obicei la sfârșitul primei săptămâni de viață odată ce medicația antitiroidiană maternă este eliminată din circulația nou-născutului, dar poate să apară și mai devreme. Manifestările clinice includ prematuritatea, restricția de creștere intrauterină, tahicardie, iritabilitate, eșecul creșterii, gușă, ochi proeminenți, hipertensiune, craniosinostoză. Aritmia și boala cardiacă congestivă pot fi amenințătoare de viață. Rareori tireotoxicoza neonatală poate să se prezinte cu semne și simptome sugestive pentru o infecție virală congenitală, inclusiv hepatosplenomegalie, peteșii, insuficiență fulminantă de organ, coagulopatie. Diagnosticul se bazează pe istoricul matern de boală Graves, pe un nivel înalt de anticorpi stimulanți ai receptorilor TSH, creșterea nivelului T4 total, T_4 liber și supresia TSH.

E. Tratament

1. **MMI** (0,5-1 mg/kg/zi divizat în 3 doze) este folosit pentru a trata tireotoxicoza neonatală. PTU (5-10 mg/kg/zi divizat în 3 doze) este de asemenea eficient dar nu este recomandat de primă intenție datorită riscului hepatotoxic.
2. În hipertiroidismul sever, poate fi folosit **un preparat iodin** pentru a bloca eliberarea imediată a L-tiroxinei. Soluția Lugol (iodură de potasiu

100 mg/ml și iod 50 mg/ml) sau SSKI (iodură de potasiu 1 g/ml) poate fi administrată (1 picătură de 3 ori/zi timp de 10-14 zile).

3. **β-blocanții** cu propanol (2 mg/kg/zi în 3 prize) sunt folosiți pentru a controla tahicardia. Dacă apare insuficiența cardiacă congestivă, beta blocantul ar trebui întrerupt, luând în calcul tratamentul cu digoxin sub îndrumarea unui cardiolog.
4. Terapia adjuvantă pentru cazurile severe poate include **prednisolon** (1-2 mg/kg/zi).
5. **Terapia de suport** menține oxigenarea adecvată, echilibrul lichidian, aportul caloric și nutrițional necesar pentru creștere și reglarea temperaturii.
6. **Cursul tratamentului.** Testele funcției tiroidiene (T_4 liber, T_3 total, TSH) se repetă inițial la fiecare câteva zile, iar doză terapeutică a medicației anititiroidiene este ajustată pentru a menține nivele hormomale în limite normale. Tratamentul durează de obicei 2-3 luni, dar poate fi necesar timp îndelungat. Odată ce afecțiunea este sub control sugarul poate fi externat, dar trebuie monitorizat îndeaproape. Soluțiile de iod se administrează timp de 10-14 zile, sugarii sunt înțărcați de la beta blocant în funcție de frecvența cardiacă, iar doză medicației antitiroidiene este ajustată în funcție de nivelul T_4 și de simptomatologia clinică.

F. **Prognosticul.** Diagnosticarea tardivă și tratamentul inadecvat sunt asociate cu efecte severe pe termen lung inclusiv craniosinostoză, eșecul creșterii, întârziere de dezvoltare, hiperactivitate. Studiile unor cazuri seriate mai vechi înregistrează o mortalitate de 10-20%, dar dacă diagnosticul se stabilește precoce și tratamentul este cel potrivit majoritatea nou-născuților își îmbunătățesc rapid starea clinică, iar terapia poate fi sistată după 2-3 luni. Rareori hipotiroidismul central persistent poate să apară ca rezultat al unei expuneri fetale a tractului hipotalamo-pituitar la nivele crescute de hormoni tiroidieni într-o perioadă critică de dezvoltare.

VIII. MEDICAȚIA TIROIDIANĂ MATERNĂ ȘI ALĂPTAREA

A. **MMI** și **PTU** sunt excretate prin laptele matern, dar în cantități mici. Alăptarea este considerată sigură pentru mamele care primesc doze de MMI sub 30 mg/zi sau de PTU sub 300 mg/zi. Administrarea MMI este preferată înaintea PTU la mamele care alăptează datorită riscului hepatotoxic al PTU.

B. **Propanolul** este excretat în laptele matern doar în cantități foarte mici. În general este considerat sigur pentru alăptare, fără nici o altă precauție specială.

C. **L-tiroxina** este transferată în laptele matern, în mod similar cu T4 endogen la mamele eutiroidiene. De aceea alăptarea este sigură pentru mamele care primesc suplimente de L-tiroxin.

D. **Iodul** este excretat prin laptele matern, iar statusul iodin al copiilor alăptați exclusiv la sân este dependent de statusul iodin al mamei. Chiar și în regiunile considerate cu aport suficient de iod precum Statele Unite, femeile

însărcinate sau care alăptează ar trebui să ia cam 150 mg/zi de supliment de iod. Este important de reținut faptul că multe vitamine prenatale nu conțin iod. Nou-născuții prematuri sunt predispuși în mod particular la efectele supresoare ale excesului de iod asupra tiroidei, lucru care poate duce la hipotiroidism sub clinic sau hipotiroidism manifest. Excesul de iod matern poate să provină din dietă (alge) sau din expunerea la agenți antiseptic locali care conțin iod (betadina) folosiți în timpul travaliului sau nașterii.

Bibliografie

Brown RS. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood, and adolescence. **http://www.thyroidmanager.org**. Updated March 2012.

Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 363–384.

National Newborn Screening and Global Resource Center. Newborn screening. **http://genes-r-us.uthscsa.edu/resources/newborn/newborn_menu.htm**. Accessed June 29, 2015.

Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290–2303.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–1125.

62 Efectele diabetului matern asupra nou-născutului

Terri Gorman

PUNCTE CHEIE

- Majoritatea copiilor proveniți din mame diabetice sunt născuți de femeile cu diabet gestațional sau cu diabet pregestațional tip II, și mai puțin din mame cu diabet de tip I.
- Diabetul pregestațional se asociază puternic cu anomaliile congenitale, cu mortalitatea perinatală și prematuritatea, fiind strâns legat de controlul glicemic periconcepțional.
- Frecvent, morbiditatea neonatală asociată cu diabetul gestațional include macrosomia, hipoglicemia postnatală, prematuritatea și traumatismul la naștere.
- Prezența hiperglicemiei prenatale duce la creșterea complicațiilor metabolice neonatale, inclusiv obezitate, metabolism scăzut al glucozei, și potențiale întârzieri în dezvoltarea nerurologică, mai târziu în viață.

I. CONTEXT. Diabetul zaharat în timpul sarcinii este asociat cu risc crescut de complicații fetale, neonatale și de-a lungul vieții copilului. Deși efectele adverse ale diabetului zaharat și ale hiperglicemiei în timpul sarcinii au fost observate de sute de ani, istoria modernă a ierarhizări diabetului zaharat gestațional a început în 1949 cu clasificarea Priscilla White a diabetului matern, variind de la diabetul gestational până la diabetul insulino-dependent de lungă durată cu complicații sistemice (Tabelul 62.1). Cel mai important, White a subliniat relația dintre boala maternă și rezultatele slabe perinatale. În 1952, Jorgen Pedersen a avansat studiul legat de diabet la femeile gravide și la descendenții acestora prin evidențierea unui mecanism de conducere a hiperglicemiei materne către hiperinsulinism fetal, explicând astfel multe dintre complicațiile neonatale. Eforturile sale au dus la îmbunătățirea monitorizării prenatale și a gestionării diabetului zaharat în timpul sarcinii, reducând incidența efectelor adverse perinatale. Cu toate acestea, incidența obezității și a diabetului zaharat de tip 2 crește, iar pe măsură ce știința avansează, vom putea înțelege mai bine impactul metabolic pe termen lung al expunerii la obezitate precum și efectele diabetului asupra unui făt aflat în curs de dezvoltare. Astfel intrăm într-o nouă eră care va necesita vigilență atât din partea mamelor cât și a urmașilor lor.

II. CLASIFICAREA DIABETULUI ÎN SARCINĂ. Sarcina în sine este caracterizată de o creștere a rezistenței la insulină, deoarece prin progresie aceasta atinge

Tabelul 62.1. Clasificarea White a diabetului matern

Diabet gestațional GD	Nu este cunoscută prezența diabetului înaintea sarcinii
	Test anormal de toleranță la glucoză în timpul sarcinii
Dieta GD	Euglicemia menținută numai prin dietă
GD insulină	Dietă insuficientă; Necesitatea insulinei
Clasa A:	Diabetul chimic; intoleranță la glucoză înainte de sarcină; tratată numai prin dietă; rareori întâlnită
	Prediabet; istoricul copiilor >4 kg sau născuți morți inexplicabil după vârsta de 28 de săptămâni
Clasa B:	Insulino-dependent; debut după vârsta de 20 de ani; durata 10 ani
Clasa C:	C_1: Debut la vârsta de 10-19 ani
	C_2: Durata 10-19 ani
Clasa D:	D_1: Debut înainte de vârsta de 10 ani
	D_2: Durata 20 de ani
	D_3: Calcificarea vaselor piciorului (boala macrovasculară)
	D_4: Retinopatia benignă (boala microvasculară)
	D_5: Hipertensiune arterială (fără preeclampsie)
Clasa F:	Nefropatie cu 500 mg/zi proteinurie
Clasa R:	Retinopatie proliferativă sau hemoragie vitroasă
Clasa RF:	Criteriile pentru ambele clase R și F coexistă
Clasa G:	Multe eșecuri de reproducere
Clasa H:	Dovezi clinice ale bolii cardiace arteriosclerotice
Clasa T:	Transplantul renal precoce

Notă: Toate clasele de sub A necesită insulină. Clasele R, F, RF și T nu au criteriu pentru vârsta debutului sau durata bolii, dar apar de obicei în diabetul pe termen lung.
Sursă: Modificat după Hare JW. Gestational diabetes. In: *Diabetes Complicating Pregnancy: The Joslin Clinic Method.* New York, NY: Alan R. Liss; 1989.

rezistența maximă la insulină în timpul celui de-al treilea trimestru. O stare de rezistență relativă la insulină are loc în timpul sarcinii ca urmare a acțiunilor diferiților hormoni placentari, inclusiv hormonul lactogen placentar, progesteronul, prolactina, hormonul de creștere placentară și cortizolul. În timp ce hormonii de sarcină crează un mediu pentru dezvoltarea normală a fătului, aceștia lasă o marjă de eroare mai restrânsă, în care tendința de intoleranță la carbohidrați a femeilor poate deveni evidentă. Acest capitol va analiza atât

efectele diabetului zaharat (DM, diabetes mellitus) diagnosticat înainte de concepție (diabetul pregestațional), cât și pe cele ale diabetului apărut în timpul sarcinii, diagnosticat în mod caracteristic în cel de-al doilea până în cel de al treilea trimestru (diabet gestational [GDM]).

A. Diabetul zaharat pregestațional. Diabetul zaharat pregestațional este prezent în 1-2% din totalul sarcinilor iar 13-21% este diabet gestațional. Aceasta include femeile cu diabet zaharat de tip 1 și de tip 2 care au fost diagnosticate și tratate înainte de concepție. Diabetul zaharat pregestațional de tip 2, (PGDM) este în prezent mai frecvent decât cel de tipul 1, deoarece prevalența obezității asociate cu acest tip de diabet crește. DM de tip 1 este de obicei diagnosticat la începutul vieții și este caracterizat prin deficiență relativă sau absolută de insulină. DM de tipul 2 este diagnosticat mai târziu în viață fiind asociat cu obezitatea și rezistența periferică la insulină.

Controlul glicemic timpuriu se corelează atât la mamă cât și la nou-născut cu efecte adverse, ce includ preeclampsia, macrosomia, anomaliile congenitale fetale, prematuritatea și mortalitatea perinatală. Monitorizarea nivelului glicemiei și nivelurilor de hemoglobină glicozilată (Hgb A1C) este foarte utilă pentru a îmbunătăți rezultatele materne și neonatale. Prin urmare, consilierea preconcepției ar trebui să fie o parte importantă a managementului destinat femeilor cu DM preexistent. Din păcate, mai puțin de o treime dintre femeile cu DM de tip 1 sau 2 caută în mod activ consiliere înaintea concepției. Impactul PGDM ar trebui discutat în timpul consultului ginecologic de rutină sau de asistență primară.

Managementul obstetrical al femeilor cu PGDM include controlul glucozei din sânge cu scopul de a menține nivelul acesteia aproape de valorile normale (test rapid de glucoză ≤95 mg/dl, nivelul de glucoză la o oră posprandial ≤140mg/dl, și la doua ore postprandial ≤120 mg/dl). Majoritatea femeilor cu PGDM beneficiază deja de terapie cu insulină, iar necesarul acesteia va crește începând din primul trimestru de sarcină până în cel de-al treilea. Deși femeile cu DM de tip 2 tind să aibă tulburări mai ușoare ale nivelului de glucoză, în general, rezultatele neonatale sunt similare cu cele din DM de tip 1, în timp ce femeile cu DM de tip 1 au mai multe șanse de a avea complicații microvasculare pregestaționale, risc crescut de hiper- și hipoglicemie, precum și cetoacidoză diabetică, care poate duce la restricție de creștere a fătului.

1. **Complicații materne.** Complicațiile obstetricale ale diabetului pregestațional includ avortul spontan, preeclampsia, hipertensiuna gestațională, polihidramnios, naștere prematură și risc crescut de a necesita operație cezariană. Nașterea prematură nu este asociată în mod obișnuit cu travaliul prematur, ci mai degrabă cu semne de suferință fetală, cum ar fi restricția de creștere sau hipertensiunea maternă, care impune nașterea timpurie.
2. **Malformații congenitale.** Malformațiile congenitale apar de 2-4 ori mai frecvent în diabetul pregestațional, incidența DM de tip 1 cuprinde 2,9-7,5% din descendenți, iar cea a DM tip 2 între 2,1-12,3% dintre copii. Hiperglicemia în timpul organogenezei (săptămânile 5-8 de gestație) reflectată de o creștere a nivelelor de Hgb A1C, care este corelată direct cu frecvența anomaliilor. Rata anomaliilor congenitale prezente la copiii femeilor non-diabetice cu Hgb A1C de 5,5% este de 2%; acest număr crește

la 2,7% dacă Hgb A1C este 6,2%, și ajunge la 4% dacă Hgb A1C este 7,6% și la 20% la Hgb A1C ≤14%. Cu un control glicemic bun, rata malformațiilor congenitale asociate diabetul pregestațional poate scădea la nivele apropiate cu cele ale copiilor din mame non diabetice, și o reducere a riscului de 30 % poate să apară la fiecare scădere a Hgb A1C cu 1%.

Anomaliile congenitale în ordinea prevalenței, includ boala congenitală de cord, defectele sistemului nervos central (SNC), defectele urogenitale, defectele membrelor, malformații orofaciale și rareori, dar totuși foarte asociate cu DM, agenezie sacrală/displazia caudală (15-25% din cazurile existente sunt asociate cu DM). Cele mai răspândite defecte cardiace includ tetralogia Fallot, transpoziția marilor vase, defectele septale și întoarcerea venoasă pulmonară anormală. Defectele sistemului nervos central includ anencefalie, spina bifida, encefalocel, hidrocefalie și anoția/microția.

3. **Restricțiile de creștere intrauterină (RCIU).** Deși DM reprezintă un risc pentru macrosomie, mediul intrauterin nehrănitor poate, de asemenea, să conducă la restricții de creștere. La femeile gravide cu diabet zaharat pregestațional, hipertensiunea preexistentă sau complicațiile microvasculare, cresc de 6-10 ori riscul, de a avea un făt cu restricție de creștere comparativ cu mamele fără boală.
4. **Alte complicații.** Complicațiile discutate mai devreme sunt asociate mult mai des cu diabetul pregestațional. Alte complicații care se suprapun cu fetopatia diabetică și care apar tardiv, datorită dereglărilor glicemice din timpul sarcinii, vor fi discutate mai târziu în acest capitol.

B. GDM. GDM este definit ca orice intoleranță la carbohidrați, apărută inițial în timpul sarcinii. Acest lucru nu exclude posibilitatea unui diabet zaharat pregestațional nediagnosticat. Prevalența GDM a crescut în asociere cu obezitatea din societate și este direct legată de prevalența DM de tip 2 într-o anumită populație. GDM complică în prezent până la 14% din totalul sarcinilor și reprezintă majoritatea cazurilor de boală. În plus, 15-50% dintre femeile diagnosticate cu GDM vor dezvolta DM de tip 2 mai târziu în viață. Astfel, toate femeile cu GDM vor fi examinate postpartum pentru intoleranță persistentă la glucoză.

1. **Screening și diagnostic.** Screening-ul adecvat și diagnosticarea sunt primii pași importanți care trebuiesc parcurși pentru a reduce la minimum riscurile GDM pentru mamă și copil. Factorii de risc pentru GDM trebuie examinați la prima vizită prenatală (Tabelul 62.2). Femeile expuse riscului DM de tip 2, nediagnosticat, justifică screening-ul la prima vizită prenatală pentru potențialul intoleranței preexistente la glucoză. Screening-ul pentru toate femeile se efectuează prin testul de toleranță la glucoză, începând cu saptămâna 24-28. O astfel de examinare a fost inițial dezvoltată de O'Sullivan și Mahan în 1950, dar criteriile au fost stabilite în 1964. Ulterior au fost efectuate modificări ale criteriilor inițiale, deoarece existau controverse în determinarea pragurilor exacte pentru screening-ul și diagnosticul diabetului. În prezent, în Statele Unite, majoritatea femeilor sunt examinate folosind o metodă în două etape. Primul pas este încărcarea cu 50g de glucoză pe cale orală, cu o pauză postprandială de o oră ajungând până la ≤140 mg/dl sau ≤130 mg/dl. Prin studiile lui Carpenter și Coustan, s-a stabilit o limită inferioară a

Tabelul 62.2. Factori de risc pentru diabetul zaharat gestațional
Vârsta avansată a mamei
Obezitate maternă
Paritate ridicată
Naşterea anterioară a unui copil macrosom
Istoric familial de DM tip 2
Statură mică a mamei
Sindromul ovarelor polichistice
GDM anterior
Deces neonatal anterior
Operație de cezariană în antecedente
Deces neonatal anterior sau malformații congenitale
Hipertensiune arterială în timpul sarcinii
Sarcină multiplă
DM, diabet zaharat; GDM, diabet zaharat gestational

nivelului de glucoză, între 130 şi 140 mg/dl care demonstrează o sensibilitate îmbunătățită, comparativ cu utilizarea limitei de 130 mg/dl. Este foarte important să cunoaşteți practicile obstetricale locale în interpretarea evaluării prenatale. Pentru cele de mai sus, a doua etapă este încărcarea cu 100g de glucoză pe cale orală după un repaus de 12 ore, cu glucoză post-încărcare de 1-, 2- şi 3 ore.

Studiul privind hiperglicemia şi efectele adverse în sarcină (HAPO), publicat în 2008, a fost primul studiu care a făcut legătura între creşterea glucozei plasmatice postprandiale la 1 oră respectiv 2 ore, greutatea fătului aproape dublă la naştere, operația de cezariană, hipoglicemia neonatală, naşterea prematură, distocia umărului, admisia copilului în terapia intensivă neonatală, hiperbilirubinemie şi preeclampsie. Ulterior, Asociația Internațională a Grupurilor de Studiu privind Diabetul şi Sarcina (IADPSG) a elaborat recomandări bazate pe studiul HAPO în vederea stabiliri unui screening cu o singură treaptă pentru toate femeile. Recomandarea lor a implicat o încărcare rapidă cu 75 g de glucoză, şi evaluarea glicemiei la 1 şi la 2 ore postîncărcare. Procesul de screening într-o singură etapă este relativ standard în întreaga lume, cu sprijinul Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) şi al Asociației Americane a Diabetului (ADA). Totuşi, o Conferință de Dezvoltare a Consensului Național pentru Instituții de Sănătate (NIH) din 2013 a evaluat datele actuale şi a susținut utilizarea în continuare a unei abordări în două etape, menționând îngrijorările că tranziția la metoda

actuală, într-o singură etapă, ar creşte cu siguranță diagnosticul GDM cu toate costurile asociate monitorizării şi tratamentului, dar cu beneficii neclare pentru mame şi nou-născuți. Astfel, majoritatea sarcinilor din Statele Unite sunt evaluate prin metoda în două etape. Este important să se înțeleagă practicile locale obstetricale de screening şi de diagnostic pentru continuitatea îngrijirilor din perioada prenatală până la perioada postnatală.

2. **Tratamentul.** Managementul standard al GDM vizează controlul strict al valorilor glicemiei materne pentru a diminua potențialul hiperinsulinism fetal. Acest lucru poate fi realizat în trei moduri, prin extinderea intervenției clinice, de la controlul dietei, la medicamentele antidiabetice orale, până la terapia cu insulină. Administrarea unei diete adecvate, include un aport caloric zilnic, calculat cu atenție, bazat pe indicele de masă corporală (IMC), precum şi gestionarea componentelor dietetice ale carbohidraților, proteinelor şi grăsimilor pentru a optimiza creşterea adecvată în greutate pe parcursul sarcinii. Anterior, medicamentele antidiabetice orale au fost considerate a fi contraindicate datorită îngrijorării cu privire la apariția anomaliilor fetale. Cu toate acestea, prin studii amănunțite s-a demonstrat că gliburida şi metforminul pot fi utilizate în siguranță şi pot ajuta la obținerea unui control glicemic adecvat. Insulina şi medicamentele antidiabetice orale au o eficacitate echivalentă în obținerea unei valori țintă de glucoză. Gliburida este o sulfoniluree care leagă celule beta pancreatice de receptorii canalului de calciu de adenozin-trifosfat pentru a creşte secreția de insulină şi sensibilitatea țesuturilor periferice. Metformina este o biguanidă care inhibă gluconeogeneza şi producția de glucoză hepatică, stimularea şi absorția glucozei în țesuturile periferice. Aceste antidiabetice orale reprezintă actualmente terapia de elecție la femeile cu GDM pentru care dieta singură nu poate atinge țintele glicemice. Luarea deciziilor obstetricale privind utilizarea agenților hipoglicemianți orali depinde de vârsta gestațională, de controlul glicemic şi de modul de creştere al fătului evaluat prin ecografie. Aproximativ 15% din femeile GDM vor necesita agenți antidiabetici orali sau insulină pentru a obține un control glicemic adecvat. Deşi mulți factori de decizie trebuie luați în considerare pentru utilizarea insulinei în GDM, circumferința abdominală fetală >70% după 29-30 de săptămâni de gestație este un indicator pentru necesitatea terapiei cu insulină.

III. MANAGEMENTUL MATERNAL ŞI NAŞTEREA. Managementul maternal prenatal este vital atât pentru mamă, cât şi pentru copil şi va include în mod obişnuit următoarele obiective:

A. Urmărirea abstetricală la fiecare 1-2 săptămâni în primul şi al doilea trimestru şi săptămânal de la 28-30 de săptămâni, cu atenție deosebită la administrarea glucozei.

B. Consultarea unui nutriționist, a unei terapii materno-fetale şi a unui endocrinologic, bazate pe observațiile din practicile locale, precum şi pe severitatea bolii.

C. Ecografia de rutină din al doilea trimestru, de la 16-18 săptămâni, care acordă atenție deosebită, potențialului de anomalii congenitale în diabetul preexistent precum şi ecografia de la sfârşitul trimestrului doi până în trimestrul III, aşa cum este indicat de controlul clinic al glucozei atât pentru estimarea creşterii fetale cât şi pentru evaluarea hipertrofiei cardiace fetale.

D. Testarea nonstres, evaluarea profilului biofizic şi testul de stres al contracţiilor, în special la femeile cu control glicemic scăzut, este recomandată de Colegiul American de Obstetrică şi Ginecologie (ACOG).

E. DM bine controlat ar trebui să fie gestionat în perspectivă la majoritatea naşterilor sau după 39 de săptămâni de gestaţie. Totuşi acest tip de management nu este recomandat dincolo de termen, iar femeile cu DM sunt candidate bune pentru inducerea naşterii la 40 de săptămâni. Inducerea travaliului pentru cazurile suspecte de macrosomie, nu a demonstrat reucerea riscului de traumă la naştere dar poate creşte rata operaţiilor de cezariană.

F. Extragerea prin operaţie de cezariană trebuie luată în considerare dacă greutatea estimată a fătului este >4.500 g la femeile cu diabet zaharat.

IV. EFECTELE FETALE ŞI NEONATALE ALE DIABETULUI ZAHARAT MATERN

A. Efectele fetale ale DM matern. În primul trimestru, la femeile cu diabet zaharat pregestaţional, hiperglicemia poate cauza ameţeli şi poate determina o embriopatie diabetică care va duce la apariţia anomaliilor congenitale descrise anterior precum şi la un risc crescut de avort spontan.

Hiperglicemia maternă în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină va avea ca rezultat o fetopatie diabetică caracterizată prin hiperglicemie fetală, hiperinsulinism şi macrosomie. Hiperinsulinismul fetal cronic determină creşterea ratelor metabolice ale fătului care conduc la creşterea consumului de oxigen. Nevoile de oxigen nu pot fi asigurate de fluxul placentar şi astfel se va ajunge la hipoxemie fetală. Aceasta contribuie la creşterea mortalităţii, la acidoză metabolică şi eritropoieză crescută a fătului. Creşterea sintezei de eritropoietină cauzează policitemie şi creşterea producţiei de catecolamine. Creşterile de catecolamine contribuie la hipertensiunea fetală şi la hipertrofia cardiacă. De asemenea, policitemia va determina redistribuirea stocurilor de fier de la organele aflate în dezvoltare, la celulele roşii din sânge (RBC) care pot afecta dezvoltarea cardiacă şi neurologică. Hiperinsulinismul a fost legat de afectarea maturării pulmonare, crescând riscul de suferinţă respiratorie la nou-născut. Acesta va determina, de asemenea, creşterea excesivă a ţesuturilor sensibile la insulină: inima, ficatul, muşchiul şi grăsimile subcutanate, ceea ce duce la macrosomia cu trunchi asimetric în care există un raport (indice ponderal) disproporţional de la umăr la cap sau de la abdomen la cap. Acest lucru creşte riscul distociei umărului, leziunilor plexului brahial, fracturilor şi detresei respiratorii neonatale datorară dificultăţilor de extracţie. O serie de studii au demonstrat că, datorită unui indice ponderal crescut, rezultatele obstetricale şi neonatale au fost mai slabe la sugarii (LGA) proveniţi din mame diabetice (IDMs) comparativ cu sugarii LGA proveniţi din mame nondiabetice.

B. Efectele neonatale ale DM matern. Aşa cum s-a explicat anterior prin mecanismele *in utero*, efectele neonatale ale DM includ următoarele:

1. **Mortalitatea.** IDM-urile prezintă un risc crescut de deces intrauterin sau de mortalitate postnatală.
   a. Pentru femeile cu PGDM, riscul de avort spontan, deces intrauterin şi mortalitate perinatală creşte pe măsură ce Hgb A1C iniţială creşte peste 6. La femeile cu DM de tip 1, mortalitatea fetală este în mare măsură atribuită complicaţiilor de prematuritate şi anomaliilor congenitale. În cazul mamelor cu DM de tip 2, mortalitatea este dată de nou născuţii morţi, prin asfixie la naştere sau cu encefalopatie ischemică hipoxică şi infecţii intra-amniotice.
   b. La femeile cu GDM, mortalitatea este mai des atribuită decesului intrauterin al fătului odată cu instalarea controlului glicemic slab.

2. **Prematuritatea.** Treizeci şi şase la sută din IDM se nasc la vârsta de gestaţie <38 de săptămâni, puţin peste jumatate fiind născuţi între 34-37 de săptămâni prin prematuritate tardivă, iar restul nou născuţilor la vârsta <34 de săptămâni. În general prematuritatea este asociată complicaţiilor materne ale hipertensiunii arteriale, preeclampsiei sau IUGER-ului fetal care duc la naşterea timpurie. În ultimul timp, mai mulţi sugari au fost extraşi în mod electiv înainte de 39 săptămâni din cauza îngrijorării cu privire la macrosomia fetală. Prin urmare, datorită tuturor eforturilor obstetricale de a limita naşterea prematură incipientă sau tardivă, incidenţa IDM prin prematuritate târzie este previzibil în scădere.

3. **Nou-născutul mare pentru vârsta gestaţională-LGA.** Un nou născut mare pentru vârsta de gestaţie este definit ca având o greutate la naştere peste percentila 90 pentru vârsta gestaţională afectând 36-47% dintre IDM-uri, comparativ cu 7-9% dintre nou-născuţii nondiabetici. Datorită supradezvoltării, copiii IDM au risc crescut de distocie a umărului şi risc de 10 ori mai mare pentru apariţia leziunilor de plex brahial.

4. **Dificultăţile respiratorii** apar în aproximativ 30-40% dintre IDM. Acest lucru poate fi parţial determinat de ratele crescute ale prematurităţii, dar IDM-urile au mai multe şanse de a dezvolta sindromul de detresă respiratorie (SDR) la orice vârstă gestaţională, deoarece hiperinsulinismul interferă cu glucocorticoidul în sinteza surfactantului. Acest lucru poate duce la creşterea ratei atât a SDR, cât şi a pneumotoraxului datorită plămânilor mai puţin complianţi, la nou născuţii mari pentru vârsta de gestaţie. Tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN) apare de 2-3 ori mai frecvent la IDM, cu rată crescută de operaţie cezariană, şi cu reducerea clearance-ul intrisec.

5. **Hipoglicemia** apare la aproximativ 25% dintre IDM-uri, parţial, dependent de controlul glicemic prenatal din apropierea naşterii. Aşa cum a observat Pederson în 1952 în ipoteza hiperglicemiei cu hiperinsulinismului, nivelul crescut de glucoză maternă traversează placenta, ajunge la făt, şi determină hipertrofia ţesutului insular pancreatic fetal cu hipersecreţie de insulină într-o încercare a fătului de a scădea glucoza din plasmă. Hipoglicemia neonatală debutează în mod obişnuit în primele câteva ore după naştere şi durează între 2 şi 4 zile ca nivelele de insulină neonatală să se normalizeze. Aceşti sugari au nevoie frecvent de suplimente de glucoză intravenoasă (IV) pentru a-şi menţine nivelele normale de glucoză din plasmă. Testele de rutină ale nivelelor de insulină nu sunt necesare în majoritatea IDM-urilor, deoarece nivelul glucozei este iniţial ridicat, dar va scădea în mod corespunzător în timp. Prin urmare, tratamentul de susţinere şi monitorizarea precisă a glicemiei este standard pentru IDM. Nou

născuții ce necesită rate de perfuzare cu glucoză (GIRs) care depășesc între 8-10 mg/kg/minut după prima săptămână de viață au nevoie de o evaluare suplimentară a hipoglicemiei, inclusiv de testarea insulinei și a cortizolului în timpul unei perioade de hipoglicemie relativă. Hipoglicemia simptomatică prelungită poate duce la leziuni neurologice permanente; astfel, examinarea și intervenția în timp util sunt importante pentru rezultatele pe termen lung (vezi Capitolul 24).

6. **Hipocalcemia.** Definită ca nivelul calciului seric total <7 μg/dl (1,8 mmol/l) sau calciu ionic <4 mg/dl (1 mmol/l), apare la 5-30% din IDM. Calciul ajunge la limita inferioară de obicei între 24 și 72 de ore de viață. Pentru majoritatea nou-născuților la termen, alimentați corespunzător, hipocalcemia este asimptomatică și se rezolvă prin alimentație orală. Astfel, screening-ul de rutină nu este necesar pentru toți cei cu IDM. Cu toate acestea, evaluarea ar trebui luată în considerare la toți nou-născuții care sunt agitați, au detresă respiratorie sau apnee, convulsii, depresie neonatală, risc de infecție sau prematuritate (vezi Capitolul 25). Pentru copilul bolnav la care nu este posibilă suplimentarea enterală, calciul poate fi administrat sub formă de bolus IV, 200 mg/kg de gluconat de calciu sau prin perfuzie continuă de fluide IV cu calciu.

7. **Hipomagneziemiea.** Definită ca nivelul concentrației serice de magneziu <1,5 mg/dl (0,75 mmol/l), hipomagneziemia apare la aproximativ 40% din IDM în primele 72 de ore de viață. Factorii care contribuie la apariția hipomagneziemiei includ, hipomagneziemia maternă legată de pierderile urinare, și hipomagneziemia de prematuritate. Prin administrarea unor doze crescute de magneziu la mamă, înainte de naștere, pentru neuroprotecție, hipomagneziemia este acum mai puțin frecventă în populația prematură. Ca și hipocalcemia, hipomagneziemia este de obicei tranzitorie, asimptomatică și nu necesită tratament. Totuși, orice copil supus screeningului pentru hipocalcemie ar trebui, de asemenea, să fie examinat și pentru hipomagneziemie. Hipomagneziemia poate reduce secreția de hormon paratiroidian (PTH) care, la rândul său, va exacerba hipocalcemia până când hipomagneziemia va fi corectată.

8. **Hiperbilirubinemia** apare la aproximativ 25% dintre IDM. Factorii care contribuie la apariția hiperbilirubinemiei includ prematuritatea, macrosomia și policitemia. Toți cei cu IDM ar trebui supuși unei examinări de rutină pentru icter, fie prin testul transcutanat fie prin teste de sânge, cu indicație de fototerapie (a se vedea Capitolul 26).

9. **Policitemia**, definită ca hematocrit venos central >65%, apare la 5% din IDM. Într-o serie studiată, 17% dintre IDM aveau hematocritul >60%. Policemia se datorează creșterii eritropoietinei rezultate din hipoxemiea fetală cronică. Un factor care contribuie mai puțin poate fi transfuzia sângelui placentar cu suferință maternă sau fetală în timpul nașterii.

   Policitemia poate fi asociată cu hipervâscozitate ce provoacă cheaguri vasculare, ischemie și infarctul organelor vitale. Acest lucru poate explica incidența crescută a trombozei venoase renale (TVR) observată la IDM. Ca atare, sugarii cu DZ slab controlat ar trebui să beneficieze de o evaluare a hematocritului venos central în decurs de 12 ore de la naștere. Analiza de rutină a hematocritului nu este necesară pentru

toți copiii cu IDM datorită incidenței scăzute a policitemiei, dar sugarii ar trebui să fie examinați dacă controlul matern al glicemiei a fost slab, în cazul în care nou născutul este macrosom sau dacă nou născutul are alte semne clinice, cum ar fi eritrodermie accentuată sau icter.

10. **TVR** poate să apară *in utero* sau postpartum datorită policitemiei și hiperviscozității. Apariția postnatală include hematurie, masă la nivelul flancurilor, hipertensiune arterială sau fenomene embolice. În timp ce jumatate din TVR este asociată cu prematuritatea și montarea cateterelor venoase centrale, IDM reprezintă aproape 15% din cazuri.

11. **Sindromul de intestin scurt** este o formă rară de obstrucție intestinală, asociată cu DM matern. 40-50% din totalul cazurilor de boală apar la IDM. Deoarece acest sindrom se manifestă în mod obișnuit prin distensie abdominală și incapacitatea de eliminare a materiilor fecale, diagnosticul diferențial alternativ ar trebui să includă boala Hirschsprung. Sugarii cu sindrom de intestin scurt au celule ganglionare specifice în rect, dar colonul stâng, după flexura splenică, are calibru mic. Diagnosticul se stabilește cu ajutorul unei clisme cu substanță de contrast hiperosmotică, care de multe ori duce la evacuarea colonului. Sindromul de intestin scurt poate fi adesea tratat conservator cu clisme.

12. **Cardiomiopatia hipertrofică** se caracterizează prin îngroșarea septului intraventricular și/sau a pereților ventriculari, cu diminuarea dimensiunilor camerelor ventriculare ale inimii. Cardiomiopatia hipertrofică apare frecvent la PGDM și GDM, dar s-a dovedit a fi mai răspândită în diabetul pregestațional (până la 40% într-o singură serie), chiar și în cazul unui control glicemic strict. Hipertrofia poate fi depistată la sfârșitul trimestrului II până la începutul trimestrului III; astfel, se recomandă un screening atent prin ecografie sau ecocardiografie fetală cu concentrare pe dimensiunile ventriculilor. Hiperinsulinismul fetal declanșează o creștere a sintezei de grăsimi și proteine, ducând la hipertrofia și dezorganizarea miocitelor. Hipertrofia structurală poate duce la obstrucția fluxului ventricular stâng. Deși majoritatea sugarilor cu cardiomiopatie hipertrofică sunt asimptomatici, 5-10% pot prezenta tulburări respiratorii, semne de insuficiență cardiacă sau scăderea debitului cardiac. Standardul pentru diagnosticare este ecocardiografia, care ar trebui rezervată nou născuților simptomatici sau celor cu hipertrofie intraventriculară notabilă la ecografiea prenatală. Pentru nou născuții cu obstrucție a fluxului, tratamentul suportiv include creșterea umplerii ventriculare prin administrarea de fluide iv și propranolol pentru a încetini ritmul cardiac și pentru a permite o umplere ventriculară mai bună. Medicația inotropă poate agrava obstrucția fluxului sangvin prin scăderea dimensiunii ventriculare, prin urmare, aceasta ar trebui, în general, evitată. Starea multor nou născuți se va îmbunătăți cu tratamentul suportiv în decurs de 2-3 săptămâni de la naștere, iar cea mai importantă hipertrofie observată pe ecocardiografie se va rezolva în decurs de 6-12 luni.

    Mai puțin frecvent, persoanele cu IDM pot dezvolta o cardiomiopatie congestivă cu hipertrofie difuză mare ascociată cu hipoxemia perinatală sau cu tulburări metabolice, cum ar fi hipoglicemia sau hipocalcemia, care conduc la o activitate contractilă mai scăzută a inimii. Tratamentul suportiv și corectarea tulburărilor metabolice pot ameliora cardiomiopatia congestivă.

13. **Alimentația insuficientă** este o problemă semnificativă, în special în cazul IDM-urilor prost controlate, ceea ce duce la prelungirea perioadelor de spitalizare și la întreruperea legăturii dintre copil și părinte. Alimentația insuficientă poate fi legată de prematuritate sau de detresa respiratorie asociată cu IDM; totuși, aceasta este adesea prezentă în absența altor factori. O serie de 150 de IDM din Spitalul femeilor din Brigham, au avut o alimentație insuficientă în absența altor afecțiuni.

V. MANAGEMENTUL NEONATAL AL IDM. Așa cum managementul prenatal al unei sarcini complicate cu DM are nevoie de o bună colaborare între obstetricieni, specialiști în medicina materno-fetală, endocrinologi și nutriționiști, la fel și managementul neonatal al IDM trebuie să fie multidisciplinar. Furmizarea de către obstetrician a unor informații exacte privind anomaliile și complicațiile diagnosticate prenatal, către echipa de neonatologi este esențială. Examenele suplimentare efectuate de neonatolog și de alți subspecialiști pediatri pot fi justificate prenatal sau odată ce copilul s-a născut pentru a ajuta la managementul postnatal. Trebuie stabilit un echilibru pentru a asigura screening-ul și evaluarea adecvată, în timp ce se promovează legătura dintre mamă și copil.

A. **Îngrijirea la sala de naștere.** Evaluarea corectă a nevoii de resuscitare neonatală ar trebui să se facă pe baza vârstei gestaționale, estimării greutății la naștere, anomaliilor congenitale diagnosticate prenatal, și a oricărei complicații a travaliului. În programul specific de Reanimare Neonatală (PRN), echipa trebuie antrenată să ofere îngrijire specială copilului. Evaluarea inițială imediat după naștere va determina necesitatea intervențiilor ulterioare. În cazul în care nou născutul nu are nevoie de măsuri de resuscitare, trebuie pus cât mai devreme „piele pe piele" cu mama și trebuie inițiată alăptarea în sala de primire. Orice nou născut cu cianoză din sala de primire trebuie să beneficieze de o evaluare pulsoximetrică, oferind o atenție deosebită sistemului cardiovascular și respirator, având în vedere riscul sugarului de a dezvolta SDR, TTN, boli cardiace congenitale și cardiomiopatie hipertrofică.

B. **Managementul după naștere.** IDM-urile prezintă un risc crescut de hipoglicemie postnatală și ar trebui să beneficieze de evaluarea sistematică a nivelurilor de glucoză serică. Nou născuții trebuie să fie alimentați la scurt timp după naștere fie cu lapte matern fie cu formule de lapte, preferându-se alăptarea, cu monitorizarea glucozei la 1-2 ore de viață. Practicile anterioare de alimentare cu soluție de glucoză s-au dovedit a crește de fapt eliberarea de insulină și, prin urmare, nu sunt recomandate. Comitetul pentru Făt și Nou-născut furnizează ghiduri în rapoartele lor clinice pe 2011, privind nivelul țintă de glucoză la nou-născut. Glicemia vizată în primele 24 de ore de viață este ≥45 mg/dl înainte de alimentație. Glicemia corectată trebuie urmată în primele 36 de ore de viață, cu alimentație susținută și normalizarea nivelului de glucoză.

Orice nou născut cu letargie, suferință respiratorie, agitație, apnee sau crize convulsive ar trebui să beneficieze de o testare imediată a glucozei, deoarece o submulțime a copiilor IDM va necesita tratament imediat și agresiv al hipoglicemiei. Oricare din valorile scăzute pe stick trebuie să aibă și probe de glucoză serică efectuate de laborator pentru confirmare, dar o astfel de confirmare nu ar trebui să întârzie tratamentul hipoglicemiei. Pentru nou-născuții cu valori ale glucozei <25 mg/dl sau cu valori persistente ale glucozei <40 mg/dl, în ciuda unei alimentații adecvate în primele 4 ore de viață sau <35 mg/dl sau valori persistente ale glucozei <45 mg/dl după alimentație, în primele 24 de ore de viață, este justificată administarea IV de glucoză. Bolusurile inițiale de dextroză 10% ($D_{10}W$) 2 ml/kg (200 mg/kg) trebuie să fie administrate pentru a aduce glucoza în intervalul de 40-50 mg/dl. Apoi trebuie inițiată o perfuzie continuă de $D_{10}W$. O perfuzie de 60 ml/kg/zi de $D_{10}W$ va avea ca rezultat un GIR de aproximativ 4 mg/kg/minut și o viteză de perfuzie $D_{10}W$ de 100 ml/kg/zi care va conduce la un GIR de aproximativ 7 mg/kg/minut. Dintre cei care necesită perfuzie intravenoasă de glucoză, o mică parte vor avea nevoie de un GIR în exces de 8-10 mg/kg/minut, fiind necesară plasarea unui cateter central, în mod obișnuit, un cateter venos ombilical pentru a menține euglicemia (vezi Capitolul 24).

După tranziția din sala de naștere, evaluarea permanentă a nou-născuților cu IDM ar trebui să includă screening-ul pentru hiperbilirubinemie, policitemie, hipocalcemie și hipomagneziemie așa cum este indicat. Hematocritul venos trebuie obținut în primele 12 ore de viață pentru cei expuși riscului. O atenție sporită ar trebui acordată potențialului risc pentru icter prin monitorizarea clinică strictă a bilirubinei fie prin screening-ul bilirubinei transcutanate, fie prin screening-ul seric. Multe unități spitalicești screenizează în mod obișnuit toți nou născuții la 36 de ore de viață cu un bilirubinometru transcutanat, sau fac screening precoce dacă se observă icterul. Pentru nou născuții care se încadrează în zona de risc înalt pe graficul bilirubinei, bilirubina serică este trimisă pentru confirmare, iar fototerapia se inițiază conform indicațiilor.

VI. EFECTE PE TERMEN LUNG. Prezența prenatală a hiperglicemiei a fost demonstrată pentru a crește rezultatele metabolice și de neurodezvoltare pe termen lung la descendenții femeilor cu DM.

A. **Sindromul metabolic** este definit ca o combinație între obezitate, hipertensiune, dislipidemie și intoleranță la glucoză. Acest sindrom a fost descris inițial în Pima Indians, o populație cu rate ridicate de diabet gestational. Dintre descendenții acestor femei cu GDM, 45% au dezvoltat DM de tip 2 până la mijlocul vârstei de 20 de ani și mai mult de două treimi până la vârsta de 30 de ani. Riscul crescut a persistat în ciuda constatării că diabetul la tată (reprezentă un factor de risc genetic), IMC-ul descendenților și vârsta de apariție a DM la părinți, indicând contribuția din mediul intrauterin. Sindromul metabolic a prezentat actualmente o incidență crescută la nou născuții care au fost LGA la naștere sau la copiii femeilor cu diabet gestational. Pe baza unui studiu s-a evidențiat, un risc de sindrom metabolic la o populație din Danemarca, ca fiind de 4 ori mai mare la descendenții femeilor GDM și de 2,5 ori mai crescut pentru descendenții PGDM.

B. **Obezitatea.** Multe studii au arătat o asociere între DM și obezitate la descendenți. Deși macrosomia la naștere deseori se rezolvă în primul an de viață, mai târziu în copilărie, IDM ale căror mame au avut DM tip 1 sau 2 tind să aibă IMC-uri mai mari decât elementele de control. De asemenea la urmașii femeilor cu diabet gestational s-a dovedit, că au un IMC mai mare, un risc mai mare de a fi supraponderali și nivele mai ridicate de insulină decât copiii femeilor nondiabetice. În ansamblu, riscul de a fi supraponderal

este de aproximativ două ori mai mare pentru descendenții femeilor cu DM pregestational și gestațional.

C. **Diabetul zaharat.** IDM au un risc crescut de apariție a diabetului în cursul vieții. Tipul 1 și tipul 2 sunt cunoscute a fi influențate de genetică, iar diabetul de tip 1 apare de 4 ori mai frecvent la descendenții femeilor cu DM de tip 1. Riscul mai târziu în viață, al unui descendent mamelor cu DM de tip 2 de a dezvolta diabet este de 5-10 ori mai mare, în ciuda controalelor de vârstă și greutate, fără un istoric familial existent. De asemenea, s-a demonstrat că mediul *in utero* contribuie la o toleranță scăzută a nivelului de glucoză mai târziu în viață, prin prezența intoleranței la glucoză corelată cu concentrațiile crescute de insulină din lichidul amniotic pe parcursul sarcinii.

D. **Urmărirea afectării neurologice.** Controlul slab al glicemiei materne, poate afecta în mod negativ creierul aflat în curs de dezvoltare. Cu toate acestea, este important de observat dacă efectele neurodezvoltării copiilor cu DM bine controlat, sunt similare cu cele ale sugarilor proveniți din mame nondiabetice.

Creșterea nivelelor de Hgb A1C este asociată cu micșorarea circumferinței capului și scăderea performanței cocnitive la vârsta de 3 ani. Un alt studiu a corelat întârzierile în dezvoltarea psihomotorie de la 6-9 ani, cu concentrațiile crescute de cetonă la mamă, în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Lecturi sugerate

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 60: pregestational diabetes milletus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675–685.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406–416.

Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: where are we now? *Clin Chim Acta* 2015;451(pt A):14–20.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991–2002.

Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:619–637.

63 Tulburări de dezvoltare sexuală

Jonathan M. Swartz și Yee-Ming Chan

PUNCTE CHEIE

- Tulburările de dezvoltare sexuală (TDS) sunt un grup heterogen de anomalii, definite, în linii mari, prin defecte de origine genetică, gonadală și/sau anatomică a organelor sexuale. TDS apare frecvent în perioada neonatală și se manifestă prin ambiguitate sexuală și/sau alte probleme.
- Evaluarea rapidă a sugarilor cu ambiguități sexuale este esențială pentru a identifica defectele și pentru a trata dacă este necesar pierderea de sodiu din hiperplazia adrenală congenitală, care poate pune viața în pericol.
- Obiectivul principal în asocierea sexului la copiii cu TDS este încercarea de a potrivi viitoarea identitate sexuală a copilului; un efort imperfect, umil și provocator în același timp.

1. DEFINIȚIE ȘI NOMENCLATURĂ. Termenul *tulburare de dezvoltare sexuală* (TDS/DSD, disorders of sex development) a fost introdus pentru a înlocui termenii mai vechi, cum ar fi *ambiguitate sexuală, pseudohermafroditismul și intersexul,* pentru a definii dezvoltarea atipică a sexului genetic, gonadal și/sau anatomic (Tabelul 63.1). Exemplele de TDS prezente în perioada neonatală includ următoarele:

A. Ambiguitate sexuală

B. Penisul și testiculii nepalpabili (criptorhidism)

C. Criptorhidismul unilateral cu hipospadias

D. Hipospadias penoscrotal, scrotal sau perineal sever, cu sau fără micropenis, chiar dacă testiculele sunt coborâte.

E. Aparent aspect feminin cu clitoris mărit (clitoromegalie) și/sau hernie inghinală sau gonade palpabile

F. Asimetria dimensiunilor, pigmentării sau pliurilor labio-scrotale

G. Disconcordanță între organele genitale externe și cariotipul prenatal

Deoarece anatomia genitală internă, cariotipul și repartizarea sexuală nu pot fi evidențiate de aspectul exterior al copilului, este necesară o evaluare aprofundată. Evaluarea trebuie să fie urgentată datorită posibilității apariției hiperplaziei adrenale congenitale (HAC/CAH, congenital adrenal hyperplasia), cu pierdere de sodiu, care poate pune viața în pericol în prima săptămână postnatal, precum și insistența părinților în urgentarea determinării sexului imediat după naștere.

Tabelul 63.1. Nomenclator revizuit

Anterior	Sugerat
Intersex	DSD
Pseudo hermafrodism masculin	46,XY DSD
Virilizarea unui bărbat XY	46,XY DSD
Submasculinizarea unui bărbat XY	46,XY DSD
Pseudohermafrodism femini	46,XX DSD
Virilizarea unei femei XX	46,XX DSD
Masculinizarea unei femei XX	46,XX DSD
Hermafrodism real	Ovotesticul DSD
Bărbat XX sau inversarea sexului XX	46,XX DSD testiculară
Inversarea sexului XY	46,XY disgenezie gonadală completă

DSD, Tulburări de dezvoltare sexuală.
Sursa: Din Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al; for the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91(7):554–563.

II. CONSIDERENTE POSTNATALE IMEDIATE ÎNAINTE DE REPARIZAREA SEXULUI. Deşi o decizie rapidă privind repartizarea sexului este esenţială pentru liniştea părinţilor, trebuie luate măsuri pentru a evita concluziile pripite. Până se realizează repartizarea sexuală, alegerea numelui în funcţie de gen, a prenumelui, sau a altor referinţe, ar trebui evitate. Un consult de endocrinologie pediatrică realizat cât mai rapid va facilita evaluarea, iar cele mai multe cauze ale TDS pot fi identificate în 2-4 zile, dar altele pot dura 1-2 săptămâni sau mai mult. Medicul trebuie să examineze organele genitale ale copilului în prezenţa părinţilor şi apoi să discute cu aceştia despre procesul de dezvoltare genitală, şi să le explice că organele genitale ale copilului lor sunt formate incomplet sau variabil şi că vor fi necesare teste suplimentare înainte de a putea lua o decizie cu privire la sexul copilului. Circumcizia este contraindicată până la stabilirea necesităţii reconstrucţiei chirurgicale.

III. DEZVOLTAREA SEXUALĂ NORMALĂ. Procesul de diferenţiere gonadală şi de dezvoltare genitală este prezentat în Figura 63.1. În general, structurile precoce se vor dezvolta pe calea feminină, cu excepţia cazului în care sunt prezenţi factori specifici care direcţionează dezvoltarea pe calea masculină.

A. Sexul genetic se referă la complementul cromozomului sexual.

B. Glandele sexuale. Gonadele nediferenţiate se dezvoltă din crestele genitale bilaterale în jurul a 6 săptămâni de gestaţie şi încep să se diferenţieze începând cu vârsta de 7 săptămâni. SRY, care codifică factorul transcripţional

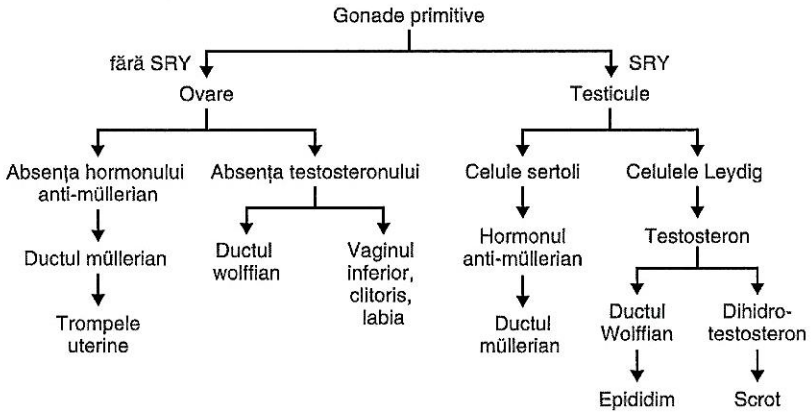


Figura 63.1. Procesul de diferenţiere, genitală internă şi externă. (Din Holm IA. Ambiguous genitalia in the newborn. În: Emans SJ, Laufer M, Goldstein D, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology. Philadelphia*, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1998: 53)

determinant pentru testicul primar pe braţul scurt al cromozomului Y, ajută gonadele să se transforme în testicule. Multe alte gene pot promova, de asemenea, dezvoltarea testiculară şi/sau ovariană, incluzând *NR5A1 (SF1), NR0B1 (DAX1), SOX3, SOX9, WNT4* şi *RSPO1*.

C. Anatomia sexului se referă la organele genitale externe şi interne. Testicului secretă doi hormone importanţi pentru formarea organelor genitale masculine: Hormonul anti-müllerian (AMH, denumit şi substanţă sau factor de inhibare mullerian, MIS sau MIF) este produs de celule Sertoli, iar testosteronul este produs de celulele Leydig.

1. **Organele genitale interne.** AMH provoacă regresia canalelor mülleriene care altfel ar deveni uter, trompe uterine, colul uterin şi vaginul superior. Testosteronul previne regresia canalelor wolffian şi ajută la dezvoltarea lor în duct deferent, vezicule seminale şi epididim. Regresia ductului Müllerian şi dezvoltarea ductului wolffian necesită concentraţii *locale* ridicate de AMH şi, respectiv, de testosteron. Eşecul dezvoltării unui testicul, pe o parte poate avea ca rezultat retenţia ipsilaterală a structurilor mülleriene, iar pe de altă parte, poate să apară regresia structurilor wolffian.
2. **Organele genitale externe.** Enzima 5α-reductază, prezentă în concentraţie mare în pielea din regiunea genitală, transformă testosteronul în dihidrotestosteron (DHT). DHT este principalul hormon responsabil pentru masculinizarea organelor genitale externe, inclusiv a tuberculului genital şi cutelor labioscrotale, care formează penisul şi, respectiv, scrotul. În absenţa DHT, aceste structuri nediferenţiate se transformă în clitoris şi labii. Coborârea testiculară de la nivelul abdomenului la nivel inghinal necesită insulina-peptida 3 (INSL3), iar coborârea din inelul inghinal în scrot necesită testosteron. Acest proces are loc în general în ultimele 6 săptămâni de gestaţie.

Formarea organelor genitale interne şi externe normale ale nou născuţilor de sex masculin, sub influenţa testosteronului şi a DHT, necesită receptori funcţionali androgeni în ţesuturile ţintă.

D. Timpul necesar. Cronologia diferenţierii sexuale fetale este prezentată în Figura 63.2 şi Tabelul 63.2.

1. **Primul trimestru.** Sinteza testosteronului este stimulată prin activarea receptorului hormonului luteinizant (LH) de către gonadotropina corionică umană (hCG), produsă de placentă. Primul trimestru este singura perioadă în care faldurile labio-scrotale sunt susceptibile la fuziune. Dacă un făt 46,XX este expus excesului de androgeni în timpul primului trimestru, clitorisul şi faldurile labio-scrotale se vor viriliza şi pot să se confunde cu un penis sau scrot, normal, deşi mai târziu vor fi fără conţinut.
2. **Al doilea şi al treilea trimestru.** Producţia de androgen testicular este stimulată de LH-ul din hipofiza fetală şi este responsabil pentru creşterea penisului, maturarea scrotală, (încreţire, pigmentare, subţiere) şi coborârea testiculară finală. Concentraţiile mari intrauterine ale testosteronului pot influenţa dezvoltarea creierului, care poate afecta ulterior comportamentul, orientarea sexuală şi identitatea de gen.

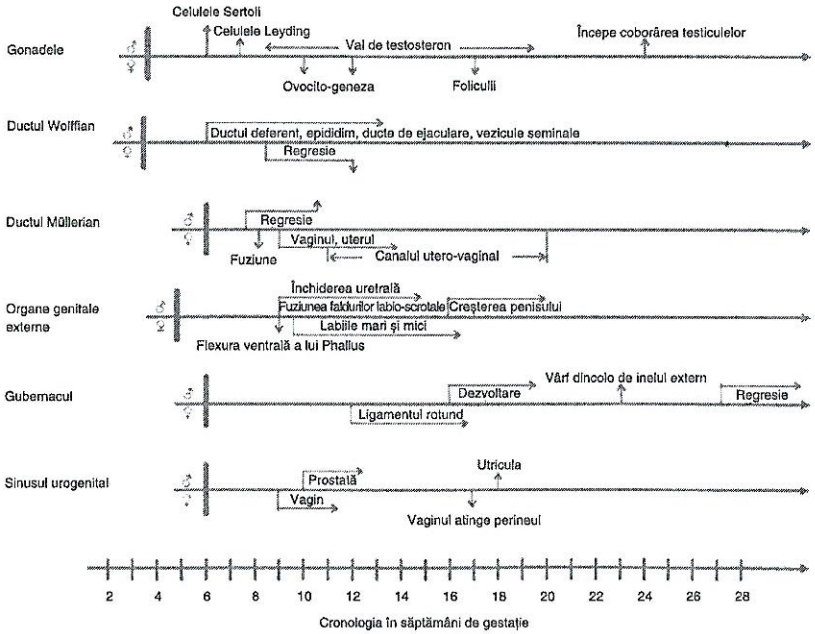


Figura 63.2. Obiective pentru 6 aspecte ale diferenţierii sexuale. (Adaptat după White PC Speiser PW, Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21[3]:245-291. Adaptat după Barthold JS, Gonzales R. Intersex states, în: Gonzales ET, Bauer SB, eds, *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins 1999:547-578)

Tabelul 63.2. Calendarul dezvoltării sexuale

Zile după concepţie	Evenimentele dezvoltării sexuale
19	Celulele germinale primordiale migrează spre creasta genitală
40	Creasta genitală formează o gonadă nediferenţiată
44	Apar ductele müllerian; dezvoltarea testiculară
62	Hormonul anti-müllerian (din testicule) devine activ
71	Sinteza de testosteron începe (fiind indusă de hCG placentar)
72	Fuziunea faldurilor labioscrotale
73	Închiderea canalului median
74	Închiderea orificiului uretral
77	Regresia mülleriană este completă

hCG, gonadotropină corionică umană.

IV. EVALUAREA MEDICALĂ A UNUI NOU-NĂSCUT SUSPECTAT DE TULBURĂRI DE DEZVOLTARE SEXUALĂ

A. Istoric

1. **Administrarea maternă de medicamente,** în timpul sarcinii, cum ar fi androgeni (ex. testosteron, danazol), medicamente care interferează cu sinteza şi acţiunea androgenului (ex. finasteridă, spironolactonă) sau medicamente anticonvulsivante (ex. fenitoină, trimetadionă).
2. **Virilizarea maternă** în timpul sarcinii datorită controalului slab al CAH matern, o tumoră suprarenală sau ovariană virilizantă sau deficienţă de aromatază placentară.
3. **Insuficienţa placentară.** Sinteza testosteronului în testiculul fetal din primul trimestru este dependentă de hCG placentar datorită activării receptorului LH.
4. **Constatările prenatale ale ambiguităţii genitale;** mozaicismul cromozomului sexual; un cariotip discordant cu sexul fenotipic; sau a posibilelor condiţii asociate cu TDS, cum ar fi oligohidramnios, anomalii renale (malformaţii genitourinare) sau anomalii scheletice (displazie campomelică).
5. **Istoricul familial** al CAH, hipospadias, criptorhidism, infertilitate, întârzierea pubertăţii, intervenţia chirurgicală genitală de corecţie, sindroamele genetice sau consangvinitatea.

B. Examinarea fizică

1. **Organele genitale externe.** Examinatorul trebuie să ţină cont de lungimea penisului întins, de lăţimea corpului, de strâmtorare, de prezenţa curburii (curbura anormală a penisului), de poziţia orificiului uretral, de prezenţa

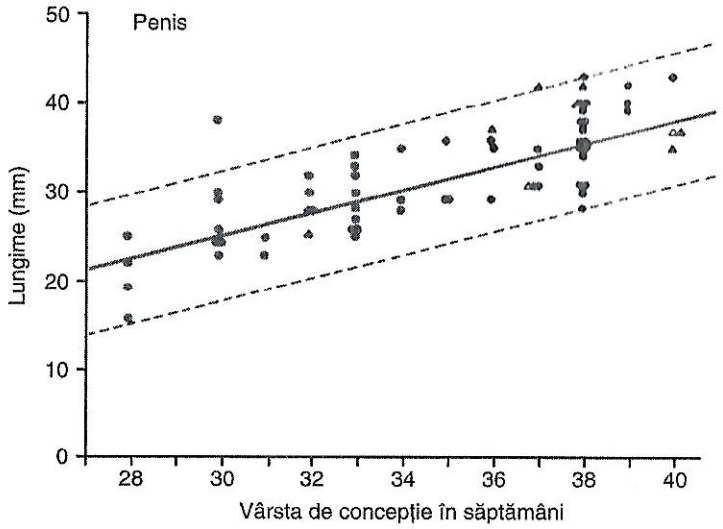


Figura 63.3. Lungimea penisului întins a nou născuților prematuri sau la termen (*cercuri închise*), care arată linii de mijloc ±2 deviații standard. Suprapuse sunt datele pentru 2 nou născuți mici pentru vârsta gestațională (*triunghiuri deschise*), 7 nou născuți mari pentru vârsta gestațională (*triunghiuri închise*) și pentru gemeni (*pătrate închise*) toate cele de mai sus în limite normale. (Din Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:395.)

deschiderii vaginale și de pigmentarea și simetria pliurilor scrotului sau a celor labio-scrotale. Nou născutul la termen de sex masculin are o lungime a penisului întins de cel puțin 2,5 cm, măsurată de la ramul pubian până la vârful glandului (Fig. 63.3) și o lățime de 1 cm sau mai mult. Nou născutul la termen de sex femin, are un clitoris <1 cm lungime și <0,5 cm lățime. Fuziunea posterioară a faldurilor labioscrotale este evaluată prin determinarea **raportului anogenital**, care este reprezentat de distanța dintre anus și pliul dintre tegument și mucoasă, împărțite la distanța dintre anus și baza penisului. Un raport anogenital >0,5 arată expunerea androgenă în primul trimestru.

2. **Dimensiunea, poziția și coborârea gonadelor** trebuie notate cu atenție. O gonadă sub ligamentul inghinal este, de obicei, un testicul (normal sau disgenetic), dar poate fi un ovo-testicul sau chiar un uter care herniează în canalul inghinal. Dezvoltarea genitală anormală cu gonade bilateral nepalpabile, trebuie să ridice imediat suspiciunea de CAH cu pierdere de sodiu.
3. **Anomalii notabile asociate.** Caracteristicile suplimentare pot indica o tulburare generalizată, deși astfel de trasături pot să nu fie prezente la naștere. Sindromul Denys-Drash (tumora Wilms și/sau glomeruloscleroza difuză) sau WAGR (tumora Wilson, aniridia, anomaliile genito-urinare

și retard mintal), ambele datorate mutațiilor *WT1* (11p13) pot provoca TDS la copii cu 46,XY. Câteva exemple de alte afecțiuni asociate cu TDS includ sindroamele Smith-Lemli-Opitz, Robinow, Antley-Bixler și Goldenhar; displazia campomelică (mutații *SOX9*); și trisomia 13.

C. Teste de diagnostic

1. **Testele de laborator** sunt adaptate diagnosticului diferențial.
   a. Analiza cromozomilor din sângele periferic poate fi efectuată prin analiza cariotipului în 48 de ore și, uneori, mai rapid prin **hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH)**. Deși un cariotip standard poate arăta 46,XX, FISH pentru SRY poate dezvălui că a fost translocat la un cromozom X sau la un autozom. Orice cariotip anormal detectat prenatal trebuie confirmat imediat după naștere.
   b. Testarea de prima linie trebuie să conțină în plus, față de un cariotip normal, o analiză a 17 hidroxiprogesteron (o parte din nou-născuții evaluați din toate statele din S.U.A.), LH și testosteronul care urmează să fie extrase după 48 de ore de viață. Laboratoarele de bază pot include, de asemenea, electroliți serici, ureea nitrogen din sânge (BUN) și creatinină, cu electroliți urmăriți frecvent pentru a căuta dovezi ale pierderii de sodiu.
   c. Alte teste, cum ar fi activitatea reninei plasmatice, hormonul foliculostimulant (FSH), AMH sau alți precursori suprarenali și hormoni pot fi indicați în anumite circumstanțe.
   d. Testele genetice specifice și/sau cromozomii moleculari pot fi indicate pentru a căuta cauze specifice ale TDS. *SRY, SOX9, WT1, NR5A1* (denumit anterior SF1) și NR0B1 (numit anterior *DAX1*) sunt câteva exemple de gene cu variante cunoscute a fi asociate cu TDS. Au fost raportate duplicații în regiunile de amplificare ale *SOX9* și *SOX3* la nou născuții de sex masculine, cu 46,XX. Cu ajutorul geneticienilor, testarea poate fi indicată în multe cazuri de TDS. Unele instituții au început să folosească întreaga secvențiere a exomului pentru a ajuta la diagnosticarea cazurilor TDS. Costurile, acoperirea asigurărilor și cunoașterea incompletă a geneticii TDS, rămân factori limitativi în această abordare.
2. **Ecografia pelvină**, în special atunci când vezica urinară este plină, poate determina prezența unui uter. Cu toate acestea, diagnosticarea poate fi dificilă și poate necesita un ecografist experimentat. Testiculele pot fi de multe ori vizualizate prin ultrasunete, dar ovarele sunt mai greu de identificat. Având în vedere asocierea malformațiilor urologice și genitale, evaluarea ecografică trebuie să includă rinichii, ureterele și vezica urinară. Hiperplazia suprarenală poate fi găsită adesea la copiii cu CAH, dar nu reprezintă un diagnostic. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate fi necesară pentru a localiza testiculele intra-abdominal sau pentru a confirma prezența uterului atunci când ecografia nu îl poate detecta.
3. **Cistouretograma (VCUG)** sau **genitograma** poate dezvălui un vagin cu un cervix la vârf (indicând prezența unui uter) sau o utriculă (o rămășiță a tubului müllerian). Poate, de asemenea, să descopere prezența unor legături anormale între tractul urinar și cel genital (ex. sinus urogenital).

Tabelul 63.3 rezumă cauzele, iar Figura 63.4 descrie o abordare a pacienților cu TDS.

Tabelul 63.3. Cauzele tulburărilor de dezvoltare sexuală

Tulburare	Fenotip		Cariotip
	Organele genitale externe	Gonade	
Tulburări ale diferențierii gonadale			
Ovotesticul DSD	Variabil	Țesut ovarian și testicular	46,XX; 46,XY; 46,XX/ 46,XY; altele
Disgenezie gonadală mixtă	Variabil	Dungă gonadală și testicule disgenetice	45,X/46,XY; 46,XYp-; altele
46,XY disgenezie gonadală completă	Sex feminin sau ambiguitate	Testicule disgenetice sau dungă gonadală	46,XY
46,XX testicular DSD	Sex masculine sau ambiguitate	Testes	46,XX
Alte DSD 46,XX (masculinizarea genei feminine)			
Hiperplazie adrenală congenitală			
Deficiența de 21α-hidroxilaza	Ambiguitate	Ovare	46,XX
Deficiența 11β-hidroxilaza	Ambiguitate	Ovare	46,XX
Deficiența 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza	Ambiguitate	Ovare	46,XX
Deficiența aromatazei placentare	Ambiguitate	Ovare	46,XX
Excesul de androgeni materni	Ambiguitate	Ovare	46,XX
Alte DSD 46,XY (masculinizarea incompletă a genei masculine)			
Lipsa de răspuns testicular la hCG și LH (mutația receptorului LH)	Sex feminine sau ambiguitate	Testicule	46,XY

(continuare)

Tabelul 63.3. ***(Continuare)***

Tulburare	Fenotip		Cariotip
	Organele genitale externe	Gonade	
Tulburări ale sintezei testosteron/ dihidrotestosteron			
Deficiența protein reglatoare steroidogene	Sex feminin sau ambiguitate	Testicule	46,XY
Deficitul enzimei a lanțului lateral de clivare	Sex feminin sau ambiguitate	Testicule	46,XY
Deficiența 17α-hidroxilaza/ 17,20-lază	Sex feminin sau ambiguitate	Testicule	46,XY
Deficiența 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza	Ambiguitate	Testicule	46,XY
Deficiența 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza	Ambiguitate	Testicule	46,XY
Deficiența 5α-reductază	Ambiguitate	Testicule	46,XY
Rezistența organelor la testosterone			
Sindromul de insensibilitate androgenă completă	Sex feminin	Testicule	46,XY
Sindromul insensibilității androgenice parțiale	Ambiguitate	Testicule	46,XY
Sindromul regresiei testiculare („sindromul testiculelor dispărute")	Sex masculin	Gonade absente	46,XY

DSD, tulburare de dezvoltare sexuală; hCG, gonadotropină corionică umană; LH, hormone luteinizant.
Sursa: Modificat după Wolfsdorf JI, Muglia L. Endocrine disorders. In: Graef JW, ed. *Manual of Pediatric Therapeutics*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:381–413.

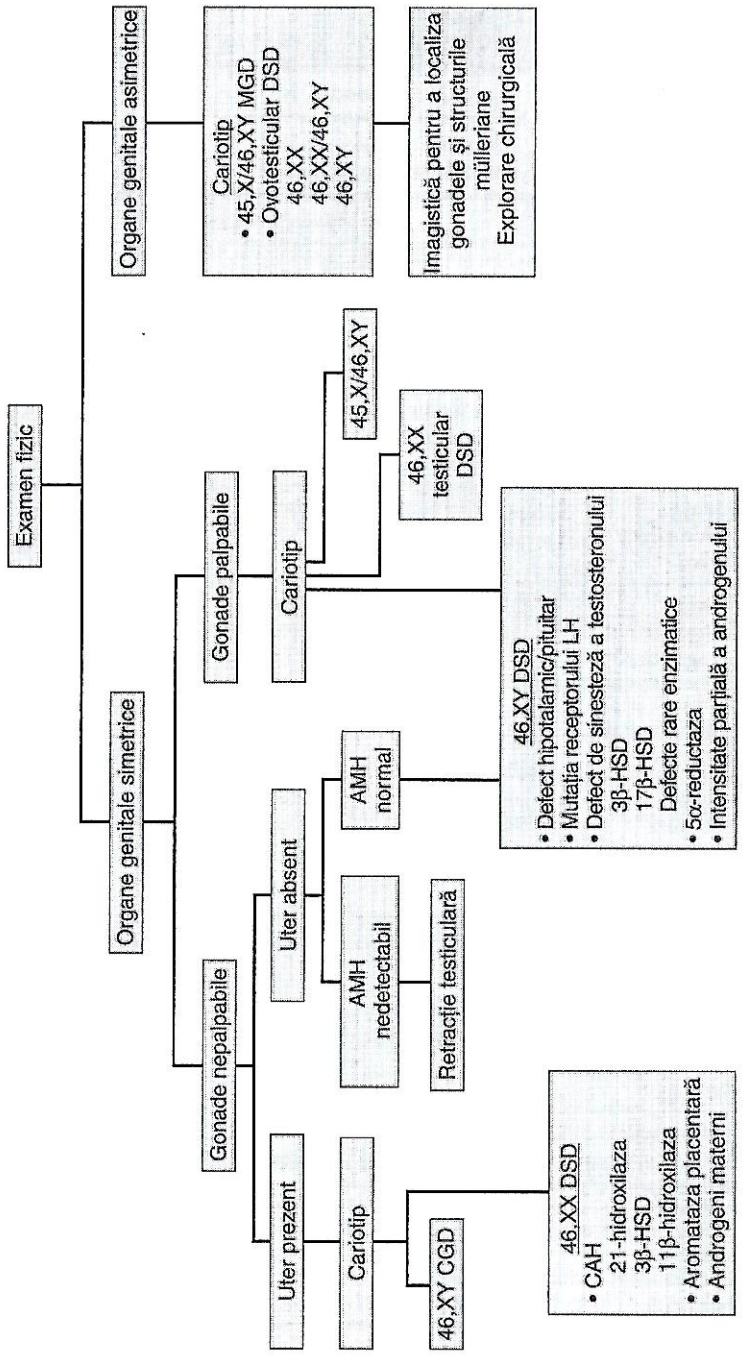


Figura 63.4. Algoritm pentru evaluarea tulburărilor de dezvoltare sexuală (DSD), MGD disgenezia gonadală mixtă, AMH, hormon anti-mullerian, CGD, disgenezia gonadală completă, CAH, hiperplazia suprarenală congenitală, LH, hormon luteinizant, 3β-HSD, 3β-hidroxisteroid dehidrogenază, 17β-HSD, 17β-hidroxisteroid dehidrogenază.

V. TULBURĂRI DE DIFERENȚIERE GONADALĂ

A. Disgenezia gonadală mixtă (MGD). Semnul distinctiv al MGD se caracterizează prin prezența unui testicul pe o singură parte a corpului, fie prin existența unei fâșii din gonadă, fie a unei disgenezii gonadale pe cealaltă parte. Această tulburare se datorează cel mai frecvent unui cariotip mozaicat de 45,X/46,XY. Adesea, cromozomul Y este anormal și poate fi translocat la un autozom.

1. **Constatări fizice.** Combinația dintre organele genitale externe asimetrice și un testicul palpabil în faldul labioscrotal trădează adesea MGD. Cu toate acestea, mozaicismul de 45,X/46,XY poate avea ca rezultat apariția organelor genitale externe, etalonate de la nou născuții de sex masculin normali la nou născuții de sex feminin. De fapt, 90% dintre cei 45,X/46,XY diagnosticați prenatal, apar la naștere cu fenotip masculin. La pacienții cu MGD, fiecare gonadă conduce la diferențierea structurilor genitale interne ipsilaterale. Trompele uterine și uterul sunt frecvent prezente pe partea laterală a unei fâșii gonadale/disegnetice, iar aceste structuri pot hernia în pliul labioscrotal. Copiii cu MGD pot avea caracteristici asemănătoare cu cele ale sindromului Turner, cum ar fi gâtul lat, limfedemul, statura mică, anomaliile renale și defectele cardiace (ex. coarctația aortei).
2. **Management.** Dacă AMH este măsurabilă sau dacă testul de stimulare cu hCG determină o creștere semnificativă a testosteronului seric indicativ pentru țesutul testicular, testiculul trebuie căutat prin imagistică și/sau prin intervenție chirurgicală. Consultați Secțiunea a VIII-a pentru prezentări despre repartizarea sexului. Rămășițele gonadale și unii testiculi disgenetici trebuie îndepărtați în copilărie, deoarece pot apărea tumori de celule germinative, în 30% dintre cazuri, uneori în primii câțiva ani de viață. Toți copiii cu MGD ar trebui să fie evaluați de către un endocrinolog pediatru, deoarece mulți vor avea o curbă liniară scăzută și sunt candidați pentru terapia cu hormoni de creștere.

B. Disgenezia gonadală 46,XY. Disgenezia gonadală completă XY (CGD) este numită și sindromul Swyer. Sugarii cu 46,XY CGD nu reușesc să aibă un proces de masculinizare datorită unor tulburări de diferențiere testiculară, care poate fi rezultatul funcționării anormale a SRY sau a factorilor care reglează sau sunt reglați de *SRY*. Fâșiile gonadale bilaterale sunt de obicei prezente, iar structurile genitale interne sunt de origine feminină datorită producției necorespunzătoare de AMH și testosteron. Organele genital externe sunt de obicei de tip feminin, dar poate apărea clitoromegalia dacă celulele hilale gonadale secretă testosteron. Acești pacienți sunt, de obicei, de gen feminin și nu pot fi diagnosticați până când nu se instalează pubertatea, care se manifestă prin cantități mari de gonadotropină, în concordanță cu eșecul gonadal. Până la 30% dintre pacienții cu 46,XY CGD pot dezvolta tumori de celule germinale, astfel că fâșiile gonadele trebuie îndepărtate în copilărie.

Disgeneza gonadală parțială apare atunci când există o diferențiere testiculară parțială, dar incompletă, conducând la producerea inadecvată a testosteronului și/sau a AMH, care la rândul său, conduce la diferite grade de virilizare externă și de regresie müllerianã. Riscul tumoral este, de asemenea, crescut în aceste cazuri, dar rămâne o lipsă de consens în ceea ce privește gradul de risc al tumorii, iar monitorizarea strictă este indicată dacă gonada are o localizare scrotală și poate fi evaluată prin examen fizic și ecografic.

C. Tulburarea de dezvoltare testiculară 46,XX. Acești indivizi au de obicei fenotip feminin, dar 20% dintre ei au organe genitale ambigue. La pubertate,

pot produce testosteron insuficient şi pot să semene cu pacienţii cu sindrom Klinefelter (care au testiculi mici, azoospermie, membre disproporţionat de lungi, ginecomastie). Mozaicismul criptic cu o linie celulară cu cromozom Y sau translocarea *SRY* la cromozomul X sau la un autozom este frecvent responsabil de aceste manifestări. La indivizii *SRY* negativi, duplicarea *SOX9* (17q24) poate fi detectată de FISH. Genele adiţionale au fost asociate cu TDS testiculare sau ovotesticulare incluzând *SOX3, WNT4* şi *RSPO1*.

D. TDS ovotesticular. Complementul cromozomial este variabil în această situaţie rară: Şaptezeci la sută dintre pacienţi sunt 46,XX; 10% sunt 46,XY; şi restul prezintă mozaicism al cromozomului Y cu o linie celulară care conţine (cel mai frecvent 46,XX/46,XY).

1. **Constatări fizice.** Organele genitale externe pot fi normale sau pot prezenta fuziune parţială labioscrotală, pliuri asimetrice labioscrotale sau hipospadias. Indiferent dacă structurile interne conţin elemente wolffian sau müller, depind de prezenţa locală a testosteronului şi AMH pe acea parte a aparatului genital.
2. **Evaluarea.** Un test de stimulare hCG care evidenţiază o creştere a testosteronului seric confirmă prezenţa celulelor Leydig, în timp ce un nivel măsurabil de AMH indică prezenţa celulelor Sertoli.
3. **Diagnosticul** se bazează pe histologia gonadelor, care, prin definiţie, conţin atât ţesut testicular cât şi ovarian. Laparoscopia, biopsia gonadală sau ambele pot fi necesare pentru diagnosticare.
4. **Managementul.** Ţesutul gonadal disgenetic care conţine un cromozom Y trebuie evaluat în continuare prin examen fizic şi/sau imagistică. Rata tumorilor de ovotesticul este mai mică decât a disgeneziei gonadale, dar este încă crescută în cazul ţesutului testicular normal. Dincolo de riscul tumoral, producţia de hormoni la pubertate poate fi îngrijorătoare. Fetele cu ovotesticule intacte pot prezenta tendinţă la virilizare, iar băieţii pot dezvolta ginecomastie. În mod ideal, acest lucru trebuie abordat cu atenţie de echipa medicală, de familie şi de pacient înainte de debutul pubertăţii. Pentru detalii despre repartizarea sexului, consultaţi secţiunea VIII.

VI. ALTE TDS 46,XX. Apar la sugarii care a fost supuşi virilizării datorită unei expuneri în exces la androgeni, ce poate fi de origine suprarenală sau gonadală (sau rar origine maternă sau exogenă).

A. CAH. Cea mai frecventă TDS, prezentă în perioada neonatală este CAH 46,XX. Cea mai comună formă de CAH (>90%) este deficienţa de 21-hidroxilază (21-faza în Fig. 63.5), cauzată de mutaţii la nivelul *CYP21A2*. Virilizarea poate apărea în formele mai rare de CAH datorită deficienţei de 11β-hidroxilază (11-OHaza, codificată de *CYP11B1*) sau dehidrogenază 3β-hidroxisteroidă (3β-HSD, codificată de *HSD3B2*). Persoanele cu CAH de obicei nu au ţesut testicular şi, prin urmare, dezvoltă în mod firesc structuri mülleriene şi nu structuri wolffiene.

1. **Epidemiologie.** Incidenţa deficienţei de 21-hidroxilază este de 1:16.000 naşteri, bazată pe date din programele de screening ale nou născuţilor la nivel mondial. Pacientii cu pierdere de sodiu sunt mai numeroşi decât cei cu „virilizare simplă", CAH cu 3:1. Raportul masculin/feminin este de 1:1. În timp ce nou născuţii de sex feminin sunt uşor de detectat

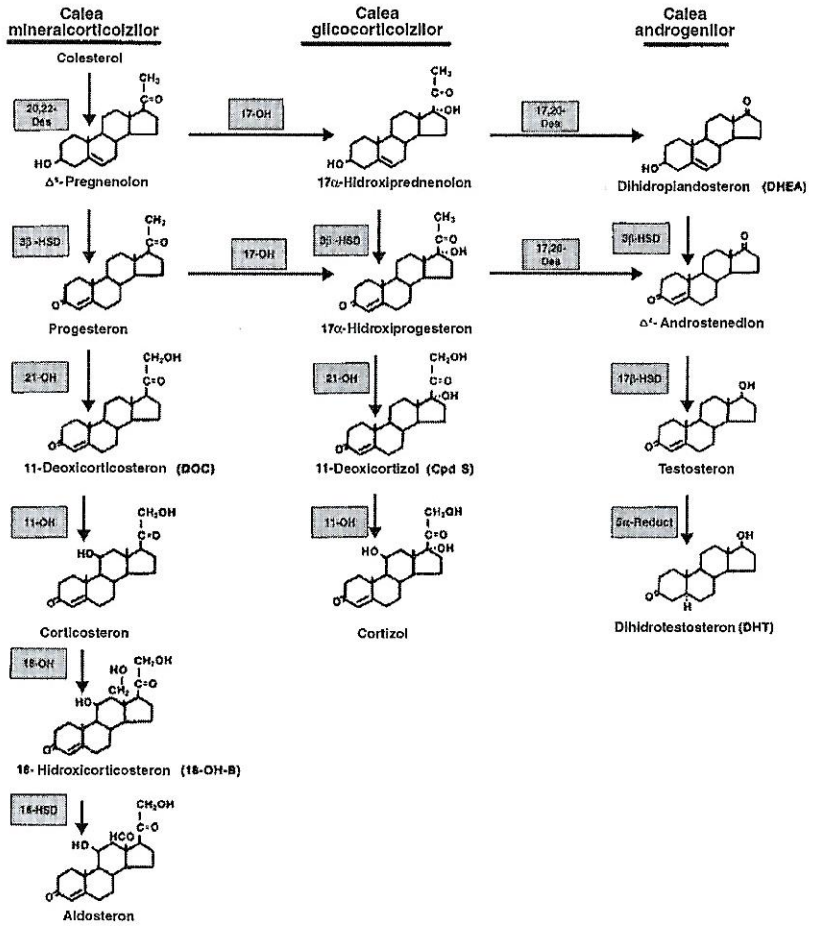


Figura 63.5. Căile biosintezei steroizilor (Din Esoterix, Calabasas Hills, CA.)

la naştere din cauza dezvoltării genitale anormale, nou născuţii de sex masculin au organele genitale normale şi diagnosticul poate fi omis la examenul clinic (deşi hiperpigmentarea scrotului poate fi un indiciu).

2. **Diagnosticul.** În Statele Unite, toate programele de screening pentru nou-născuţi efectuate la stat includ screening-ul pentru deficienţa 21-hidroxilaza. Probele de sânge sunt obţinute pe hârtie de filtru, în mod ideal între 48 şi 72 de ore de la naştere, şi se măsoară şi 17-hidroxiprogesteron (17-OHP). Valorile normale trebuie să fie determinate pentru fiecare program de screening individual, deoarece acestea depind de grosimea hârtiei de filtru şi de testul imunologic utilizat. 17-OHP este crescut pe screening-ul nou-născuţilor, la 99% dintre sugari, cu pierdere de sidiu sau cu virilizare simplă datorată deficienţei 21-hidroxilaza.

a. Rezultate fals-pozitive. Obținerea unei probe de sânge înainte de 48 de ore de la naștere poate determina un rezultat fals pozitiv. Deoarece valorile normale pentru 17-OHP sunt invers proporționale cu vârsta gestațională și greutatea la naștere, rezultatele fals pozitive pot apărea, de asemenea, la sugarii prematuri cu greutate mică la naștere, precum și la nou-născuții bolnavi.

b. Rezultate fals-negative. Administrarea prenatală a steroizilor (ex. betametazona) poate suprima nivelele 17-OHP și poate produce rezultate fals-negative; nou-născuții care au primit astfel de medicamente ar trebui să fie reevaluați după 3-5 zile.

c. Evaluarea rapidă a deficienței suspectate a 21-hidrolazei este deosebit de importantă pentru evitarea crizelor în care se pierde sodiul. Suspiciunea clinică sau rezultatele anormale ale screening-ului nou-născuților trebuie confirmate imediat prin măsurarea 17-OHP din ser. Determinarea nivelului de ACTH poate fi utilă pentru diagnosticarea și măsurarea activității reninei plasmatice și a aldosteronului, și poate ajuta la diferențierea dintre pierderea de sodiu și formele simple de virilizare. Electroliții serici ar trebui monitorizați cel puțin o dată la două zile până la confirmarea sau excluderea pierderii de sodiu.

d. Forme rare de CAH. La un copil cu deficiență de 11-hidrolază, nivele de 11-deoxicortizol și 11-deoxicorticosteron sunt ridicate, și pot provoca hipertensiune arterială. Un copil cu deficiență de 3β-HSD poate să fi avut un nivel ușor crescut de 17-OHP în perioada de nou-născut; 17-hidroxipregenolonă și raportul 17-hidroxipregenolon-cortizol sunt semnificativ crescute la acești sugari.

e. Screening-ul neonatal poate să nu detecteze întotdeauna pacienții cu formă ușoară de virilizare datorată deficienței de 21-hidroxilază. De aceea, la un nou-născut de sex feminin suspectat de virilizare 46,XX ca formă a CAH sau care are nivele incerte de 17-OHP, poate fi necesar un **test de stimulare ACTH** pentru a demonstra defectul enzimei suprarenale (Fig. 63.5).

3. **Management.** La un copil suspectat de deficiență de 2-hidroxilază, tratamentul trebuie început imediat ce rezultatele testelor de laborator au fost obținute.

a. Glucocorticoizii. Hidrocortizonul în doze de 20 mg/m²/zi, la fiecare 8 ore, trebuie administrat tuturor sugarilor suspectați de deficiență de 21-hidroxilază.

$$\text{Suprafața corporală } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Lungime (cm)} \times \text{greutate (kg)}}{3.600}}$$

b. Mineralocorticoizi. În cazurile de pierdere a sodiului din CAH, fludrocortizona (Florinef) trebuie administrat în doze de 0,1-0,2 mg zilnic. Pierderea de sodiu apare, de obicei, între a 5-a și a 14-a zi de viață, dar poate să apară până la o lună și poate avea loc chiar și la sugarii afectați a căror virilizare nu este severă. Greutatea, echilibrul fluidelor și electroliții trebuie monitorizați îndeaproape, din eșantioane de sânge cel puțin la fiecare 2 zile în primele câteva săptămâni de viață pentru a detecta hiponatremia sau hiperkaliemia. Dacă se produce o pierdere de sodiu, sarea ar trebui înlocuită inițial cu soluție salină normală intravenoasă și cu glucoză adăugată. Pierderea de sare datorată deficienței de aldosteron necesită de obicei înlocuirea a aproximativ 8 mEq/kg/zi de sodiu. Odată ce copilul este stabilizat, trebuie adăugat în terapia sa NaCl 1-2 g zilnic, împărțită în 4 prize la fiecare 6 ore (fiecare gram de NaCl conține 17 mEq de sodium).

B. Condiții hiperandrogenice materne. CAH matern, tumorile virilizante ale suprarenalei sau ovarelor sau expunerea la medicamente androgene în timpul sarcinii trebuie să fie severe pentru a depăși aromataza placentară, care protejează fătul de androgeni prin transformarea lor în estrogeni.

C. Deficiența de aromatază placentară. Caracteristica acestei tulburări rare este că atât mama, cât și copilul sunt virilizați datorită incapacității placentare de a transforma androgenii în estrogeni.

D. Deficitul de oxidoreductază (POR) a citocromului P450. Mutațiile în gena *POR* conduc la o formă de CAH. Această tulburare a steroidogenezei afectează multiple enzime microzomale *P450* implicate în sinteza hormonului steroid, incluzând *CYP21A2* (21-lază), *CYP17A1* (17-OH-lază și 17,20 laza), și *CYP19A1* (aromatază). Pacienții pot avea screening pozitiv în perioada de nou-născut, cu nivele crescute de progesteron 17-OH și pot prezenta, de asemenea, virilizare maternă în timpul sarcinii.

E. Vezi Secțiunea a V-a pentru prezentări despre TDS ovotesticular și testicular cu 46,XX.

VII. ALTE DSD 46,XY. Evaluarea copilului cu TDS 46,XY este complexă, iar consultările precoce efectuate de un endocrinolog pediatru vor ajuta la direcționarea evaluării. Cu toate acestea, doar 20-50% dintre copiii cu 46,XY TDS vor primi un diagnostic definitiv. Chiar dacă testarea genetică demonstrează prezența cromozomul Y, părinților nu trebuie să li se spună în mod pripit că este vorba de o sarcină în care fătul este de sex masculin.

A. Tulburări în dezvoltarea testiculară. Funcția testiculară deteriorată poate fi cauzată de lipsa de răspuns la hCG și LH (mutația receptorilor LH/hCG). Disgenezia gonadală și TDS ovotesticulare sunt prezentate în Secțiunea a V-a.

B. Defecte ale sintezei și acțiunii hormonului androgen. Acești indivizi au ca și punct comun structurile mulleriene deoarece AMH este produs normal.

1. **Defectele enzimatice** în sinteza testosteronului sunt incluse deficitul de 17a-hidroxisteroid dehidrogenază de tip 3 (17β-HSD din Fig. 63.5, codificat de *HSD17B3*), dehidrogenază 3β-hidroxisteroidă (3β-HSD, codificată de *HSD3B2*), 17α-hidroxilază/17,20-lilază (17-OH-laza sau *CYP17*) Fig. 63.5) sau foarte rar, enzima care clivează (20,22 Des sau *CYP11A1*) sau proteina reglatoare steroidogenă (StAR).
2. **Defecte în metabolismul testosteronului.** Pacienții cu deficit de 5α-reductază de tip 2 (*SRD5A2*) au afectată conversia testosteronului la DHT. Deși, este mai puțin frecvent, acest defect are o prevalență mai mare în Republica Dominicană și în Orientul Mijlociu. DHT poate, de asemenea, să fie produs printr-o cale alternativă, „backdoor", care începe cu 17-hidroxiprogesteron. Mutațiile enzimelor din această cale de backdoor au fost, de asemenea, raportate în 46,XY TDS.

3. **Rezistența organelor la testosteron și DHT** este cauzată de mutațiile receptorului androgenic. Astfel de mutații sunt legate de X. Gradul de rezistență este variabil, ducând la un spectru clinic larg, de la sindromul de insensibilitate parțială la androgeni (PAIS) până la sindromul de insensibilitate completă la androgeni (CAIS).

C. **Tulburări de mediu.** Ingestia maternă a medicamentelor de tip antiandrogen (ex. spironolactona) și inhibitorii 5α-reductazei (ex. finasterida) poate provoca dezvoltarea ambiguă a organelor genitale. Administrea de fenitoină la mame, a fost asociată rare ori cu ambiguitate genitală.

D. **Evaluarea** se concentrează pe stabilirea prezenței sau absenței testiculelor și pe capacitatea lor de a produce hormoni androgeni.

1. **Prezența testiculelor.** Dacă testiculele nu sunt palpabile, prezența lor trebuie determinată prin imagistică și/sau prin nivelul AMH (vezi secțiunile VII.F și VII.G).

2. **Analizele la laborator** se axează pe determinarea faptului că una din cauzele nedervirilizării se datorează unui defect al dezvoltării gonadale sau al sintezei, metabolismului sau acțiunii testosteronului. Probele de sânge trebuie obținute pentru măsurarea electroliților, FSH, LH, testosteron, DHT, androstendion, 17-hidroxiprogesteron, 17-hidroxipregenolon, cortizol și AMH. Electroliții serici pot dezvălui hiponatremie și hiperkaliemie în deficiența 3β-HSD. Măsurarea activității 11-deoxicorticosteronului și a reninei plasmatice poate ajuta la definirea tipului de deficiență a enzimei.

3. **Un test de stimulare cu hCG** poate fi necesar dacă rezultatele de mai sus nu duc la un diagnostic.
a. Tehnica. HCG se administrează intramuscular zilnic sau la fiecare 2 zile însumând un total de trei doze. Concentrațiile de DHT, androstenedion și testosteron, sunt măsurate înainte de prima doză și la 24 de ore după ultima doză de hCG.
b. Interpretare. Incapacitatea de a crește nivelul testosteronului ca răspuns la hCG este caracteristică disgenezei testiculare, mutațiilor receptorului LH, pierderii gestaționale a țesutului testicular sau unui defect enzimatic în sinteza testosteronului. Un raport crescut al testosteronului/DHT (>20:1) după stimularea cu hCG sugerează o deficiență de 5α-reductază, în timp ce raportul scăzut al testosteronului/androstenedion (<0,8:1), sugerează o deficiență a 17β-HSD.

4. **Un test de stimulare ACTH** poate fi necesar pentru a defini defectele din etapele enzimatice mai vechi ale sintezei testosteronului, care afectează de asemenea sinteza cortizolului, cum ar fi deficiențele de 3β-HSD, enzima lanțului lateral de clivare, StAR sau 17-hidroxilaza, ce au ca rezultat CAH (Fig. 63.5). Primele trei forme de deficiență sunt asociate cu pierderea de sare; Deficitul de 17-hidroxilază este asociat cu retenția de sare și hipertensiunea arterială, deși acestea nu sunt adesea prezente în perioada neonatală.

5. **Sindromul de insensibilitate la androgeni.** În cazul în care testele de laborator inițiale arată nivele ridicate de testosteron, iar raportul testosteron/androstenedion și testosterone/DHT este normal, nou născutul poate avea **PAIS.**

a. Evaluarea suplimentară poate include administrarea lunară a 25-50 mg de testosteron intramuscular timp de 3 luni. Eșecul creșterii peniene reprezentat de o lungine mai mică de 1,5 cm susține diagnosticul de **PAIS.**
b. Studiile genetice ale receptorului androgen vor detecta mutații în unele, dar nu neapărat în toate cazurile clinice de STAS.
c. Nou-născuții cu CAIS au organele genitale externe feminine de aspect normal (inclusiv cea mai mică treime din vagin) și structurile mulleriene și wolffiene absente. Acestea pot fi identificate antepartum prin cariotipul 46,XY sau prin prezența aparentă a unei hernii inghinale care se dovedește a fi un testicul. Cel mai adesea prezintă pubertate târzie cu amenoree primară.

E. **Microfalusul** (<2,5 cm la un nou născut la termen) cu sau fără criptorhidie poate avea multe cauze pe lângă cele menționate mai sus, inclusiv tulburări hipotalamo-pituitare ale producției de gonadotropine precum sindromul Kallmann, holoprozencefalie, hipoplazia nervului optic (numită și Displazia septo-optică) și alte cauze de deficiență multiplă de hormon pituitar. Deficitul hormonului de creștere poate fi, de asemenea, asociat cu microfalusul. Copiii cu panhipopituitarism au adesea hipoglicemie neonatală și hiperbilirubinemie directă. Printre numeroase alte afecțiuni asociate cu microfalusul se numără sindromul CHARGE; trisomia 21; și Prader Willi, Robinow, Klinefelter, Carpenter, Meckel-Gruber, Noonan, de Lange, Fanconi și sindromul hidantoinei fetale. Tratamentul cu enantat de testosteron sau cipionat în doze de 25-50 mg administrat intramuscular lunar timp de 3 luni poate crește substanțial lungimea penisului la acești pacienți.

F. **Criptorhidismul bilateral.** Criptorhidismul bilateral la naștere apare la 3:1.000 dintre nou născuți, majoritatea prematuri. La o lună de viață, testiculele sunt încă necoborârate la 1:1.000 dintre nou născuți.

1. **Imagistica.** Atât ecografia, cât și IRM-ul pot dezvălui testicule în canalul inghinal sau intraabdominal, deși IRM-ul este mai sensibil pentru localizarea abdominală.

2. **Analizele de laborator.** Dacă țesutul testicular nu poate fi identificat prin examen fizic sau prin imagistică, trebuie măsurate nivelele serice de FSH, LH, testosteron și AMH. Testosteronul și gonadotropinele cresc la scurt timp după naștere (de obicei la 72 de ore) și au nivele similare cu cele de la pubertate până la vârsta de aproximativ 6 luni, la băieți.

a. Gonadotropinele serice crescute, și testosteronul scăzut, sugerează existența unor testicule nefuncționale sau absente.

b. Valoarea nedetectabilă a serului **AMH** indică mai degrabă o anorhie bilaterală decât testicule necoborâte (a se vedea Secțiunea VII.G de mai jos).

3. **Management.** Trebuie consultat un urolog și, dacă este indicată o intervenție chirurgicală, orhidopexia trebuie efectuată după 1 an de viață. Dacă testiculele aflate intraabdominal nu pot fi aduse în scrot, ar trebui să se ia în considerare eliminarea lor, datorită creșterii riscului tumoral cu potențial malign de 3-10 ori în cazul testiculelor criptorhide.

4. **Sindromul ductului müllerian persistent (PMDS)** la nou născuții cu 46,XY este cauzat de defecte ale AMH sau ale receptorului său. Criptorhidismul este frecvent la nou născuții cu PMDS, care au organe genitale de sex masculin normale, dar păstrează trompele uterine și uterul.

5. **Alte stări asociate** cu criptorhidismul includ trisomia 21; defecte de tub neural; malformații ale tractului renal și urinar; și numeroase sindroame, printre care Prader-Willi, Bardet-Biedl, Aarskog, Cockayne, Fanconi, Noonan, Klinefelter și sindromul hidantoinei fetale.
6. **Prezența oricăruia dintre următoarele constatări fizice** necesită, de asemenea, evaluare pentru TDS:
   a. Criptorhidismul unilateral cu hipospadias, în special hipospadias proximal (ex. perineoscrotal sau penian).
   b. Criptorhidismul unilateral cu microfalus.

G. Utilizarea măsurătorilor AMH. Testul de stimulare cu hCG este utilizat pentru a evalua prezența și funcția țesutului testicular, în special a celulelor Leydig, dar poate fi greoaie, costisitoare și, ocazional, necesită dozare prelungită pentru a stimula testiculul refractar. AMH este un marker alternativ al prezenței țesutului testicular, în special a celulelor Sertoli. AMH este produs în cazul unui dismorfism sexual. Începând de la naștere, AMH-ul celulelor Sertoli atinge un vârf de 115 ng/ml la vârsta de 6 luni și apoi scade în timpul adolescenței, ajungând la un adult de sex masculin la valoarea de 4 ng/ml. În contrast, celulele granuloase ale ovarului nu produc cantități semnificative de AMH până la pubertate, când la femei nivelele sale ajung, de asemenea, la aproximativ 4 ng/mL. Astfel, măsurarea AMH la un copil poate face distincția dacă țesutul testicular este prezent sau absent. AMH în intervalul normal sau detectabil are o valoare predictivă pozitivă de 100% pentru prezența țesutului testicular; valoarea predictivă pentru anorhie este de 94%, dacă AMH este nedetectabil.

VIII. PROBLEME ÎN REPARTIZAREA SEXULUI.

Astăzi, majoritatea specialiștilor sunt de acord că scopul principal al repartizării sexului, este acela de a se potrivi cu identitatea de gen a viitorului copil, dar acesta este un efort, incomplet și insensibil. Există mai mulți factori care influențează identitatea de gen, inclusiv cromozomul sexual și expunerea fetală (și posibil neonatală) la androgeni (al cărei grad se deduce din apariția organelor genitale externe); precum și dezvoltarea sexului în sine, dar există, fără îndoială, și alți factori necunoscuți în prezent care afectează formarea identității de gen. Doar în cazurile de insensibilitate completă la androgeni și 46,XY CGD, se poate face cu certitudine repartizarea sexuală (sex feminin).

Alți factori care trebuie luați în considerare în momentul repartizării sexului includ perspectivele de fertilitate și motivele pentru genitoplastie. În trecut, un criteriu principal pentru atribuirea sexului masculin era o dimensiune a penisului, considerată adecvată funcției sexuale. Copiii cu 46,XY, care aveau țesut penian puțin sau deloc, au primit, în mod tradițional, sex feminin și au fost feminizați chirurgical și hormonal prin genitoplastie și gonadectomie încă de la începutul vieții, primind tratament estrogenic la vârsta pubertății. Această practică nu mai este de rutină. Actualmente se află în dezbatere problema repartizării sexului în cele mai grave virilizări neonatale 46,XX cu CAH care au faldurile labioscrotale și uretra peniană complet fuzionate. O opinie minoritară recomandă în astfel de cazuri repartizarea sexului masculin și gonadectomie, eliminând astfel nevoia genitoplastiei feminizante. Cu toate acestea, mulți geneticieni și endocrinologi continuă să recomande conform ghidurilor existente atribuirea sexului feminin pentru a menține fertilitatea.

Un alt subiect controversat este dacă și când să se efectueze alte intervenții chirurgicale gonadale și/sau genitale, cum ar fi reducerea clitorisului la nou născuții virilizați, rata de creștere fiind mai mare la nou născuții de sex feminin sau gonadectomie la sugarii cu CAIS. În timp ce unii adulți cu TDS privesc chirurgia genitală ca mutilare, mulți părinți preferă o intervenție chirurgicală, astfel încât organele genitale ale copilului să pară compatibile cu sexul atribuit. Procedurile chirurgicale în etape care păstrează mănunchiul neurovascular se pot face în copilărie și sunt mult îmbunătățite comparativ cu clitorectomiile efectuate în mod curent cu câteva decenii în urmă, dar există o reticență din ce în ce mai mare de a elimina ireversibil structurile atunci când viitoarea identitatea de gen este nesigură. Cu toate acestea, există un consens general cu privire la importanța eliminării unei gonade abdominale disgenetice care conține material din cromozomul Y datorită riscului ridicat de gonadoblastom.

Părinții au nevoie de explicații ample cu privire la starea copilului lor, deoarece datele de laborator și imaginile devin disponibile. Ei ar trebui să participe împreună cu echipa interdisciplinară la luarea deciziilor în timpul evaluării opțiunilor de terapie medicală și chirurgicală și a perspectivelor privind identitatea de gen, aspect genital, funcționare sexuală și fertilitate. Echipa medicală completă ar trebui să includă un pediatru/neonatolog, endocrinolog pediatru, chirurg pediatru și/sau urolog pediatru, genetician și consilier cu experiență în tratarea copiilor cu TDS. În cele din urmă, studiile imparțiale, pe termen lung, privind identitatea de gen, funcționarea sexuală si rezultatele chirurgicale la indivizii născuți cu diferite forme de TDS, sunt necesare pentru a oferi o perspectivă asupra alocării sexului acestor sugari.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000;106:138–142.

Anhalt H, Neely K, Hintz RL. Ambiguous genitalia. *Pediatr Rev* 1996;17:213–220.

Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(10):603–615.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al; for the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91(7):554–563.

Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(2):79–91.

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245–291.

64 Urgențele chirurgicale la nou-născut

Steven A. Ringer și Anne R. Hansen

PUNCTE CHEIE

- Vărsătura biliară este malrotație până când nu se dovedește o altă cauză.
- Leziunile deschise (ex. mielomeningocelul și defectele peretelui abdominal) necesită intervenție imediată pentru controlul infecțiilor și pierderilor de lichid, precum și pentru pregătirea închiderii chirurgicale la timp.
- Pacienții cu hernie diafragmatică cunoscută trebuie să fie intubați imediat după naștere și necesită introducerea unui un cateter pentru decompresia gastrică.
- Diagnosticul antenatal permite familiilor să obțină informații, să se pregătească pentru naștere și să se asigure că nașterea are loc într-o perioadă facilă.

I. POTENȚIALE CONDIȚII CHIRURGICALE PREZENTE LA FĂT

A. Polihidramnios (volumul de lichid amniotic >2 l) apare la 1 din 1.000 de nașteri.

1. Obstrucția gastrointestinală (GI) (inclusiv atrezia esofagiană [AE]) reprezintă cea mai frecventă cauză chirurgicală de polihidramnios.
2. Alte cauze de polihidramnios includ defecte ale peretelui abdominal (omfalocel și gastroschizis), anencefalie, hernie diafragmatică (HD), diabet zaharat matern cu hiperglicemie fetală și glucozurie, dar și alte boli care afectează capacitatea de concentrare a urinii la făt, cordon nucal strâns și alte cauze ale decesului intrauterin, și morții fetale.
3. Toate femeile cu suspiciune de polihidraminios ar trebui să beneficieze de o examinare ecografică. Dacă este efectuată de un ecografist cu experiență, investigația cu ultrasunete poate stabili diagnosticul de obstrucție intestinală, defecte ale peretelui abdominal, hernie diafragmatică HD, și poate evidenția anomalii care duc la incapacitatea fătului de a înghiți.
4. Dacă obstrucția intestinală este diagnosticată antenatal și nu există risc pentru distocie, se acceptă nașterea vaginală. Consultul de chirurgie pediatrică trebuie obținut înainte de naștere.

B. Oligohidramniosul este asociat cu pierderi de lichid amniotic, restricție de creștere intrauterină, postmaturitate, deces fetal și disgenezie sau agenezie renală. (Sindromul Potter, vezi Capitolul 28). Dacă avem un oligohidramnios prelungit, este important să se anticipeze posibila compromitere respiratorie, a nou-născuților deoarece volumul adecvat de lichid amniotic ajută, în general, la dezvoltarea pulmonară normală, în special în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină. Severitatea hipoplaziei pulmonare se corelează cu gradul și durata oligohidramniosului.

C. Peritonita meconială poate fi diagnosticată prenatal prin ecografie, în mod tipic se observă zone de calcifiere împrăștiate în abdomen. Postnatal, calcificările sunt confirmate de radiografia abdominală simplă. Peritonita meconială apare de obicei datorită perforării antenatale a tractului intestinal; astfel, acest diagnostic ar trebui să determine o evaluare promptă pentru o leziune congenitală care cauzează obstrucție intestinală, anatomică sau funcțională (a se vedea secțiunea IV.A).

D. Ascita fetală se asociază de obicei cu anomalii ale tractului urinar (ex. obstrucția tractului urinar inferior cauzată de valvele uretrale posterioare). Alte posibile cauze includ boala hemolitică a nou-născutului, orice anemie severă (ex. α-talasemia), peritonită, obstrucția ductului toracic, boală cardiacă, obstrucția venei porte sau hepatice, hepatita și infecția congenitală (ex. infecțiile TORCH; vezi Capitolele 48-53), precum și alte cauze de hidrops fetal (vezi Capitolul 26). După naștere, ascitele pot fi observate în sindromul nefrotic congenital. Precizia ecografiei prenatale este importantă pentru predictibilitatea intervenției chirurgicale fetale și pentru minimizarea injuriei parenchimului renal prin decomprimarea vezicii sau a unui rinichi hidronefrotic (a se vedea Capitolele 1 și 28).

E. Distocia poate rezulta din hidrocefalie fetală, obstrucție intestinală, defect de perete abdominal, anomalii genito-urinare sau ascite fetale (vezi secțiunea I.D).

F. Chirurgia fetală. Potențialul unei intervenții chirurgicale în timpul vieții fetale continuă să se dezvolte. Depinde foarte mult de disponibilitatea tehnicilor precise de diagnosticarea prenatală și de experiența în caracterizarea tulburărilor folosind ultrasonografia și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

Progresele managementului obstetrical și anestezic au contribuit de asemenea la fezabilitatea efectuării procedurilor in utero. Mama trebuie să fie monitorizată cu atenție în timpul intervenției deoarece anestezia presupune un proces lung și imprevizibil. Medicamentele care reduc contractilitatea uterină au fost concepute pentru a menține uterul fără condracții atât în timpul cât și după procedură. Criteriile de examinare a unei proceduri includ următoarele:

1. **Considerațiile etice** sunt importante, pentru echilibrarea balanței risc beneficiu în cea ce privește fătul, potențiala durere sau alte probleme ale mamei, precum și impactul asupra întregii familii.
2. **Fezabilitatea tehnică.**
3. **Severitatea stării copilului.** Inițial, cele mai multe cazuri studiate au evidențiat condiții amenințătoare de viață fie pentru că au determinat moartea in utero sau incapacitatea de a supraviețui în perioada postnatală dacă sugarul s-a născut cu boli neremediate intrauterin. În prezent, unele cazuri sunt luate în considerare chiar dacă boala nu este amenințătoare pentru viață, dar este severă și starea în sine este progresivă (cum ar fi creșterea unei tumori mari care obstrucționează parțial căile respiratorii fetale) sau consecințele afecțiunii se agravează progresiv (cum ar fi agravarea hidropsului din cauza unui teratom mare).

4. **Resursele necesare.** Îngrijirea mamei, a fătului și a potențialului copil în timpul intervenției chirurgicale, în perioada imediat postoperatorie și după naștere, trebuie să fie disponibilă în proximitatea instituției în care intervenția chirurgicală este efectuată.

   Chirurgia fetală a fost utilizată cu succes pentru eliminarea unei mase toracice mari, cum ar fi o malformație adenomatoidă a plămânului sau o sechestrare bronhopulmonară. Leziunile masive, cum ar fi teratomul sacrococcic, atunci când este diagnosticat *in utero*, au fost tratate prin excizie sau prin ablație laser a vaselor de alimentare ghidată fetoscopic rezultând o involuție a formațiunii dar acest tip de intervenție este luat în considerare doar atunci când leziunea provoacă complicații care amenință viața, cum ar fi hidropsul fetal. Obstrucția uretrală progresivă fetală a fost ameliorată prin utilizarea de șanțuri sau fulgurarea valvei uretrare posterioare. Similar fetoscopiei ablația laser a vaselor de legatură a fost utilizată cu succes în tratamentul sindromului transfuzor-transfuzat (STT) sau perfuzia arterială inversată în sarcina gemelară (TRAP).

   Corecția chirurgicală fetală a mielo-meningocelelor reprezintă o evoluție rapidă în domeniu. Un studiu controlat, randomizat, multicentric care corecția chirurgicală *in utero* cu managementul standard a constatat că efectuarea chirurgiei prenatale poate duce la rezultate mai bune decât intervenția chirurgicală postnatală. După 12 luni, din cei 91 de sugari care au fost operați prenatal, 30% au mai puține șanse să moară sau să necesite proceduri chirurgicale suplimentare comparative cu cei 92 de sugari care au fost tratați postnatal. La reevaluarea de la 2,5 ani, cei tratați prenatal au prezentat o dezvoltare fizică și motorie îmbunătățită, cum ar fi mersul pe jos neasistat, comparativ cu cei tratați după naștere. Cu toate acestea, chirurgia prenatală a fost asociată cu un risc crescut de complicații în timpul sarcinii, inclusiv nașterea prematură și ruptura peretelui uterin datorită cicatricilor chirurgicale. Efectele pe termen lung ale acestei abordări rămân incerte. Când diagnosticul de mielomeningocel se pune prenatal, intervenția, *in utero* este o opțiune pe care părinții o pot lua în considerare.

   Procedurile fetale de succes pe care le desfășurăm în prezent includ ***tratamentul intrapartum ex utero*** (EXIT) proceduri pentru obstrucția căilor respiratorii și HD congenitală complexă, dilatarea valvei aortice pentru stenoza aortică critică, septostomia atrială sau pentru plasarea stentului în cazul septului atrial intact cu sindrom cordului stâng hipoplazic, fotocoagularea vasculară pentru sindromul STT sau TRAP și pentru șuntul percutan al vezicii urinare în cazul obstrucției de vezică. Indicațiile pentru intervenția fetală continuă să evolueze și să se schimbe.

II. TULBURĂRI CHIRURGICALE POSTNATALE: DIAGNOSTICATE PRIN PREZENȚA SIMPTOMELOR

A. Detresa respiratorie (vezi secțiunile III.B și III.C, Capitolele 29-39). Cu toate că cele mai multe etiologii ale detresei respiratorii sunt tratate din punct de vedere medical, unele tulburări respiratorii necesită terapii chirurgicale.

1. Atrezia coanală (a se vedea secțiunea III.C.1)
2. Fisurile laringotraheale (vezi secțiunea III.C.3)
3. Agenezia traheală

4. AE cu sau fără fistulă traheoesofagiană (FTB) (vezi secțiunea III.A)
5. Emfizemul lobar congenital
6. Malformația adenomatoidă chistică a plămânului, sechestrarea pulmonară
7. HD (a se vedea secțiunea III.B)
8. Comunicarea traheobronșică biliară (extrem de rară)

B. Abdomenul scafoid

1. HD (a se vedea secțiunea III.B)
2. AE fără FTB (a se vedea secțiunea III.A)

C. Mucus excesiv și salivare. AE cu sau fără FTB (a se vedea secțiunea III.A)

D. Distensia abdominală poate fi cauzată de ascită, pneumoperitoneu sau obstrucție intestinală (mecanică sau funcțională).

1. **Pneumoperitoneul.** Orice perforare a intestinului poate provoca pneumoperitoneu (vezi Capitolul 27).
   a. Orice porțiune din tractul GI poate potența perforarea pentru o varietate de motive care includ scăderea integrității peretelui intestinal (ex. enterocolita necrotizantă sau ischemia localizată a stomacului sau a intestinului subțire asociată cu unele medicamente, cum ar fi indometacinul) și presiunea excesivă (ex. obstrucție, FTB sau instrumente [cu un tub nazogastric]). Perforarea stomacului este asociată cu cantități mari de aer intra-abdominal liber. Îndepărtarea aerului GI activ necesită închidere chirurgicală de urgență. Poate fi necesară aspirarea aerului din cavitatea abdominală pentru a ameliora detresa respiratorie înainte de intervenția chirurgicală definitivă.
   b. Aerul din pneumotorax poate pătrunde în cavitatea peritoneală, sugarii necesitând ventilație mecanică. Tratamentul pneumoperitoneului provenit din scurgerea aerului pulmonar ar trebui să se concentreze asupra managementului pneumotoraxului.
2. **Obstrucația intestinală**
   a. AE cu FTB (vezi secțiunea III.A) se poate prezenta ca distensie abdominală. Obstrucția intestinului proximal (ex. atrezia duodenală completă) în mod tipic duce la distensie rapidă a cadranului superior stâng. Obstrucția intestinului distal produce distensie generalizată, aceasta variind în funcție de localizarea obstrucției.
   b. Obstrucția poate fi suspectată atunci cand progresia coloanei de aer prin intestin este încetinită sau oprită. În mod normal, atunci când evaluarea se face prin radiografii simple, aerul este observat la o oră după naștere, dincolo de stomac și în jejunul superior; la 3 ore după naștere, este la cecum; între 8 și 12 ore după naștere, este la rectosigmoid. Această progresie este mai lentă la nou-născuții prematuri.

E. Vărsăturile. Cauzele vărsăturilor pot fi diferențiate prin prezența sau absența bilei.

1. **Vărsăturile bilioase.** Prezența vărsăturilor bilioase la nou-născut ar trebui sa fie tratată ca o situație de urgență care pune viața în pericol, cel putin 20% dintre sugarii cu astfel de vărsături necesită o intervenție chirurgicală de urgență după evaluare. Consultul chirurgical trebuie obținut imediat. O examinare cu substanță de contrast a regiunii gastrointestinale superioare (UGI) trebuie obținută cât mai repede posibil doar dacă copilul nu este stabil din punct de vedere clinic.

Obstrucția intestinală poate rezulta din malrotație cu sau fără volvulus inestinal; duodenal, jejunal, ileal sau atrezia colonului; pancreas inelar; Boala Hirschsprung; artera mezenterică superioară aberantă; vena portă preduodenal; benzile peritoneale; ductul omfalomezenteric persistent; sau duplicarea duodenală.

Semnele de vărsături bilioase sunt observate ocazional la sugarii fără obstrucție intestinală la care a scăzut motilitatea (a se vedea secțiunea II.E.2.c). În aceste cazuri, vărsăturile bilioase vor apărea numai odată sau de două ori și vor fi prezente fără distensie abdominală. Cu toate acestea, o condiție non-chirurgicală este un diagnostic de excludere; vărsătura bilioasă este malrotația până când se dovedește altfel.

2. **Vărsătura non-bilioasă**
   - **a.** Alimentația excesivă
   - **b.** Intoleranța la lapte (matern sau formule de lapte)
   - **c.** Scăderea motilității
     - **i.** Prematuritatea
     - **ii.** Expunerea ante-natală la $MgSO_4$ sau expunerea ante-, pre- sau postnatală la narcotice
     - **iii.** Sepsisul cu ileus
     - **iv.** Leziuni ale sistemului nervos central (SNC)
   - **d.** Leziunea situată deasupra ampulei lui Vater
     - **i.** Stenoza pilorică
     - **ii.** Stenoza duodenală superioară
     - **iii.** Pancreasul inelar (rar)

F. Retenția de meconiu poate apărea la nou-născuții bolnavi și/sau prematuri cu scăderea motilității intestinului. De asemenea, poate fi rezultatul următoarelor tulburări:

1. Imperforția anală
2. Microcolonul
3. Dop de mucus
4. Alte cauze ale obstrucției intestinale

G. Eșecul producerii scaunelor de tranziție după trecerea meconiului

1. Volvulusul, altă obstrucție intestinală
2. Malrotație

H. Hematemeza sau hematochezia

1. Condiții nonchirurgicale. Mulți pacienți cu hematemeză și cei mai mulți pacienți cu hematochezie (scaune cu sânge), au o boală non-chirurgicală. Diagnosticul diferențial include următoarele:
   - **a.** Intoleranța la lapte/alergia la lapte (de obicei alergia la proteina din lapte de vacă)
   - **b.** Instrumente (ex. tub nazogastric, tub endotraheal)
   - **c.** Înghițirea sângelui matern
     - **i.** Sângele matern este uneori înghițit de nou-născut în timpul travaliului și nașterii. Acest lucru poate fi diagnosticat printr-un test Apt efectuat din sângele aspirat din stomacul nou-născutului (vezi secțiunea XI.G).
     - **ii.** În cazul sugarilor alăptați, sângele micro- sau macroscopic exprimat mai multe zile după naștere, fie în vărsătură, fie în scaun, poate proveni din sângelui înghițit în timpul alăptării datorită ragadelor mamelonare ale mamei. Inspectarea sânilor mamei sau a laptelui muls este de obicei diagnostică. Dacă acest lucru nu este posibil, aspirați conținutul stomacului copilului după o hrănire și trimiteți laptele recent înghițit pentru un test Apt.
   - **d.** Tulburările de coagulare, inclusiv coagularea intravasculară diseminată (CID), lipsa injectării postnatale de vitamina K (vezi Capitolul 43)
2. **Condiții chirurgicale** care au ca rezultat hematemeza și scaunul cu sânge includ
   - **a.** Enterocolita necrotizantă (cea mai frecventă cauză de hematemeză și scaun cu sânge la prematuri; vezi Capitolul 27)
   - **b.** Ulcerele gastrice sau duodenale (datorate stresului, terapiei cu steroizi)
   - **c.** Obstrucția GI: semn tardiv, în ceea ce privește intestinul amenințat sau necroză
   - **d.** Volvulusul
   - **e.** Invaginația
   - **f.** Polipi, hemangioame
   - **g.** Diverticulul Meckel
   - **h.** Dublarea intestinului subțire
   - **i.** Anevrismul cirsoid

I. Masele abdominale (vezi secțiunea VIII)

1. Anomalii genitourinare, inclusiv vezica urinară dilatată (vezi secțiunea VII și Capitolul 28)
2. Hepatosplenomegalia: poate fi confundată cu alte mase; și necesită evaluare medicală
3. Tumori (vezi secțiunea VII)

J. Traumatisme la naștere (vezi Capitolul 6)

1. Fractura de claviculă/humerus (vezi Capitolul 58)
2. Hemoragia intracraniană (vezi Capitolul 54)
3. Organe solide lacerate – ficat, splină
4. Transecția măduvei spinării cu quadriplegie

III. LEZIUNILE CE CAUZEAZĂ DETRESĂ RESPIRATORIE

A. AE și FTB. Cel puțin 85% dintre sugarii cu AE au, de asemenea, FTB. AE pură și FTB cu FTB proximală pot fi suspectate la ecografia prenatală în absența aerului din stomac.

1. **Prezentarea postnatală** depinde de prezența sau absența, precum și de localizarea FTB.
   - **a.** Sugarii care prezintă adesea salivație excesivă și vărsături la scurt timp după alimentație, pot dezvolta detresă respiratorie datorită următoarelor:
     - **i.** Obstrucția căilor respiratorii prin excesul de secreții
     - **ii.** Aspirația salivei și a laptelui
     - **iii.** Capacitatea pulmonară compromisă datorită înălțimii diafragmatice secundară distensiei abdominale
     - **iv.** Refluxul conținutului gastric până la nivelul esofagului distal în plămâni prin fistulă

b. Dacă nu există fistulă sau dacă există comunicarea traheei cu esofagul proximal datorită atreziei, nu se va observa aerocolie la examinarea cu raze X și abdomenul va fi scafoid.

c. FTB fără AE (fistula de tip H) este extrem de rară și de obicei observată după perioada neonatală. Diagnosticul este sugerat după episoade frecvente de pneumonii sau tulburări respiratorii temporare legate de mese.

2. **Diagnosticul**

a. AE în sine este reprezentată de incapacitatea de trecere a unui cateter din gură sau din nas în stomac. Cateterul este introdus în esofag până când întampină rezistență. După aceea, aerul este injectat în cateter în timp ce se ascultă (pentru a ne asigura că aerul nu a trecut dincolo de stomac). Diagnosticul este confirmat de examenul cu raze X care arată că, acest cateter este înfășurat în porțiunea esofagiană superioară. Radiografiile pot prezenta o distensie esofagiană superioară, sonda umplută cu aer care nu este capabilă să progreseze în stomac. (Radiografiile simple pot prezenta, de asemenea, anomalii cardiace sau vertebrale asociate regiunii cervicale sau toracice superioare a coloanei vertebrale.)

b. Fistula de tip H. Această tulburare poate fi adesea demonstrată prin administrarea de mediu non-ionic de contrast solubil în apă (Omnipaque) în timpul cinefluoroscopiei. Examinarea care pune diagnosticul este combinată cu bronhoscopia cu fibră optică și esofagoscopia cu trecerea unui cateter cu balon fin din trahee în esofag. Fistula de tip H este de obicei prezentă în trahee (zona cervicală).

3. **Probleme și anomalii asociate.** Nou-născuții cu FTB și AE au deseori greutate mică la naștere. Aproximativ 20% din acești copii sunt prematuri, iar alți 20% sunt mici pentru vârsta de gestație. La acești nou-născuți pot fi prezente și alte defecte, inclusiv anomaliile cromozomiale și asocierea VACTERL: Defecte vertebrale, imperforație anală, defecte cardice, FTB cu AE, displazia renală sau defecte și anomalii ale membrelor.

4. **Managementul.** Managementul preoperator se concentrează asupra minimizării riscului de aspirație și evitarea distensiei tractului GI cu trecerea presiunii pozitive din trahee în esofag.

a. Trebuie plasat un cateter de aspirație cu orificii multiple (Replogle sau Vygon) în punga esofagiană proximală care să fie conectat imediat la aspirație continuă după ce diagnosticul este confirmat.

b. Capul patului trebuie ridicat la 30 de grade pentru a diminua refluxul conținutului gastric în fistulă fiind de asemenea necesară aspirarea secrețiilor orale ce se pot acumula în punga esofagiană proximală.

c. Dacă este posibil, la acești copii ventilația mecanică trebuie evitată până când fistula este corectată deoarece presiunea pozitivă poate provoca distensie abdominală severă care compromite funcția respiratorie. Dacă intubația este necesară, cazul ar trebui considerat o situație de urgență. Instrucțiunile pentru intubare sunt aceleași ca și pentru alte tipuri de detrese respiratorii. Tubul endotraheal ar trebui să fie plasat chiar deasupra carinei în speranța obstrucționării fluxului de aer prin fistulă. Cel mai frecvent, fistula comunică cu traheea în apropierea carinei. Trebuie evitată intubarea accidentală prin fistulă. În mod optim, dacă ventilația mecanică este necesară, aceasta ar trebui administrată folosind o frecvență relativ înaltă și presiune scăzută pentru a minimiza distensia GI. Trebuie evitată sedarea puternică deoarece

compromite efortul respirator spontan al pacientului, care generează o presiune intratoracică negativă, minimizând trecerea aerului prin fistulă în esofag.

d. Tratamentul chirurgical implică, de obicei, plasarea imediată a unui tub de gastrostomă. Dacă pacientul are o stare stabilă, fistula este divizată și, dacă este posibil, se realizează în primul rând, anastomoza între capetele proximal și distal ale esofagului.

e. Coexistența prematurității sau prezența unor defecte asociate poate recomanda întârzierea corecției primare. Ventilația mecanică și administrarea alimentației poate fi dificilă la acești copii datorită FTB. Acești pacienți au nevoie de îngrijire medicală atentă pentru a preveni aspirația în timpul alimentației, gastrostoma cu sonde G de gavaj se folosește pentru a permite hramirea și creșterea sugarilor până când intervenția chirurgicală este posibilă. În unele cazuri, fistula poate fi divizată, cu amânarea reparării definitive.

f. Dacă sugarul are boală cardiac asociată, care necesită intervenție chirurgicală, de obicei, este mai bine să se repare întâi fistula. În caz contrar, managementul ventilației postoperatorii poate fi foarte dificil.

g. Pacienții care au AE timp îndelungat pot reprezenta o provocare din punct de vedere terapeutic. Din acest motiv s-a înființat un centru de referință pentru astfel de pacienți care sunt tratați cu tehnici inovatoare de inducere a creșterii esofagiene ce pot permite reparațiile primare, evitând astfel interpoziționarea gastrică, colonică sau jejunală.

B. Hernia diafragmatică

1. **Anatomie.** Cel mai frecvent este localizată la nivelul hemitoracelui stâng, cu defect pe diafragmul posterior (foramen din Bochdalek) afectând 70% dintre sugari. Poate să apară și pe partea dreaptă, fie cu defect anterior, fie posterior. Hernia diafragmatică bilaterală este extrem de rară.

2. **Incidența** apare la aproximativ 1 din 4.000 de nașteri vii. Cincizeci la sută din aceste hernii sunt asociate cu alte malformații, în special cardiace, neuronale, defecte intestinale, scheletice și renale. HD a fost asociată cu trisomiile 13, 18 și 45,XO și a fost raportată ca parte a sindroamelor Goldenhar, Beckwith-Wiedemann, Pierre Robin, Wolf-Hirschhorn (deleție 4p); sindromul Pallister-Killian (tetrasomie 12p); sindromul Fryns; sindromul Goltz-Gorlin; și sindromul congenital rubeolic. În cazuri rare, HD este familială.

3. **Simptomele.** Sugarii cu HD mari, de obicei prezintă la naștere cianoză, detresă respiratorie, abdomen scafoid, diminuarea sau absența murmurului vezicular pe partea herniei, iar zgomotele cardiace sunt deplasate pe partea opusă herniei. Herniile mici, herniile drepte, herniile tip sac, și herniile substernale ale lui Morgagni pot avea o mai mică și/sau mai puțin severă afectare organică, manifestată prin probleme de alimentație și detresă respiratorie ușoară. Malformațiile structurale asociate includ boală cardiacă congenitală (BCC), defecte de tub neural, anomalii scheletice, atrezii intestinale și anomalii renale.

4. **Diagnosticul**

a. Diagnosticul prenatal. HD se observă adesea la ultrasonografia prenatală de rutină în jurul vârstei de 16 săptămâni; prin urmare, multe dintre aceste cazuri nu sunt diagnosticate prenatal. Diagnosticarea polihidramniosului ar trebui să se facă mai târziu prin ultrasonografia fetală care va detecta HD. Diagnosticul precoce în timpul sarcinii se poate corela cu un prognostic

mai slab datorită severității stării copilului. Avantajul diagnosticului prenatal precoce este acela că duce, în general, la nașterea într-un centru echipat pentru a optimiza șansele de supraviețuire ale fătului. În cazul nașterii înainte de termen, maturitatea plămânului fetal ar trebui să fie evaluată pentru a stabilii necesitatea terapiei materne cu betametazonă (vezi Capitolul 33). Prezența ficatului în torace se corelează cu o severitate crescută și cu un prognostic mai slab. Procentul volumului pulmonar predictiv (PPLV) măsoară volumele pulmonare relative prin IRM. S-a constatat că acest parametru biometric este foarte util în predicția riscului de morbiditate și mortalitate. Cu cât valoarea PPLV este mai mică, cu atât riscul este mai crescut. Raportul Lung-to-Head (LHR) poate fi, de asemenea, măsurat prenatal și poate ajuta medicii specialiști la stabilirea prognosticului. În instituția noastră, nu există supraviețuitori raportați cu LHR <1. Un LHR >1,4 are o rată de supraviețuire de 100%, iar un LHR între 1 și 1,4 are o rată de supraviețuire de 38%, dar necesită oxigenare membranară extracorporeală (ECMO) mare. Continuăm să căutăm cu exactitate metode suplimentare care să prezică cursul postnatal al fetușilor diagnosticați cu HD congenitală.

b. Diagnosticul postnatal. Diagnosticul este stabilit sau confirmat de radiografie. Datorită posibilității de confuzie cardiotimică marcată, un marker radiopac ar trebui plasat pe o parte a toracelui pentru a facilita interpretarea filmului cu raze X.

c. Diagnosticul diferențial. Se face cu eventrația diafragmatică, malformația adenomatoidă chistică congenitală (MACC), sechestrarea pulmonară, chistul bronhogenic.

5. Tratamentul

a. Cazurile severe care au fost diagnosticate înainte de naștere pot fi gestionate cel mai bine dacă se practică extragerea prin procedura EXIT, cu instituirea imediată a ECMO (a se vedea Capitolul 39). Pentu această procedură este nevoie o echipă multidisciplinară constituită din obstetricieni, anestezisti specializați, chirurgi, neonatologi, asistente medicale, terapeuți respiratori și tehnicieni ECMO ce se află într-un centru specializat. Fătul este parțial expulzat din mamă iar intervențiile inițiale sunt completate, inclusiv intubația și ventilația.

Se decide apoi dacă nașterea trebuie finalizată la acel moment asociind îngrijirea continuă așa cum este detaliată în (vezi secțiunile III.B.5.b și c). Dacă starea fătului nu se îmbunătățește după intubare sau dacă HD este severă, procedura EXIT poate fi folosită ca o punte de inițiere imediată a ECMO înainte ca fluxul de sânge ombilical să înceteze. Echipamentele ECMO portabile pot fi aduse în sala de operație iar apoi pot fi utilizate în timpul transportului către unitatea de terapie intensivă sau în timpul intervenției chirurgicale ulterioare asupra nou-născutului.

b. Intubarea. Toți copiii cu HD cunoscută trebuie să fie intubați imediat după naștere sau la momentul diagnosticului postnatal. Ventilația cu mască și balon este contraindicată. Imediat după intubare, un tub mare nazogastric cu balon trebuie introdus și atașat continuu la aspirație. Prin ventilația asistată trebuiesc menținute presiuni inspiratorii scăzute pentru a evita deteriorarea sau ruperea plămânului controlateral. Ca abord venos se preferă liniile venoase și arteriale periferice, cum ar fi liniile ombilicale care trebuie să fie îndepărtate în timpul intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, dacă liniile ombilicale sunt folosite doar pentru acces practic, acestea ar trebui plasate inițial. Sedarea puternică trebuie evitată deoarece efortul respirator spontan susține presiunea negative și permite utilizarea modului de ventilație care induce cea mai mică barotraumă.

c. Managementul preoperator este axat pe evitarea barotraumelor și pe minimizarea hipertensiunii pulmonare. Menținerea hipercapniei permise este preferată în terapia respiratorie, deși modul optim de ventilație rămâne controversat, inclusiv rolul ventilației de înaltă frecvență. Evitarea hipoxiei și a acidozei va ajuta la reducerea hipertensiunii pulmonare. Oxidul nitric inhalat nu a demonstrat că reduce necesitatea ECMO, dar efectul său asupra reducerii presiunii din inima dreaptă poate fi benefic. Rolul surfactantului exogen rămâne controversat.

6. Corecția chirurgicală se face fie prin abdomen, fie prin torace, cu reducerea intestinului în cavitatea abdominală.

7. Mortalitatea și prognosticul

a. Mortalitatea din cadrul HD este în mare parte legată de defectele asociate, în special de hipoplazia pulmonară și HDC. Supraviețuirea actuală în unele centre este >90% în cazul sugarilor fără HDC asociată. Repararea defectului în sine este relativ simplă; dar hipoplazia pulmonară și hipertensiunea pulmonară arterială sunt în mare măsură responsabile pentru mortalitatea generală (vezi Capitolul 36).

b. Prognostic. Factorii asociați cu prognostic mai bun includ hernierea intestinului în torace după al doilea trimestru de sarcină, absența hernierii hepatice, și absența anomaliilor coexistente, în special cardiace. Presiunea parțială a oxigenului (Po_2) și presiunea parțială a bioxidului de carbon (Pco_2) sunt predictive pentru prognostic. În plus, debutul tardiv al simptomelor postnatale, se asociază cu o rată mai mare de supraviețuire.

C. Alte cauze mecanice ale detresei respiratorii

1. Atrezia choanală. Atrezia choanală bilaterală se prezintă la naștere ca detresă respiratorie ce se remite în timpul plânsului, prin respirația orală care este mai eficientă decât respirația nazală obișnuită și obligatorie a sugarilor cu vârste mai mici de 4 luni de viață. Administrarea orală a aerului este un tratament inițial eficient. Terapia definitivă include perforarea endonazală a septului, care poate fi realizată cu un laser în unele situații.

2. Anomalia Robin (sindromul Pierre Robin) se caracterizează printr-o mandibulă hipoplaztică asociată cu un palat median în formă de U. De multe ori, limba astupă căile respiratorii cauzând obstrucție. Poziționarea adecvată sau forțarea limbii înainte va facilita dezobstrucția. Acești sugari pot avea nevoie de ventilație mecanică cu presiune pozitivă continuă dacă obstrucția este relativ ușoară sau de intubație dacă aceasta este mai severă. În cazul în care copilul poate fi susținut respirator câteva zile, el se poate adapta uneori, iar procedurile agresive pot fi evitate. În alte cazuri, aderența limbii la buză sau distragerea mandibulară pote evita necesitatea traheostomiei sau poate permite o decanulare anterioară. Un alimentator special (Breck) facilitează hrămirea per os a copilului, dar uneori este necesară o gastrostomă. Un anumit procent din copiii afectați vor necesita traheostomie și gastrostomie.

3. Fisurile laringotraheale. Lungimea fisurii determină simptomele. Diagnosticul se pune prin bronhoscopie directă sub anestezie. Majoritatea

nou-născuților afectați ar trebui să beneficieze de bronhoscopie imediată fără substanță de contrast.

4. **Țesutul conjunctiv ce acoperă laringele.** Perforarea valului prin rigiditatea tubului endotraheal sau a instrumentului de bronhoscopie poate fi salvatoare de viață.
5. **Agenezia traheală.** Această leziune rară este suspectată atunci când un tub nu poate fi trecut prin trahee. Copilul se ventilează prin intermediul bronhiilor desprinse din esofag. Diagnosticul este pus prin bronhoscopie directă atunci când timpul o permite. Prognosticul este rezervat, deoarece reconstrucția traheală este dificilă.
6. **Emfizemul lobar congenital** se poate datora unei malformații, unui chist bronșic unui dop de mucus sau de meconiu aflat la nivelul bronhiilor. Aceste leziuni provoacă prinderi de aer, comprimarea structurilor înconjurătoare și detresă respiratorie. Poate exista o malformație primară lobară (lobul polialveolar). Supradistensia datorată ventilației mecanice poate cauza emfizem lobar. Presiunea extrinsecă exercitată asupra bronhiilor poate provoca de asemenea obstrucție. Lobii inferiori sunt în general excluși de la această patologie. Diagnosticul este pus pe radiografia toracică.
   a. Ventilația cu frecvență înaltă poate permite recuperarea emfizemului lobar (vezi Capitolul 29).
   b. Intubația selectivă. După consultarea cu un chirurg, intubația selectivă în bronhia opusă poate fi încercată printr-un efort de a decomprima lobulul emfizematos dacă inflația prea mare este considerată a fi cauza. Acest tip de intubație ar trebui, să fie privit ca o terapie temporară și nu ar trebui utilizat pentru mai mult de câteva ore. Mulți sugari nu vor tolera această procedură atât datorită distensiei plămânului ventilat, cât și a profunzimii nepotrivite ventilație-perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q}$); prin urmare, aceasta trebuie să fie luată în considerare și monitorizată cu atenție. Rar, intubația selectivă are success iar emfizemul lobar nu reapare. De obicei, chiar dacă intubația selectivă este inițial utilă, copilul continuă să dezvolte recurență, sau progresie a emfizemului și va fi compromis respirator. Ocazional, aspirarea selectivă a bronhiilor de pe partea emfizemului poate elimina mucusul sau meconiul ce obstrucționează plamânul.
   c. Bronhoscopie, rezecție. Dacă copilul este simptomatic și măsurile conservatoare sunt un eșec, bronhoscopia ar trebui să fie efectuată pentru a elimina orice obstrucție materială sau ruperea unui chist bronhogenic. În cazul în care această procedură eșuează, trebuie luată în considerare rezecția chirurgicală a lobului implicat.
7. **Malformația căilor respiratorii pulmonare chistice (CPAM) și sechestrarea pulmonară** poate fi confundată cu HD. Tulburările respiratorii sunt legate de efectul în masă asupra plămânului neimplicat. Această malformație poate determina schimbarea structurilor mediastinale.
8. **Inelele vasculare.** Simptomatologia inelelor vasculare este legată de anatomie. Pot apărea atât simptome respiratorii (stridor) cât și simptome GI (vărsături, dificultate la înghițire). Radiografia cu bariu poate pune diagnosticul. IRM-ul poate fi util pentru a delimita anatomic mai clar, în special arcul aortic dublu. O ecografie de cord poate fi necesară pentru a exclude anomaliile intracardiace. Bronhoscopia poate fi de ajutor dacă se suspectează stenoza traheală.

IV. LEZIUNILE CE CAUZEAZĂ OBSTRUCȚIE INTESTINALĂ.

Leziunea cea mai sugestivă care trebuie exclusă este malrotația cu volvulus intestinal. Toți pacienții cu suspiciune de obstrucție intestinală ar trebui să aibă un cateter nazogastric, care să fie atașat la aspirație continuă fără întârziere. Orice sugar cu obstrucție GI prezintă risc crescut de hiperbilirubinemie datorită circulației enterohepatice crescute.

A. Obstrucția mecanică congenitală

1. Tipurile intrinseci includ zone de atrezie sau stenoză, ileus meconial (cel mai frecvent asociate cu fibroza chistică [FC]), sindromul microcolonului stâng, chisturile din lumenul intestinului și imperforația anală.
2. Formele extrinseci de obstrucție mecanică congenitală includ bride peritoneale congenitale cu sau fără malrotație, pancreas inelar, duplicații ale intestinului, vase aberante (de obicei, artera mezenterică sau vena portă preduodenal), hidrometrocolpos și benzi obstructive (duct omfalomezenteric persistent).

B. Obstrucția mecanică dobândită

1. Malrotația cu volvulus
2. Stricturi secundare enterocolitei necrotizante
3. Aderențe peritoneale
   a. După peritonita meconială
   b. După intervenția chirurgicală abdominală
   c. Idiopatică
4. Herniile inghinale încarcerate (relativ frecvente la sugarii prematuri)
5. Stenoza hipertrofică de pilor
6. Tromboza mezenterică
7. Invaginație; neobișnuită în perioada neonatală

C. Obstrucția intestinală funcțională constituie cauza principală a obstrucției intestinale observate în unitatea neonatală.

1. Motilitatea intestinului imatur
2. Inervarea defectuoasă (boala Hirschsprung) sau alte defecte intrinseci ale peretelui intestinal
3. Ileus paralitic
   a. Indus medicamentos
      i. Narcotice (expunere pre- sau postnatală)
      ii. Hipermagneziemia, de obicei datorată expunerii prenatale la sulfatul de magneziu
   b. Ileus septic
4. Ileus meconial, 90% din cazuri sunt asociate cu FC
5. Dopuri de meconiu și mucus
6. Formarea calculilor intestinali anormali care nu sunt asociați cu FC.
7. Tulburări endocrine (ex. hipotiroidism)

D. Etiologiile cele mai frecvente ale obstrucției GI justifică mai detaliat discuția.

1. Atrezia duodenală. Șaptezeci la sută din cazuri au alte malformații asociate, inclusiv sindromul Down, anomalii cardiovasculare și anomalii

GI ca pancreasul inelar, AE, malrotația intestinului subțire, alte atrezii ale intestinului subtire și imperforație anală.

a. S-ar putea să existe un istoric de polihidramnios.

b. Este frecvent diagnosticată prenatal prin ultrasonografie.

c. Vărsatura bilioasă apare, de obicei, la câteva ore după naștere.

d. Distensia abdominală este limitată la abdomenul superior.

e. La nou-născut eliminarea meconiului în primele 24 de ore de viață și apoi motilitatea intestinului sunt sistate.

f. Diagnosticul este sugerat dacă se obține din aspirația stomacului >30 mL de reziduu gastric înainte de alimentație.

g. O radiografie simplă a abdomenului va arăta aer în stomac și în partea superioară a abdomenului („bula dublă") lipsa aerului în intestinul subțire sau gros. Radiografiile cu contrast în partea superioară a intestinului nu sunt obligatorii.

h. Managementul preoperatorie include decompresia prin aspirație nazogastrică.

i. Antibioterapia trebuie inițiată până la finalizarea evaluării sepsisului perinatal și apoi trebuie luată în considerare antibioterapia profilactică până la repararea definitivă a defectului în cazul unei fistule gastro-urinare.

2. Atrezia jejunală și ileală. Majoritatea acestor defecte sunt rezultatul malformațiilor vascularizației intrauterine, dar între 15% și 30% sunt asociate cu FC iar acești pacienții trebuie examinați (vezi secțiunea IV.D.3.b).

3. Ileusul meconial este o cauză frecventă a peritonitei meconiale. Spre deosebire de alte etiologii ale obstrucției în care radiografiile plane și în poziție verticală arată nivele de lichid, în cazul ileusului meconial neperforat, intestinul destins poate fi granular sau poate evidenția bule mici amestecate cu meconiu.

a. Meconiul nu va trece prin rect, nici după stimularea digitală.

b. Nouăzeci la sută dintre copiii cu ileus meconial au FC. Proba de sânge sau exudatul bucal pentru analiza ADN-ului pot fi folosite în diagnosticul FC dacă screening-ul antenatal nu a fost efectuat. În cazul în care rezultatele sunt negative, echivoce sau dacă nou-născutul cântărește >2 kg și are peste 2 săptămâni de viață în mod ideal (dar, cu siguranță, este mai mare de 3 zile), testul sudorii ar trebui să fie efectuat. La prematuri sau la copiii cu risc scăzut sau ambele acest test poate avea rezultate fals pozitive datorită conținutului ridicat de NaCl al transpirației nou-născuților și rezultate fals-negative sau neinterpretabile atunci când nu se poate obține un volum adecvat de transpirație.

c. Decompresia prin aspirație nazogastrică continuă va reduce la minimum distensia suplimentară a abdomenului. Clismele de contrast cu agenți solubili în apă pot fi utile pentru diagnostic și tratament. Meglumina diatrizoat diluată (1:3 până la 1:4) (Gastrografin) este încă utilizată de unii radiologi, dar cel mai frecvent, se folosește diatrizoat de sodiu (Hypaque). Pentru că acești agenți de contrast sunt hipertonici, copilul trebuie să înceapă procedura bine hidratat și trebuie acordată o atenție deosebită echilibrării hidroelectrolitice după procedură. Dacă diagnosticul este sigur și nou-născutul este stabil, repetați clismele terapeutice ce se pot administra pentru a preveni impactul.

d. Terapia chirurgicală este necesară dacă clisma cu contrast nu reușește să îndeparteze obstrucția.

e. Microcolonul distal față de atrezie se va dilata în mod spontan după utilizarea clismelor.

4. **Imperforația anală.** Cincizeci la sută dintre cazuri asociază și alte anomalii inclusiv cele din grupul VACTERL. La nou-născuții cu imperforație anală meconiul poate fi eliminat dacă există o fistulă rectovaginală sau rectourinară. Fistula este prezentă la 80-90% dintre băieții afectați și la 95% dintre fete. Pot trece 24 de ore până când fistula să devină evidentă. Prezența sau absența unei fistule vizibile la nivelul perineului reprezintă un element important în diagnosticul și managementul anusului imperforat. Pentru prevenirea infecțiilor tractului urinar, ar trebui să fie inițiată antibioterapie profilactică până când fistula poate fi reparată definitiv.

a. Fistula perineală. Meconiul poate fi vizualizat la nivelul perineului. Poate fi găsit în pliuri sau în scrotul băieților precum și în vaginul fetițelor. Această fistulă poate fi dilatată pentru a permite trecerea meconiului și pentru ameliorarea temporară a obstrucției intestinale. Când copilul se află în perioada postnatală, anusul imperforat poate fi în principal reparat.

b. Fistula perineală absentă. Poate exista o fistulă care se deschide la nivelul tractului urinar sau, la nivelul vaginului în cazul fetelor. Prezența particulelor de meconiu în urină pune diagnosticul fistulelor recto-vezicale. Examinarea vaginului cu un specul nazal sau cu un cistoscop poate descoperi o fistulă. Cistograma poate evidenția o fistulă dae și nivelul rectului distal, care poate fi de asemenea vizualizat prin ultrasonografie. Colostomia temporară poate fi necesară la nou-născuții cu un anus imperforat fără fistulă perineală. Corecția primară a acestor defecte fără colostomie se efectuează în prezent doar în unele insituții.

5. **Volvulus cu sau fără malrotația intestinului**

a. Malrotația poate fi asociată cu alte anomalii GI, cum ar fi HD, pancreasul inelar și atrezia intestinului fiind întotdeauna asociată cu omfalocelul.

b. Dacă această afecțiune se dezvoltă în timpul vieții intrauterine, poate fi cauza apariției unei umbre mari opace în abdomenul central vizibilă pe radigrafie; urma calcificării meconiului în segmentul necrozat al intestinului.

c. După naștere, vărsăturile bilioase apar brusc la nou-născutul care a avut scaune normale. Malrotația, ca și cauză a obstrucției intestinale, reprezintă o urgență chirurgicală deoarece scopul principal al acestei intervenții este acela de a menține viabilitatea intestinală. **Vărsăturile biliare ridică suspiciunea unei malrotații până când se dovedește altfel.**

d. Dacă obstrucția este situate la nivel înalt, există posibilitatea ca distensia abdominală să nu fie mare.

e. Semnele de șoc și sepsis sunt adesea prezente.

f. Radiografiea abdomenului va evidenția adesea dilatația intestinului subțire, deși o examinare radiologică normală nu exclude malrotația, care poate fi intermitentă.

g. Dacă malrotația este prezentă, clisma cu bariu poate indica eșecul trecerii bariului dincolo de colonul transvers sau poate arăta cecumul într-o poziție anormală.

h. Investigația aleasă este UGI, în serie care va căuta în mod special absența sau poziția anormală a ligamentului lui Treitz ce confirmă diagnosticul de malrotație.

6. **Sindromul dopului de meconiu și de mucus** este observat la nou-născuții prematuri sau bolnavi (vezi secțiunea II.F), și la cei cu imaturitate funcțională a intestinului sau cu microcolon stâng, așa cum se poate întâlni și la nou-născuții din mame cu diabet sau cei cu boală Hirschsprung (vezi secțiunea IV.D.7). FC ar trebui de asemenea, să fie exclusă din cadrul acestei patologii. Tratamentul poate fi minim, constând în administrarea unui supozitor cu glicerină, sau a unor clisme cu ser fiziolgic cald (5-10 ml/kg) și stimulare rectală cu un cateter flexibil. Dacă aceste manevre nu dau rezultate, în mod tipic clisma cu substanță de contrast hiperosmolară poate fi atât diagnostică cât și terapeutică. Ulterior, în mod normal ar trebui să urmeze evacuarea unui dop.

7. **Boala Hirschsprung** ar trebui suspectată la orice nou-născut care nu elimină meconiu spontan în primele 24-48 de ore după naștere și care dezvoltă distensie ușoară prin stimulare rectală. Aceasta mai ales dacă nou-născutul nu este nici prematur, nici provenit din mamă cu diabet zaharat. Diagnosticul trebuie luat în considerare până când evaluarea ulterioară arată o funcție intestinală normală susținută.
   a. Atunci când se suspicionează acest diagnostic trebuie depuse toate eforturile ca el să fie confirmat sau infirmat. Dacă diagnosticul este confirmat, dar pare foarte puțin probabil, părinții care iau acasă nou-născutul trebuie să înțeleagă în mod special importanța raportării immediate a oricărei constipații, diarei, alimentație dificilă, distensie, letargie sau febră. Dezvoltarea unui megacolon toxic poate fi fatală.
   b. Clisma cu substanță de contrast nu indică în mod frecvent zona de tranziție caracteristică la nou-născut, dar o radiografie de control efectuată după 24 de ore de la examinarea inițială poate arăta retenția substanței de contrast.
   c. Biopsia rectală este obținută pentru confirmarea diagnosticului. În cazul unei vagi suspiciuni, biopsia de aspirație este utilă, deoarece prezența celulelor ganglionare în zona submucoasă exclude diagnosticul. Dacă suspiciunea este mare, sau proba de aspirație este pozitivă, biopsia rectală formală „pe toată grosimea" reprezintă metoda diagnostic de elecție. Absența celulelor ganglionare și prezența axonilor hipertrofici nemielinizați pune diagnosticul. Testările histochimice ale probelor biopsice indică creșterea acetilcolinei.
   d. Constipația poate fi ameliorată prin irigații rectale ușoare cu ser fiziologic cald. Dacă pacientul are la activ o clismă cu bariu, irigațiilele rectale blânde cu ser fiziologic sunt utile pentru îndepărtarea aerului și a bariului. Odată ce abdomenul este decomprimat, se începe alimentația.
   e. Copiii necesită intervenție chirurgicală atunci când se confirmă diagnosticul. Corecția primară este, de obicei, posibilă, evitând necesitatea unei colostomii. În multe instituții, colostomia reprezintă standardul și este indicat întotdeauna când există enterocolită sau când nu poate fi realizată decompresia adecvată. Reparația definitivă este amânată până când copilul este echilibrat și stabil.
   f. Chiar și după eliminarea segmentului aganglionar, intestinal rămas nu este complet normal. Acești pacienți rămân cu un risc pentru constipație, encoprezis și chiar enterocolită care pune viața în pericol.

8. **Stenoza pilorică**, în mod obișnuit se prezintă cu vărsături fără bilă, după vârsta de 2-3 săptămâni dar au fost raportate cazuri și după prima săptămână de viață. Clasic afectează primul băiat născut. Examinarea radiologică va arăta un stomac destins cu puțin sau deloc aer sub duoden. Adesea, tumora pilorică sau „oliva", nu poate fi palpată la nou-născut. Copilul poate asocia icter și hematemeză. Diagnosticul este de obicei confirmat prin ultrasonografie, care limitează necesitatea unei serii UGI și expunerea ulterioară la radiații.

9. **Pancreasul inelar** poate fi neobstructiv, dar se poate asocia cu atrezia sau stenoza duodenală. Se prezintă ca o obstrucție intestinală înaltă.

10. **Hidrometrocolul.** În această stare rară, o membrană situată dincolo de vagin împiedică scurgerea lichidului și acumularea consecutivă a acestuia determinând distensia uterului și a vaginului.
    a. Proeminențe himenale.
    b. Acumularea secrețiilor în uter poate provoca obstrucție intestinală prin compresia intestinului.
    c. Această obstrucție intestinală poate provoca, la rândul său, peritonită meconială sau hidronefroză.
    d. Pot să apară edemul și cianoza membrelor inferioare.
    e. Dacă hidrometrocolul nu este diagnosticat la naștere, secrețiile vor scădea, edemul va dispărea și diagnosticarea va fi întârziată până la pubertate.

V. ALTE CONDIȚII CHIRURGICALE GASTROINTESTINALE

A. Omfalocelul. Sacul poate fi intact sau rupt. Diagnosticul este adesea pus prin ultrasonografie prenatală. Operația cezariană poate împiedica ruptura sacului, dar nu este în mod special indicată decât dacă defectul este mare (>5 cm) sau conține ficat.

1. **Sacul intact.** Tratamentul de urgență include următoarele:
   a. Asigurați aspirația continuă pe sonda nazogastrică.
   b. Este de preferat să se împacheteze conținutul intestinal într-o pungă de intestin (ex. Vi-Drape izolare Bag), deoarece este cel mai puțin abraziv. În caz contrar, acoperiți sacul cu tifon umezit în ser fiziologic cald și apoi împachetați-l pe abdomen cu tifon Kling și acoperiți cu folie de plastic pentru a susține intestinele pe peretele abdominal, manevrați-l cu mare atenție pentru a vă asigura că nu se inundă cu mezenteric.
   c. Nu încercați să reduceți sacul deoarece acesta se poate rupe, interferând cu întoarcerea venoasă sau determinâmd detresă respiratorie.
   d. Viabilitatea intestinului poate fi compromisă datorită unui mic defect de perete abdominal prin care acesta eviscerează în segmentul obstrucționat. În aceste condiții, un consult chirurgical, poate fi necesar înainte de transfer, pentru a mări defectul prin incizarea abdomenului eliberând astfel viscerele strangulate.
   e. Asigurați nou-născutului confort termic, inclusiv învelindu-l bine cu pături calde pentru a preveni pierderile de căldură.
   f. Plasați o linie intravenoasă la nivelul membrului superior.
   g. Monitorizați temperatura, pH-ul și electroliții.
   h. Începeți tratamentul cu antibiotice cu spectru larg (ampicilină și gentamicină).
   i. Obțineți un consult chirurgical; terapia chirurgicală definitivă ar trebui să fie întârziată până când copilul este stabilizat. În prezența altor anomalii mai grave (respiratorii sau cardiace), intervenția definitivă poate fi amânată atâta timp cât sacul rămâne intact.

2. **Sacul rupt.** Necesită aceleași măsuri terapeutice ca și sacul intact, cu excepția că intervenția chirurgicală este mai urgentă.
3. Deoarece până la 80% dintre pacienții afectați vor avea anomalii asociate, examenul fizic ar trebui să includă o evaluare atentă a caracteristicilor fenotipice ale defectelor cromozomiale precum și HDC, defecte genitourinare cum ar fi extrofia cloacală, craniocefalia, anomalii musculoscheletale, vertebrale sau anomalii ale membrelor. Sindromul Beckwith-Wiedemann poate include omfalocelul, macroglosia, hemihipertrofia și hipoglicemia.

B. Gastroschizisul, prin definiție, nu conține sac, iar intestinul este eviscerat.

1. Pentru gastroschizisul necomplicat, nu există avantajul unui anumit mod al nașterii, dar operația cezariană este recomandată pentru leziuni mari sau pentru situațiile în care ficatul este expus. Managementul preoperator este același cu al omfalocelului cu sac rupt (vezi secțiunea V.A.2).
2. Obțineți consultații chirurgicale imediate.
3. Aproximativ 12% dintre acești sugari vor avea și alte anomalii GI, inclusiv volvulus, atrezie, stenoză intestinală sau perforație.
4. Spre deosebire de omfalocel, gastroschizisul este rar asociat cu anomalii care nu au legătură cu tractul GI.

C. Apendicita este extrem de rară la nou-născuți. Se poate manifesta ca un pneumoperitoneu. Apendicele, de obicei, perforează înainte de diagnosticare; prin urmare, copilul poate prezenta obstrucție intestinală, sepsis sau chiar CID legate de infecția intra-abdominală. Boala Hirschsprung trebuie exclusă.

VI. ANOMALII RENALE (vezi Capitolul 28)

A. Anomalii genitourinare. Prima micțiune ar trebui să fie notată la toți sugarii. Aceasta apare în primele 24 de ore de viață la aproximativ 90% dintre copii și în primele 48 de ore de viață la 99% dintre nou-născuți. Anomaliile genitourinare ar trebui să fie suspectate la nou-născuții cu distensie abdominală, ascite, mase la nivelul flancurilor, persistența distensiei vezicii urinare, bacteriurie, piurie sau creștere lentă în greutate. La nou-născuții de sex masculin expuși, aceste simptome trebuie observate pentru a identifica modelul normal de golire forțată.

1. Valvele uretrale posterioare pot provoca obstrucție.
2. Tromboza de venă renală trebuie luată în considerare pentru stabilirea hematuriei în cazul unei mase la nivelul flancului. Este mai frecventă la sugarii din mame cu diabet.
   a. Ecografia renală va arăta inițial un rinichi mare pe partea laterală a trombozei. Rinichii vor reveni la dimensiunea normală în urmatoarele săptămâni sau luni.
   b. Ultrasonografia Doppler va arăta fluxul sanguin diminuat sau absent la nivelul rinichiului implicat.
   c. Tratamentul curent în majoritatea centrelor începe cu intervenții medicale în speranța de a evita chirurgia. În general, heparina nu este indicată, dar utilizarea ei a fost susținută de unii specialiști (vezi Capitolele 28 și 44).

3. **Extrofia vezicii urinare.** Variază de la un epispadias la extrofia vezicii urinare pe peretele abdominal. În majoritatea centrelor se încearcă introducerea vezicii urinare la interior în primele 48 de ore de viață.
   a. Managementul preoperator
      i. Protejați mucoasa expusă a vezicii prin acoperirea cu un material plastic transparent.
      ii. Transportați copilul într-o unitate de îngrijire definitivă cât mai curând posibil.
      iii. Începeți antibioterapia profilactică cu alegerea agentului și a dozei adecvate pentru funcția renală estimată.
      iv. Asigurați o hidratare adecvată luând în calcul creșterea pierderilor insensibile; monitorizați funcția renală și litică.
      v. Efectuați ultrasonografia renală.
   b. Managementul intraoperator. Managementul chirurgical al vezicii urinare extrofice include îngustarea vezicii pentru a-i menține funcția. Simfiza pubiană este aproximată. Pentru bărbați, penisul este prelungit. Osteotomiile iliace nu sunt necesare dacă repararea se realizează în primele 48 de ore. Nu se face nici o încercare de evacuare a conținutului vezicii urinare la momentul procedurii inițiale.
4. **Extrofia cloacală** este o anomalie complexă a tractului GI și genitourinar, include fisura vezico-intestinală, omphalocelul, vezica extrofiată, colonul hipoplastic, anusul imperforat, absența vaginului la femei și micropenis la bărbați.
   a. Managementul preoperator
      i. Schimbarea de sex. Se face chirurgical, și este mai ușor de creat o femelă fenotipică, indiferent de genotip. Înțelegerea efectelor psihologice pe termen lung în urma acestei proceduri au făcut această decizie extrem de controversată și nimeni nu a abordat o variantă unanimă corectă pentru toți pacienții. Consultul endocrinologic este esențial atunci când se decide un gen fenotipic (a se vedea Capitolul 63), iar deciziile ar trebui luate numai după o discuție în colaborare cu părinții, urologul, chirurgul, endocrinologul, neonatologul și consilierii adecvați.
      ii. Aspirația nasogastrică ușurează obstrucția intestinală parțială. Copilul excretă scaunul printr-o fisură vezico-intestinală care este adesea parțial obstruată.
      iii. O serie de operații complexe realizate în etape sunt necesare pentru a obține cele mai bune rezultate.
   b. Managementul chirurgical
      i. Se pune accentul pe separarea tractului GI de cel genitourinar. Marginile vezicii urinare sunt cusute împreună și închise. Se crează o colostomă, iar omfalocelul este închis.
      ii. Etapele ulterioare se concentrează asupra reconstrucției vezicii urinare, care necesită adesea augmentarea prin intestin sau stomac.
      iii. Procedurile ulterioare sunt concepute pentru a reduce numărul de stome și pentru a crea organe genitale, deși acest lucru rămâne controversat.

VII. TUMORILE

A. Teratoamele sunt cele mai frecvente tumori descoperite în perioada neonatală. Cu toate că acestea se găsesc cel mai frecvent în zona sacrococcigiană, ele pot apărea oriunde, inclusiv în zona retroperitoneală sau la nivel ovarian. Aproximativ 10%

dinte ele conțin elemente maligne. Diagnosticul prenatal este adesea pus pe baza ecografiei. Posibilitatea distociei sau compromiterii căilor respiratorii ar trebui să fie luată în considerare încă din perioada prenatală. Masele care compromit căile respiratorii au fost cu succes gestionate prin procedura EXIT (vezi secțiunea III.B.5.a) cu stabilirea unei căi aeriene înainte de extragerea completă a copilului.

După naștere, evaluarea poate include examinarea rectală, ultrasonografia, tomografiea computerizată (CT), IRM, precum și dozarea α-fetoproteinei serice și măsurarea gonadotropinei corionice. Calcificările sunt adesea observate pe radiografiile simple. Pierderea excesivă de căldură și scăderea numărului de trombocite reprezintă posibile complicații.

B. Neuroblastomul este cea mai frecventă tumoră neonatală malignă, cu o incidență de aproximativ 50% din cazuri, deși incidența globală este scăzută. Are contur neregulat, consistență dură și dimensiuni de la mic la mare. Poate fi localizat în multe zone; localizarea suprarenală-retroperitoneală este cea mai frecventă. În cazuri rare, această tumoră poate provoca hipertensiune arterială sau diaree prin intermediul eliberarii unor substanțe tumorale, în special catecolamine sau peptide vazointestinale. Nivelurile serice ale catecolaminelor și ale metaboliților lor ar trebui să fie dozate. Calcificările pot fi adesea observate pe radiografii simple. Ultrasonografia este cel mai utilizat test de diagnostic. Diagnosticul prenatal prin ultrasonografie este asociat cu un prognostic îmbunătățit. De notat, multe neuroblastoame diagnosticate prenatal se remit spontan înainte de naștere.

C. Tumora Wilms este a doua cea mai frecventă tumoră malignă la nou-născut. Se prezintă ca o masă plană netedă și poate fi bilaterală. Trebuie să palpați ușor pentru a evita ruptura. Ultrasonografia este cel mai utilizat test diagnostic.

D. Hemangioamele sunt cele mai frecvente tumori ale copiilor, deși ele apar rareori la nou-născuți. Precursorii lor cum ar fi edemele sau telangiectazia pot fi observate mai des la nou-născuți. Acestea pot apărea oriunde pe corp, inclusiv în interiorul organelor solide sau a tractului GI. Incidența nu este momentan cunoscută, dar se estimează a fi de 4-5% la nou-născuții caucazieni, majoritatea tumorilor de acest gen fiind benigne. Alte tumori cum ar fi limfangioamele, hepatoblastoamele, hepatoamele, hemartoamele, nefroamale și sarcoamele botryoides pot fi observate la nou-născuți, dar sunt extrem de rare.

VIII. MASELE ABDOMINALE

A. Masele renale (vezi secțiunea VI și Capitolul 28) au cea mai frecventă etiologie: rinichii polichistici, rinichiul displazic multichistic, hidronefroza și tromboza venei renale.

B. Alte cauze ale maselor abdominale includ tumorile (vezi secțiunea VII), hemoragia suprarenală, tumora ovariană sau chisturile, chistul pancreatic, chistul de coledoc, hidrometrocolul, chistul mezenteric sau omental, duplicările intestinale și hepatosplenomegalia.

IX. HERNIA INGHINALĂ

se întâlnește la 5% dintre nou-născuții prematuri cu greutatea la naștere <1.500 g și până la 30% dintre nou-născuții cu greutate la naștere <1.000 g. Este mai frecventă la nou-născuții mici pentru vârsta gestațională și nou-născuții de sex masculin. La femei, ovarul se găsește adesea în sac.

A. Corecția chirurgicală. Refacerea herniei inghinale este operația efectuată cel mai frecvent la nou-născuții prematuri. În general, herniile acestor pacienți pot fi reparate cu puțin timp înainte de externare dacă acestea sunt ușor reductibile și nu provoacă alte probleme.

1. **Corecția înainte de externare.** Adesea, repararea herniei este efectuată anterior externării din spital pentru a evita riscul de încarcerare, ulterior la domiciliu. La nou-născutul la termen, repararea trebuie programată după stabilirea diagnosticului. Pentru nou-născuții prematuri stabili, repararea este, de obicei, întârziată până înainte de externare. O hernie încarcerată poate fi redusă cu sedare, presiune constantă fermă si ridicarea picioarelor. Dacă hernia este încarcerată, ar trebui să fie reparată de îndată ce edemul a fost rezolvat. Operațiunea poate fi dificilă și ar trebui să fie efectuată de către un chirurg pediatru experimentat. Utilizarea rahianesteziei a simplificat îngrijirea postoperatorie a sugarilor cu probleme respiratorii. La acești copii adesea apare apneea postoperator, și din acest motiv ei ar trebui monitorizati în spital pentru cel puțin 24 de ore după intervenția chirurgicală.
2. **Intervenția după externare.** Sugarii cu afecțiuni pulmonare severe, cum ar fi displazia bronhopulmonară, sunt deseori operați după externarea din maternitate când starea lor respiratorie s-a îmbunătățit. Părinții care își duc copiii acasă și apoi revin pentru corecții sunt bine instruiți. Riscurile și beneficiile acestei opțiuni trebuie cântărite cu atenție deoarece există un risc real ca hernia să se încarcereze acasă.

X. HIDROCELUL (EDEMUL SCROTULUI)

A. Diagnosticul diferențial include următoarele:

1. **Torsiunea testiculară.** Aproximativ 70% din cazurile de torsiune testiculară care sunt diagnosticate în perioada neonatală, apar de fapt prenatal. La nou-născut, torsiunea testiculară este, în general, extravaginală (se produce răsucirea în afara tunicii vaginalis) și este cauzată de un atașament incomplet al gubernaculului la testicul, cea ce provoacă torsiune și infarct.
   a. Diagnosticul se pune prin examinare clinică. Testiculul este în general nedureros, ferm, indurat și edemațiat cu un aspect ușoar albăstrui sau cu o nuanță violacee în partea afectată a scrotului. Dacă torsiunea este acută, mai degraba decât cronică testiculul va fi foarte sensibil la palpare. Acesta poate să prezinte pe suprafață o linie transversă falsă sau să fie călăre. Pielea care acoperă, scrotul în sine, poate fi eritematoasă sau edematoasă. Transiluminarea este negativă, iar reflexul cremasteric este absent. Utilizarea ultrasonografiei cu fluxul Doppler poate fi utilă dacă este disponibilă, însă aceasta ar trebui efectuată precoce, facilitând astfel intervenția chirurgicală dacă există posibilitatea ca torsiunea să fie recentă.
   b. Tratament. În majoritatea cazurilor, testiculul torsionat este deja necrotic la naștere; prin urmare, intervenția chirurgicală nu va salva organul. Cu toate acestea, dacă *există posibilitatea* ca torsiunea să fi apărut recent, iar copilul sa fie sănătos, explorarea chirurgicală de urgență și detorsionarea trebuie efectuate în primele 4-6 ore după diagnosticare. Această procedură poate duce la salvarea testiculului torsionat. Deoarece au fost raportate torsiuni testiculare bilaterale, explorarea chirurgicală ar trebui să includă orhipexia bilaterală. Chiar dacă explorarea de urgență nu este indicată pentru că nu exista dovezi clare ale torsionarii cronice, aceasta ar trebui efectuată pe o bază nonemergentă pentru a exclude o tumoră identică cu torsiunea testiculară constatată clinic și imagistic.

c. Prognostic. Sunt disponibile proteze testiculare. Oligospermia a fost raportată după torsiunea testiculară unilaterală.

2. **Hidrocelul** este cea mai frecventă cauză de edem al scrotului la nou-născut, afectând până la 2% dintre sugari. Hidrocelul se formează adunci când lichidul rămâne în procesus vaginalis pe măsură ce testiculul coboară în scrot în timpul dezvoltării normale. Lichidul poate fi localizat, caz în care edemul rămâne neschimbat, sau poate exista o comunicare care să permită volumului lichidian să varieze în timp, modificând astfel și dimensiunile hidrocelului.
3. **Hernia încarcerată**
4. **Hematomul traumatic scrotal.** Cel mai adesea apare secundar nașterii din prezentație pelviană. Acesta este în general bilateral și poate asocia hematocel, edem al scrotului și echimoze. De obicei, transiluminarea este negativă. Vindecarea poate fi spontană, însă cazurile severe pot necesita intervenții chirurgicale, pentru evacuarea hematocelului și repararea testiculelor.
5. **Torsionarea apendicelui testicular.** Edemul este, de obicei, mai puțin marcat și poate fi prezent la palpare sau poate să apară ca un punct albastru pe scrot. Reflexele cremasterice sunt păstrate iar ultrasonografia Doppler poate fi de ajutor în excluderea torsiunii testiculare. Nu este nevoie de tratament.
6. **Hemoragie scrotală spontană idiopatică.** Apare cel mai frecventă la nou-născuții mari pentru vârsta gestațională (LGA). Diferă de torsiune prin apariția unei echimoze mici, dar distincte, localozată superficial pe suprafața inelului inghinal.
7. **Tumorile.** Sunt, de obicei, nedureroase, solide și ferme. Transiluminarea este negativă.

XI. TESTELE COMUNE utilizate în diagnosticul condițiilor chirurgicale includ urmatoarele:

A. Examinări radiologice abdominale. O radiografie simplă a abdomenului rinichi-ureter-vezică urinară (RUV) este suficientă pentru evaluarea traseelor intraluminale ale gazelor și a grosimi mucoasei. Radiografi efectuată în decubit lateral stâng sau în decubit dorsal este utilă pentru a detecta prezența aerului liber în abdomen.

1. Clisma cu substanță de contrast poate diagnostica cazurile suspecte de boală Hirschsprung. Poate descoperi un microcolon la copilul cu obstrucție completă a intestinului subțire și poate evidenția un segment îngust al sigmoidul la copilul cu sindromul dopului de meconium datorat imaturității funcționale.
2. Serii ale UGI cu meglumină diatrizoat pot fi utilizate pentru a confirma obstrucțiile tractului GI.
3. La pacienții cu suspiciune de malrotație, poate fi necesară o combinație de evaluări cu substanță de contrast, începând cu un studiu de contrast UGI. În combinație cu aerul sau substanța de contrast, o serie UGI va determina prezența sau absența localizării normale a ligamentului lui Treitz. O clismă de contrast poate arăta malpoziția cecului, dar nu va exclude întotdeauna malrotația. Nou-născuții cu obstrucție intestinală prezumptivă, secundară malrotației necesită o intervenție chirurgicală de urgență pentru evitarea unui eventual volvulus intestinal.

B. Ultrasonografia este metoda preferată de evaluare a regiunii abdominale la nou-născut. Este utilă pentru definirea prezenței maselor, împreună cu mărimea, forma și consistența acestora.

C. IRM este utilă pentru a defini mai precis anatomia și localizarea maselor.

D. CT este o investigație utilizată rar datorită expunerii pacientului la doze mari de radiații. Reprezintă o modalitate excelentă de a evalua masele abdominale, precum și relația lor cu alte organe. Adăugarea contrastului poate să contureze intestinul, vasele de sânge, rinichii, ureterele și vezica urinară.

E. Urografia intravenoasă (IVP) trebuie limitată la evaluarea anatomiei genitourinare dacă alte modalități (ultrasonografie și CT cu substanță de contrast) nu sunt disponibile. Colorantul IVP administrat nou-născuților are concentrație slabă.

F. Scanarea radionuclidică a rinichilor poate ajuta la determinarea funcției. Aceasta este în special utilizată pentru evaluarea anomaliilor genito-urinare complexe și pentru evaluarea contribuției fiecărui rinichi la funcția renală.

G. Testul Apt diferențiază sângele matern de cel fetal. O cantitate mică de sânge este amestecată cu 5 ml de apă și centrifugată. O parte de hidroxid de sodiu 0,25 N se adaugă în cinci părți din supernatantul roz. Fluidul rămâne roz în prezența sângelui fetal, dar devine rapid maro dacă se decelează sângerarea maternă. Testul este util numai dacă eșantionul nu este contaminat cu material pigmentat (ex. meconiu/scaun).

H. Screening-ul pentru FC se face de obicei prin măsurarea tripsinei imunoreactive din petele Guthrie. Se pot efectua teste genetice mai complexe care pot determina AND-ul obținut prin prelevarea de probe din sânge sau din perie. Când rezultatul testului este negativ, dar suspiciunea clinică rămâne ridicată, trebuie să se efectueze testul sudorii. În mod ideal, bebelușul ar trebui să aibă mai mult de 2 săptămâni de viață (să fie cu siguranță mai mare de 3 zile) și să cântărească >2 kg pentru a evita rezultatele fals pozitive datorită conținutul relativ ridicat de cloruri al transpirației sugarilor nou-născuți, precum și pe cele fals negative sau neinterpretabile dacă se colectează <100 ml de transpirație. Poate fi necesară repetarea testul atunci când copilul are vârsta de 3-4 săptămâni dacă initial nu se poate colecta un volum adecvat de transpirație.

XII. MANAGEMENTUL PREOPERATOR ÎN PREZENȚA SIMPTOMELOR

A. Vărsătura fără distensie

1. Modalitățile de alimentație a copilului ar trebui observate. Hrănirea rapidă, aportul unui volum mare de lapte, și lipsa scoaterii aerului pot fi cauze ale vărsăturilor fără bilă si fără distensie.
2. Cauzele funcționale și mecanice trebuie eliminate. Adesea, anamneza, examenul fizic și observarea alimentației sunt suficiente pentru a stabili diagnosticul. O radiografie abdominală poate fi utilă.
3. Dacă starea generală a copilului este bună, ar trebui să se încerce alimentația cu soluție de dextroză. Dacă această substanță este tolerată, laptele trebuie să fie reintrodus. Dacă reapar vărsăturile și există un istoric familial de alergie la lapte,

sânge în scaun sau un procent ridicat de eozinofile pe hemogramă (CBC), se va lua în considerare alimentația cu o formula de lapte cu proteine hidrolozate (ex. elemental). Pentru ca mama să poată continua alăptarea, ar trebui să elimine din propria dietă proteina din laptele de vacă timp de aproximativ o săptămână înainte de reintroducerea laptelui matern în alimentația sugarului.

B. Vărsăturile fără bilă cu distensie. O evaluare globală privind aspectul sănătos-bolnav al copilului, precum și gradul distensiei abdominale este esențială în determinarea și gestionarea vărsăturilor fără bilă dar cu distensie. În general, ar trebui să existe un prag pentru a evalua obstrucția mecanică și funcțională, pornind de la anamneză, examen fizic, radiografii abdominale, +/− studii de contrast care depind de starea clinică. Dacă nu este identificată nicio sursă de obstrucție, mulți copii cu vărsături fără bilă și distensie ușoară răspund la o combinație de supozitoare cu glicerină, clisme cu ser fiziologic (5 mL/kg corp) și stimulare rectală cu un cateter din cauciuc moale. Reducerea alimentației, stimularea rectului și îngrijirea stării generale a copilului vor rezolva mare parte a acestor probleme.

C. Vărsăturile bilioase și distensia abdominală

1. Stabiliți imediat evaluarea adecvată pentru diagnostic (în general prin serii UGI) pentru a exclude malrotația cu volvulus intestinal.
2. Alimentația enterală trebuie întreruptă. Decompresia gastrică continuă prin intermediul unui cateter este obligatorie în cazul suspicionării obstrucției intestinale suspicionate. Toți nou-născuții cu presupusă obstrucție intestinală ar trebui să fie transportați cu un cateter de aspirație nasogastrică, atașat la o seringă cu vârf pentru aspirarea continuă a rezudiului gastric. Eșecul decompresiei stomacului poate duce la ruptură gastrică, aspirație sau compromitere respiratorie secundară convexității diafragmatice excesive din torace. Acest lucru este deosebit de important la sugarii care urmează să fie transportați pe calea aerului deoarece pierderea presiunii cabinei ar crea un risc ridicat pentru ruptura gastrică datorită unei cantități de lichid insufient drenată.
3. Șocul, deshidratarea și dezechilibrul hidroelectrolitic ar trebui prevenite sau tratate dacă sunt prezente (vezi Capitolele 23 și 40).
4. Ar trebui să se inițieze antibiotice cu spectru larg (ampicilină și gentamicină) dacă există suspiciunea de volvulus sau orice informație despre integritatea intestnală. Trebuie adăugată clindamicină sau ampicilina și gentamicina ar trebui să fie substituite cu piperacilină și tazobactam (Zosyn) dacă perforația este documentată sau există risc ridicat pentru aceasta.
5. Studiile care trebuie efectuate includ următoarele:
   a. Monitorizarea saturației oxigenului, a tensiunii arteriale și a diurezei
   b. Testele de sânge după cum urmează:
      i. Hemoleucograma si hemocultura
      ii. Electroliții
      iii. Gazele din sânge și pH-ul
      iv. Testele de coagulare (ex. timpul de protrombină, timpul parțial de timptromboplastină)
   c. Examene de contrast (începeți cu UGI) pentru a exclude malrotația

D. Masele. Următoarele etape pot fi urmate pentru a determina etiologia maselor abdominale:

1. Hemoleucograma

2. Determinarea nivelului de catecolamine și a metaboliților lor
3. Analize de urină
4. Examinarea cu raze X a toracelui și a abdomenului, cu sugarul în orto și clinostatism
5. Ecografia abdominală
6. CT cu contrast îmbunătățit
7. IRM
8. Angiografie; venoasă și arterială
9. Consult chirurgical

XIII. MANAGEMENTUL GENERAL INTRAOPERATOR

A. Dispozitive de monitorizare

1. Termometru
2. Monitor de electrocardiogramă (ECG) și/sau CVR
3. Pulsoximetria răspunde rapid schimbărilor stării pacientului, dar este sub rezerva unor artefacte.
4. Măsurarea Po_2 transcutanat (vezi Capitolul 30) este utilă în cazul pulsoximetriei indisponibile, dar poate fi inexactă în stabilirea agenților anestezici care determină vasodilatație tegumentară.
5. Canula arterială pentru monitorizarea gazelor sanguine și a presiunii.

B. Linie intravenoasă care funcționează bine. Copii cu omfalocel sau gastroschizis ar trebui să aibă linia intravenoasă la nivelul extremităților superioare, gâtului sau scalpului.

C. Menținerea temperaturii corpului

1. Sala de operație încălzită
2. Agenți anestezici încălziți, umidificați
3. Sângele și alte fluide utilizate intraoperator să fie încălzite
4. Acoperiți părțile expuse ale copilului, în special capul (cu o caciulă).

D. Înlocuirea fluidelor

1. Înlocuiți pierderea de >15% din volumul total de sânge cu concentrat eritrocitar încălzit.
2. Înlocuiți pierderea lichidului de ascită cu soluție salină obișnuită mL/mL pentru a menține tensiunea arteriala normală.
3. Nou-născutul pierde aproximativ 5 ml de fluid pe kilogram pentru fiecare oră în care intestinul este expus. În general, această pierdere trebuie înlocuită cu Ringer lactat.

E. Managementul anesteziei la nou-născut este relatat în Capitolul 70.

F. Managementul durerii postoperatorii este discutat în Capitolul 70.

G. Postoperator, necesarul de lichid al nou-născutului trebuie monitorizat îndeaproape, inclusive prin înlocuirea pierderilor datorate edemului intestinal, precum și a pierderilor prin drenare.

Bibliografie

Achildi O, Grewal H. Congenital anomalies of the esophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:219–244.

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al; for the MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11):993–1004.

American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Fetal therapy: ethical considerations. *Pediatrics* 1999;103:1061–1063.

Chandler JC, Gauderer MW. The neonate with an abdominal mass. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:979–997.

Cohen AR, Couto J, Cummings JJ, et al; for the MMC Maternal-Fetal Management Task Force. Position statement on fetal myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(2):107–111.

Desai AA, Ostlie DJ, Juang D. Optimal timing of congenital diaphragmatic hernia repair in infants on extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg* 2015;24(1):17–19.

Glick RD, Hicks MJ, Nuchtern JG, et al. Renal tumors in infants less than 6 months of age. *J Pediatr Surg* 2004;39:522–525.

Grivell RM, Andersen C, Dodd JM. Prenatal versus postnatal repair procedures for spina bifida for improving infant and maternal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD008825.

Hansen A, Puder M. *Manual of Surgical Neonatal Intensive Care*. 3rd ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House—USA; 2016.

Irish MS, Pearl RH, Caty MG, et al. The approach to common abdominal diagnosis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(4):729–772.

Keckler SJ, St. Peter SD, Valusek PA, et al. VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: an updated delineation of the spectrum and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2007;4:309–313.

Kunisaki SM, Barnewolt CE, Estroff JA, et al. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2007;42:98–104.

Nuchtern JG. Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:10–16.

Sheldon CA. The pediatric genitourinary examination: inguinal, urethral, and genital diseases. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1339–1380.

65 Îngrijirea tegumentului

Caryn E. Douma, Denise Casey și Arin K. Greene

PUNCTE CHEIE

- Tratamentul primar al leziunilor intravenoase extravazate este reprezentat de elevația suprafeței.
- Compresele calde sau reci nu trebuie aplicate în zonele extravazate.
- Nu există date privind eficiența antidotului în tratamentul leziunilor extravazate.
- Rareori extravazarea intravenoasă cauzează distrugeri tegumentare cu morbiditate importantă.

I. INTRODUCERE. Tegumentul are un rol vital în perioada neonatală. Acesta acționează ca o barieră de protecție antiinfecțioasă, facilitează termoreglarea, și ajută la controlul pierderilor insensibile de apă și electroliți. Alte funcții ale pielii includ sensibilitatea tactilă și protecția împotriva toxinelor. În unitatea de terapie intensivă NICU se fac numeroase schimbări pentru menținerea integrității tegumentului. Procedurile de îngrijire de rutină includ spălarea, aplicarea măsurilor de supraveghere, îndepărtarea și inserția cateterelor intravenoase, precum și expunerea la substanțe potențial toxice care distrug funcția normală a pielii și predispun atât prematurii cât și nou născuții la termen la leziuni tegumentare. Acest capitol descrie aspecte ale integrității tegumentului nou născutului, proceduri de îngrijire în perioada postnatală, și afecțiuni tegumentare comune.

II. ANATOMIA. Cele două straturi ale tegumentului sunt epidermul și dermul. Epidermul este stratul exterior ce asigură prima linie de protecție împotriva leziunilor. Acesta îndeplinește o funcție critică de barieră, reținând căldura, lichidele și oferind protecție împotriva infecțiilor și toxinelor din mediu. Dezvoltarea structurală apare în general după vârsta de 24 de săptămâni de gestație, dar funcția de barieră a epidermului nu este completă până după naștere. Maturarea tipică apare în urmatoarele 2-4 săptămâni după adaptarea la mediul extrauterin. Epiderma este compusă în principal din keratinocite, care la maturitate vor forma stratul cornos. Dermul este compus din fibre de elastină și colagen care asigură elasticitatea și legatura dintre derm și epiderm. Vasele de sânge, nervii, glandele sebacee, și foliculii piloși sunt o altă parte a dermului. Stratul subcutanat, compus din țesut adipos asigură izolarea, protecția și stocarea energiei.

Prematurii au mai puține straturi ale țesutului cornos comparative cu nou născuții la termen sau adulții, de aceea tegumentul lor este translucid și cu aspect rumen. Nou-născuții <30 de săptămâni pot avea cu 2-3 straturi mai puțin țesut cornos comparativ cu 10-20 de straturi prezente la adulți și la nou născuții

la termen. Maturarea stratului cornos este accelerată în cazul naşterii premature iar funcţia de barieră, şi integritatea tegumentului apare în general în primele 10-14 zile după naştere. Alte diferenţe privind integritatea tegumentului la prematuri includ scăderea coeziunii dintre epiderm şi derm, pierderile de colagen, şi creşterea marcată a pierderilor transepidermale de apă.

III. PROCEDURI DE ÎNGRIJIRE A TEGUMENTULUI. Evaluarea de rutină, identificarea şi evitarea expunerilor dăunatoare combinate cu tratamentul precoce pot elimina sau minimaliza leziunile tegumentare neonatale. Identificarea potenţialilor factori de risc ai leziunilor şi dezvoltarea unor strategii sau orientări privind îngrijirea tegumentelui reprezintă o parte esenţială a prevenţiei atât pentru prematuri cât şi pentru nou născuţii la termen.

O evidenţă bazată pe ghidurile de îngrijire neonatală este realizată în colaborare cu Asociaţia Naţională de Îngrijire Neonatală (NANN) şi Asociaţia de Sănătate a Femeilor, Obstetrică şi Îngrijire neonatală (AWHONN)[1], prin recomandările de practică clinică pentru medicii care îngrijesc nou născuţii de la naştere până la 28 de zile de viaţă. Acest ghid oferă o referinţă pentru dezvoltarea unităţilor bazate pe strategii de îngrijire tegumentară.

A. Evaluarea

1. Inspecţia şi evaluarea zilnică a tuturor suprafeţelor tegumentare este o parte esenţială a îngrijirii pielii nou-născutului. Utilizarea metodelor recunoscute de îngrijire a tegumentului asigură standardizarea modului de a realiza evaluarea şi dezvoltarea planurilor de tratament adecvat. O metodă utilizată foarte des este Scorul neonatal al stării tegumentului dezvoltat şi validat în parte de ghidurile îngrijirii tegumentului, NANN (Tabelul 65.1).
2. Identificarea factorilor de risc
   a. Prematuritatea
   b. Utilizarea echipamentului de monitorizare
   c. Adezivele pentru fixarea liniilor centrale şi periferice, sondelor endotraheale
   d. Edemul
   e. Imobilizarea secundară oxigenării membranare extracorporeale (ECMO), relaxantelor musculare, ventilaţiei cu frecvenţă înaltă, care pot cauza necroză prin presiune
   f. Utilizarea medicamentelor cu risc crescut, inclusiv vasopresoarele şi preparatele iritante (calciu, bicarbonat de sodiu)
   g. Dispozitivele cu potenţial de lezare termică, ca mesele radiante. Temperatura oricărui aparat ce vine în contact cu tegumentul nu ar trebui depăşească 41° Celsius.

B. Spălarea

1. Baia iniţială ar trebui amânată până la 2-4 ore după naştere când temperatura copilului este relativ stabilă pentru a preveni riscul de hipotermie. Asiguraţi un mediu adecvat folosind lumini de încălzire şi pături calde. Spălarea este adesea amânată în primele 24 de ore la nou născuţii <36 săptămâni de gestaţie.
2. Utilizarea săpunurilor non-alcaline, fără parabeni. Evitarea utilizării de parfumuri sau coloranţi.

Tabelul 65.1. Asociaţia Sănătăţii Femeilor, Asistentelor Medicale de Obstetrică şi Neonatologie. Scorul aspectului pielii la nou-născut

Uscăciune
1 = Normal, fără semne de uscăciune a pielii
2 = Tegument uscat, vizibil descuamat
3 = Tegument foarte uscat, crăpat/cu fisuri
Eritem
1 = Fără evidenţierea eritemului
2 = Eritem vizibil, pe <50% din suprafaţa corpului
3 = Eritem vizibil, pe >50% din suprafaţa corpului
Descuamare
1 = Neevidenţiată
2 = Zone mici, localizate
3 = Extinsă
Notă: Scorul perfect = 3, iar scorul cel mai grav = 9.
Sursa: De la Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. *Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Neonatal Skin Care*. 2nd ed. Washington, DC: Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses; 2007.

3. Spălarea zilnică nu este indicată. În general, de două sau trei ori pe săptămână este suficient. Apa sterilă caldă este suficientă pentru curăţarea nou-născuţiilor prematuri în primele săptămâni de viaţă.

C. Adezivele

1. Utilizarea minimă a benzilor adezive.
2. Utilizarea produselor nonadezive în combinaţie cu materialele transparente şi benzile duble pentru a securiza cateterele IV.
3. Evitarea utilizării agenţilor adezivi de legătură care pot fi absorbiţi uşor de tegument.
4. Barierele de pectină ar trebui aplicate pe tegument înainte de aplicarea adezivelor când securizăm liniile ombilicale, sondele endotraheale, sondele de gavaj, canulele nazale, şi pungile urinare. Îndepărtarea se face cu atenţie, utilizând tifon moale sau tampoane de vată îmbibate cu apă caldă.
5. Utilizarea apei sterile calde pentru îndepărtarea benzilor adezive de la nivelul tegumentului previne distrugerea epidermului.
6. Adezivele conţin derivaţi de hidrocarbon sau distilate petroliere care pot provoca toxicitate atât la prematuri cât şi la nou născuţii la termen.

D. Îngrijirea cordonului ombilical

1. Curăţaţi zona cordonului ombilical cu apă şi săpun în timpul primei băi. Bontul ombilical se ţine curat şi uscat. Ştergeţi uşor zona cu apă dacă suprafaţa se pătează cu scaun sau urină.
2. Aplicarea de rutină a alcoolului nu este recomandată şi poate întârzia detaşarea cordonului ombilical.
3. Utilizarea de rutină a cremelor şi unguentelor cu antibiotic nu este recomandată.
4. Evaluaţi semnele de inflamaţie sau roşeaţă de la baza cordonului ombilical.

E. Umiditatea

1. Luaţi în considerare utilizarea umidificatoarelor la nou născuţii <32 de săptămâni de gestaţie şi/sau <1.200 g pentru reducerea pierderilor de apă la nivel transepidermal, pentru menţinerea integrităţii tegumentului, reducerea cerinţelor lichidiene, şi minimizarea dezechilibrelor electrolitice. Umidificatorul se foloseşte în mod tipic în primele 10-14 zile de viaţă până când epiderma se maturează.
2. Umiditatea relativă recomandată (RH) este de obicei stabilită între 60 şi 80% în funcţie de situaţia clinică.
3. Umidificarea necesită reducere treptată timp de câteva zile. Nivelele RH se reduc cu 5-10% la fiecare 12 ore până se ajunge la 30% şi apoi discontinuu. Monitorizarea temperaturii se întrerupe în acest timp iar temperatura izolată trebuie ajustată dacă este necesar să se menţină eutermia.
4. Protocoalele stricte de curăţare a echipamentelor trebuie să fie aplicate în timpul umidificării (ex. schimbarea izoletelor, umidificarea camerei, schimbarea lenjeriei, etc.).

F. Îngrijirea circumciziei

1. Menţineţi pansamentul folosind comprese (petroleum gauze) în primele 24 de ore.
2. După ce îndepărtaţi pansamentul, curăţi zona cu apă şi ştergeţi blând timp de câteva zile.

G. Dezinfectantele

1. În general, se utilizează alcoolul sau clorhexidina ca dezinfectanţi primari înaintea efectuării procedurilor. La nou născuţii prematuri, utilizarea apei sterile pentru a îndepărta dezinfectantul rămas în urma procedurii previne riscul arsurilor chimice. Recomandarea recentă pentru clorhexidine este utilizarea cu precauţie la copiii <2 luni de viaţă. Nu există date care să susţină utilzarea acestui dezinfectant la nou născuţii prematuri, dar el se utilizează în mare masură în secţiile de terapie intensivă din toate ţările. Betadina nu este foarte utilizată datorită efectului său de alterare a funcţiei tiroidiene la nou născuţii prematuri, cauzată de permeabilitatea lor tegumentară şi de creşterea riscului de absorbţie sistemică.

H. Emolientele

1. Emolientele sunt folosite pentru a preveni şi trata tegumentul crăpat şi uscat.
2. Emolientele nu ar trebui folosite de rutină la prematurii extrem de mici deoarece utilizarea lor poate creşte riscul de infecţii sistemice.

3. Pentru a minimiza riscul de contaminare trebuie folosit fie un singur recipient fie un recipient individual pentru pacient.
4. Produsele nu ar trebui să conţină parfumuri, coloranţi, sau conservanţi.

IV. ÎNGRIJIREA RĂNILOR. Rănile apărute în perioada neonatală imediată sunt legate cel mai frecvent de procedurile chirurgicale, de traume sau escoriaţii. Protocoalele de îngrijire a tegumentului şi atenţia deosebită pentru poziţionarea pacientului pot preveni cele mai multe răni care necesită tratament. Descuamarea epidermului este frecventă şi poate fi prevenită prin reducerea utilizării adezivelor şi prin aplicarea barierelor protectoare. Îngrijirea de rutină şi tratamentul promt grăbesc vindecarea.

A. Cauze comune ale rănilor neonatale

1. Proceduri chirurgicale
2. Traume
3. Necroza de presiune
4. Extravazarea intravenoasă
5. Contactul prelungit cu umezeala sau chimicalele
6. Escoriaţiile pielii

B. Cele trei faze ale vindecării rănilor

1. **Faza inflamatorie** începe cu hemostază şi duce la inflamaţie. Această fază îndepărtează ţesuturile necrotice, resturile şi bacteriile din răni.
2. **Faza proliferativă** este caracterizată de producerea de colagen, creşterea rezistenţei rănii, crearea de noi capilare şi de epitelizare.
3. **Faza de remodelare** include remodelarea colagenului, creşterea rezistenţei rănii şi contracţia plăgii.

C. Tratament. Evaluarea corectă urmată de tratamentul imediat, eficace favorizează vindecarea rănii şi previne complicaţiile. Planurile de îngrijire individuală, multidisciplinară ar trebuie dezvoltate şi implementate luând în considerare etiologia, tipul rănii şi vârsta gestaţională a nou născutului. Tratamentul optim al rănii începe cu o evaluare corectă, curăţire şi pansare adecvată. Produsele de îngrijire a plăgilor sunt utilizate pentru favorizarea vindecării optime şi pentru prevenirea complicaţiilor.

1. **Evaluarea rănii**
   a. Evaluaţi rana după localizare, culoare, profunzime, dimensiune, miros şi exudate, luând în considerare tipurile de ţesut care acoperă baza rănii, descrieţi tegumentul din jur pentru a oferi o documentare cât mai obiectivă.
2. **Curăţarea rănii**
   a. Evitaţi utilizarea antisepticilor în plăgile deschise. Serul fiziologic steril (SF) este dezinfectantul preferat pentru îndepărtarea resturilor şi a ţesuturilor devitalizate, folosind frecarea blândă şi irigarea. Umectarea plăgii la fiecare 4-6 ore până când suprafaţa rănii devine clară, facilitează procesul de vindecare.
   b. O rană profundă nu este sterilă şi nu necesită soluţie sterilă pentru curăţare (apa de la robinet, asociată cu săpun pentru bebeluş este adesea de preferat).

c. Semnele clinice de infecție (eritemul, indurația și/sau drenajul) pot necesita cultură și tratament cu antibiotice locale sau sistemice.

3. **Produse și pansamente pentru răni comune**
   a. O rană profundă este foarte puțin probabil să se infecteze atâta timp cât aceasta este deschisă și lasată să se scurgă fără pansament ocluziv.
   b. Pansamentele ocluzive, neaderente oferă un mediu umed pentru a facilita vindecarea și pentru a proteja locul de un prejudiciu suplimentar. Aceste pansamente ar trebui să fie luate în considerare numai pentru rănile parțial-profunde ce implică doar epidermul și/sau dermul. Pansamentele ocluzive nu ar trebui folosite pentru rănile foarte profunde de la nivelul dermului.
   c. Tifonul
   d. Pansamentele cu spumă
   e. Hidrocoloizii
   f. Hidrogelurile
   g. Cremele protectoare

V. EXTRAVAZAREA INTRAVENOASĂ. Leziunile extravazate pe cale intravenoasă pot fi reduse la minimum prin evaluare frecventă a locurilor de puncție și intervenție promptă.

A. Prevenția

1. **Evaluați aspectul locurilor de puncție** periferică intravenoasă la fiecare oră.
2. Infuziile periferice IV nu ar trebui să depășească 12,5 % concentrație de glucoză.
3. Folosiți accesul central oricând este posibil pentru administrarea vasopresoarelor și a altor medicamente cu risc crescut.

B. Tratament

1. Când apare infiltrarea sau extravazarea, se oprește infuzia și se încearcă aspirarea lichidului, dacă este posibil. Ridicarea extremității deasupra inimii facilitează întoarcerea venoasă, NU SE APLICĂ comprese fierbinți sau reci deoarece acest proces poate întreține deteriorarea țesutului. Dacă este necesară, administrarea de antibiotice ar trebui începută cât mai repede posibil, dar nu mai târziu de 12-14 ore de la apariția leziunii.
2. Nu există dovezi convingătoare că antidoturile îmbunătățesc rezultatele leziunilor de extravazare. Deși furnizorii de servicii medicale și pacienții se simt mai bine dacă acționează când apare leziunea iatrogenă, adesea cel mai bun management este „non intervenția activă". Volumul adăugat prin administrarea antidotului la nivelul suprafeței leziunii teoretic poate agrava leziunea prin necroză de presiune. Pe lângă aceasta, între timp extravazarea este apreciată, antidotul este comandat, ajunge pe raft iar medicul îl injectează, în timp ce efectele extravazării s-au diminuat. De exemplu, vasoconstricția după epinefrină durează 60 minute, iar efectele sale sunt probabil rezolvate în timp ce antidotul a fost administrat. Deși secția de chirurgie plastică din instituția noastră nu își dă acordul pentru folosirea antidoturilor, cele două medicamente frecvent utilizate sunt descrise pe scurt în următorul text.
   a. Hialuronidaza a fost folosită cu scopul de a facilita difuzia subcutanată a unei extravazări (a nutrienților parenterali). Este administrată în soluție diluată cu 1 ml SF. Conform cu formularul spitalului privind ghidurile pentru concentrații și diluții. Injectarea a 0,2 ml subcutanat în cinci locuri diferite se face în jurul marginii inflitrate folosind ace de 25G sau 27G. Acul se schimbă după fiecare injectare a pielii.
   b. Fentolamina a fost folosită pentru a trata leziunile cauzate de extravazarea agenților vasoconstrictori ca dopamina, epinefrina sau dobutamina. Doza administrată este de 0,5-1 mg/ml soluție de fentolamină diluată cu SF. Consultați formularul spitalului pentru doze. Pentru injectarea a 0,2 ml subcutanat în cinci locuri diferite în jurul marginii infiltrate se folosesc ace de 25G sau 27G. Acele se schimbă după fiecare injectare a pielii.
3. A se lua în considerare consultul de chirurgie plastică în cazul leziunilor severe.

VI. LEZIUNILE TEGUMENTARE FRECVENTE. Leziunile cutanate tranzitorii sunt obișnuite în perioada neonatală. Printre cele mai frecvente astfel de leziuni se numără următoarele:

A. Eritemul toxic

1. Reprezintă dispersia de macule, papule și chiar vezicule sau mici pustule albe sau galbene, care de obicei apar pe trunchi, dar, pot apărea frecvent și la nivelul extremităților sau feței. Acesta apare la aproape 70% dintre nou născuții la termen și mai rar la prematuri.
2. Etiologie necunoscută.
3. Conținutul veziculelor atunci când este analizat cu colorație Wright va arăta o predominanță a eozinofilelor.
4. Tratamentul nu este necesar.

B. Dermatita asociată incontinenței

1. Cele mai frecvente afectări tegumentare la nou născuți și copii, apar la nivelul suprafețelor inghinale, fesiere, perineale, și anale. Această afectare este multifactorială, cel mai adesea fiind cauzată de frecare sau de expunerea tegumentului la urină și fecale, pielea este sensibilă la chimicalele din detergenți, haine sau scutece. Mediul umed crește pH-ul pielii, ceea ce duce la afectarea funcției de barieră și la descumarea tegumentului.
2. Prevenția este cel mai bun tratament, aceasta include schimbarea frecventă a scutecelor, spălarea cu apă caldă, și aplicarea de produse protectoare dacă este cazul. Vaselina poate fi folosită preventiv pe tegumentul intact. Dacă semnele dermatitei asociate incontinenței (IAD) sunt prezente (roșeață, escoriații, sângerare), se începe tratamentul cu produse protectoare. Spălarea tegumentului cu apă sau menținerea ph -ului alcalin și purtarea de haine fine poate fi de ajutor, Tratamentul cu unguent se reevaluează la fiecare 48 de ore; dacă nu există o îmbunătățire, se i-au în considerare tratamentele alternative. Se începe cu aplicarea cremelor în strat subțire pentru a asigura o barieră a pielii și dacă tegumentul nu răspunde la tratament, se aplică creme în strat gros. Dacă este prezentă erupția cutanată candidozică se folosesc unguente antifungice sau pulbere și apoi cremă de protecție. Se i-ua în considerare băile cu produse astringente și fulgi de ovăz pentru a usca și calma tegumentul iritat. Se tamponează sau se șterge ușor excesul de scaun și se reaplică cremele de protecție la

fiecare schimbare de scutec. Îndepărtați toate produsele de protecție cel puțin o dată pe zi pentru a reevalua tegumentul.

3. Utilizarea pulberilor nu este recomandată datorită riscului de inhalare.

C. Milium

1. Multiple chisturi sau papule de culoare alb perlat sau galben pal se găsesc mai ales la nivelul nasului, bărbiei sau frunții la nou născuții la termen.
2. Se prezintă ca chisturi epidermale cu diametru de până la 1 mm care se dezvoltă în legatură cu foliculii pilosebacei.
   a. Dispar în primele câteva săptămâni și nu necesită tratament.

D. Hiperplazia glandelor sebacee

1. Este asemănătoare cu miliumul, dar are leziuni mai mici și mai numeroase care se limitează în primul rând la nivelul nasului, buzei superioare și bărbiei.
2. Apare rar la prematuri.
3. Este legată de stimularea androgenică maternă.
4. Dispar în primele câteva săptămâni de viață.

E. Infecția

1. Infecțiile sunt cauzate de bacterii (în special de Stafilococ, Pseudomonas și Listeria), virusuri (herpes simplex) sau fungi (ex. candida) ce pot determina apariția veziculelor, bulelor sau a altor manifestări la nivelul pielii.

VII. ANOMALII VASCULARE.

Anomaliile vasculare apar la 40% dintre nou născuți.

A. Hemangioamele infantile. Afecteaza 5% dintre nou născuți în primele câteva săptămâni de viață. Prematurii au o incidență crescută, în special cei <1.000 g. Intervenția este necesară doar în cazuri rare când hemangiomul interferă cu funcțiile vitale. Opțiunile de tratament pentru leziunile problematice la nou născuți includ local timololul, intralezional triamcinolone și oral prednison sau propranolol. Leziunile cresc în primele 5 luni de viață și apoi încep să regreseze până la 12 luni de viață. Se ameliorează până în jurul vârstei de 3,5 ani iar unele dintre ele pot lăsa sechele care necesită intervenție în copilărie.

B. Petele capilare. Cele mai multe leziuni vasculare se găsesc la nou născuți, ele apar la 30-40% dintre sugari. Se mai numesc „sărutul îngerului" sau „mușcătura berzei". Acestea sunt leziuni maculare plane, roz localizate la nivelul frunții, pleoapei superioare, naso-labial, glabelar, sau la ceafă. Multe dintre ele se resorb în primii 2 ani.

C. Malformații capilare (pete de vin). Sunt formațiuni de culoare roz care pot afecta orice suprafață a tegumentului. Leziunea este o malformație vasculară a capilarelor dilatate care nu involuează. Asocierea malformației capilarelor în zona primului ram al nervului trigemen cu leziuni corticale cerebrale, sau cu anomalii oculare este cunoscută ca sindromul Sturge-Weber.

D. Anomalii ale vaselor limfatice

1. Malformații limfatice microchistice (limfangioamele)

2. Malformații limfatice macrochistice (fibroza chistică)
3. Limfedemul

VIII. ANOMALII PIGMENTARE.

Leziunile pigmentare pot fi prezente la naștere și sunt cel mai adesea benigne. Unele dintre cele mai comune sunt pe scurt descrise în textul ulterior. Hiperpigmentarea difuză prezentă în perioada neonatală este neobișnuită și poate indica o varietate de tulburări ereditare, nutriționale sau metabolice. Prezența hipopigmentării difuze poate fi legată de afecțiuni endocrine, metabolice sau genetice.

A. Petele mongoloide. Sunt formațiuni pigmentare benigne ce apar la 70-90% din sugarii de origine africană, hispanică sau asiatică. Leziunile pot fi mici sau mari, de coloratie gri albastrui sau negru albăstrui. Cauzate de prezența crescută a melanocitelor, localizate cel mai frecvent în regiunea lombo-sacrată.

B. Petele „cafea cu lapte". Sunt formațiuni ovale sau rotunde, plane, maronii cu margini netede care apar la aproximativ 10% dintre sugarii normali. De obicei, fără semnificație, dar acestea pot indica neurofibromatoză dacă sunt mai mari de 4-6 cm sau sunt în număr de peste 6.

C. Albinismul. Este o amomalie de cauză autozomal recesivă ce implică sinteza anormală de melanină care duce la o deficiență în producția de pigment. Singurul tratament eficient este protecția împotriva luminii.

D. Piebaldismul (albinismul parțial). Boală autozomal dominantă prezentă de la naștere, caracterizată prin macule aproape albe (leziuni depigmentate cu margini hiperpigmentate) la nivelul scalpului, frunții, trunchiului, și extremităților. Părul poate fi deasemenea afectat. O șuviță albă, ca în sindromul Wardenburg, este o caracteristică a acestei afecțiuni.

E. Nevii joncționali. Formațiuni plane sau ușor proeminente, maronii sau negre prezente de la naștere localizate la joncțiunea dermului cu epidermul. Acestea sunt leziuni benigne care nu necesită tratament.

F. Nevii compuși. Sunt mai mari decât nevii joncționali, implică dermul și epidermul. Se recomandă îndepărtarea pentru a reduce posibilitatea de progresie tardivă spre melanomul malign.

G. Nevul gigant păros. Formațiune prezentă încă de la naștere, poate implica 20-30% din suprafața corpului și se poate asocia cu alte anomalii pigmentare prezente frecvent. De culoare maromiu spre negru și tare în aparență, deasemenea cunoscut ca nev bathing trunk, are o cantitate mare de păr și poate include implicarea sistemului nervos central. Îndepărtarea chirurgicală este indicată din motive cosmetice și datorită posibilității de progresie spre melanomul malign.

IX. ANOMALII DE DEZVOLTARE ALE PIELII

A. Erupțiile cutanate și fisurile pielii pot apărea în orice parte a corpului, dar sunt cel mai frecvent localizate la nivelul proeminențelor osoase ca scapula, articulația genunchiului și șoldului. Acestea pot fi simple depresiuni în tegument fără semnificație patologică sau traasee reale sinusale care leagă structurile mai profunde.

1. Sinusul sau adâncitura pilonidală poate apărea în regiunea sacrată. Un sinus care este adânc, dar care nu comunică cu structurile profunde este de obicei nesemnificativ.
2. Unele sinusuri adânci au legatură cu sistemul nervos central. O adâncitură, care de multe ori este însoțită de un nev sau un hemangiom poate ascunde o afecțiune a coloanei vertebrale. În aceste situații poate fi necesită scanarea neuroimagistică (MRI) pentru diagnostic.
3. Chisturile sau sinusurile dermale localizate de-a lungul obrazului, maxilarului sau care se extind în interiorul gâtului pot reprezenta resturi ale structurilor branhiale din perioada embrionară precoce.
4. Sinusul preauricular este cel mai frecvent și poate fi unilateral sau bilateral. Acesta apare în porțiunea superioară cea mai anterioară a tragusului urechii externe. Rareori provoacă probleme la nou-născut, dar poate necesita excizie ulterioară datorată infecției.

B. Aluniţele pot apărea pe peretele toracic lângă sân și nu au semnificație patologică.

C. Aplazia cutis (absența congenitală a pielii) apare cel mai frecvent pe linia mediană a părții posterioare a scalpului. Tratamentul implică protecția față de traume sau infecții. Alte malformații pot fi asociate, inclusiv trisomia 13.

X. ALTE AFECȚIUNI TEGUMENTARE. Descrierea și indentificarea completă a tuturor afecțiunilor dermatologice este dincolo de acest capitol. Câteva din cele mai frecvente afecțiuni structurale și ereditare ale pielii sunt menționate în următorul text.

A. Afecțiuni descuamative

1. Cele mai frecvente cauze ale descuamării în perioada neonatală sunt legate de descuamarea întâlnită la nou născuții postmaturi și dismaturi. Cauza este tranzitorie și limitată de timp fără consecințe pe termen lung.
2. Cele mai rare afecțiuni descuamative care apar în primele luni de viață includ ihtioza arlechin, copilul collodion, ihtioza X-linkată, ihtioza buloasă și altele.

B. Erupțiile veziculo-buloase

1. Epidermoliza buloasă reprezintă un grup de boli genetice caracterizate prin leziuni care apar de la naștere sau în primele câteva săptămâni de viață. Severitatea simptomelor variază de la bule simple, nedescuamate la forme mai severe cu leziuni mari, numeroase, cicatrizante, cu contracturi și cu pierderea unor suprafețe mari de epiderm. Diagnosticul specific necesită biopsie tegumentară. Prevenirea infecției și protejarea suprafețelor fragile ale tegumentului reprezintă tratamentul ideal.

Bibliografie

1. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. *Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Neonatal Skin Care.* 3rd ed. Washington, DC: Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses; 2013.

Lecturi sugerate

Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes L, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infus Nurs* 2009;32(4):203–211.

Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. *Textbook of Neonatal Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.

McNichol L, Lund C, Rosen T, et al. Medical adhesives and patient safety: state of the science: consensus statements for the assessment, prevention, and treatment of adhesive-related skin injuries. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013;40(4):365–380.

Tamma PD, Aucott SW, Milstone AM. Chlorhexidine use in the neonatal intensive care unit: results from a national survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(8):846–849.

66 Anomalii vasculare

Javier A. Couto, Steven J. Fishman
și Arin K. Greene

PUNCTE CHEIE

- Anomaliile vasculare sunt relativ commune și afectează aproximativ 5% din populație.
- Există două tipuri generale de anomalii vasculare; reprezentate de tumori și malformații.
- În ciuda îmbunătățirii terapiei pentru anomaliile vasculare multe dintre acestea rămân nevindecabile și pot cauza morbiditate importantă.

I. INTRODUCERE. Anomaliile vasculare afectează aproximativ 5% din populație și pot implica orice componentă a vascularizației. Domeniul este ambiguu deoarece diferitele leziuni pot părea identice, dar terminologia este diferită. Anomaliile vasculare sunt clasificate având la bază caracteristicile celulare și evoluția lor clinică (Tabelul 66.1). Societatea Internațională pentru Studiul Anomaliilor Vasculare a realizat recent o clasificare extinsă. 19% dintre leziuni pot fi diagnosticate în urma anamnezei și a examenului fizic. Există două tipuri mari de anomalii vasculare: tumorile și malformațiile. Tumorile apar în mod tipic postnatal, datorită proliferării endoteliale. Există patru categorii majore de tumori: i) hemangiomul infantil, ii) hemangiomul congenital, iii) hemangio-endoteliomul Kaposiform și iv) granulomul piogenic (Fig. 66.1). Malformațiile vasculare sunt erori ale dezvoltării vaselor, prezente de la naștere și au afectare endotelială minimă. Aceste anomalii se împart în patru categorii: i) malformații capilare, ii) malformații limfatice, iii) malformații venoase, iv) malformații arteriovenoase (Fig. 66.2).

II. TUMORILE VASCULARE

A. Hemangiomul infantil. Hemangiomul infantil (IH) este cea mai frecventă tumoră a nou născutului, ce afectează 4-5% dintre copii. IH apare mai des la prematuri și la sugarii de sex feminin. Vârsta medie de apariție este până la 2 săptămâni. IH este roșu când implică dermul superficial și poate apărea albăstriu dacă este localizat sub tegument. IH crește mai repede decât copilul în timpul primelor 9 luni de viață (faza proliferativă); 80% din dimensiunea lui este atinsă în 3,2 (±1,7) luni. Majoritatea IH sunt mici, inofensive și pot fi monitorizate de medicul pediatru. În orice caz, o mică parte a IH proliferative pot cauza deformări semnificative sau complicații. Nou născuții cu cinci sau mai multe tumori (<5 mm) sunt mai predispuși la IH hepatice, cu toate că riscul este scăzut (~16%). După 12 luni tumora începe să regreseze

Tabelul 66.1. Clasificarea anomaliilor vasculare

	Malformații		
Tumori	**Flux lent**	**Flux rapid**	**Sindroame de creștere**
Hemangiomul infantil	Malformații capilare	Malformații arterio-venoase	CLOVES
Hemangiomul congenital	Malformații limfatice		Klippel-Trenaunay
Hemangio-endoteliomul Kaposiform	Malformații venoase		Parkes Weber
Granulomul Pyogenic			Sturge-Weber



Figura 66.1. Exemple ale celor patru tipuri mari de tumori vasculare. **A:** Hemangiomul infantil. **B:** Hemangiomul congenital. **C:** Hemangio-endoteliomul Kaposiform. **D:** Granulomul pyogenic.

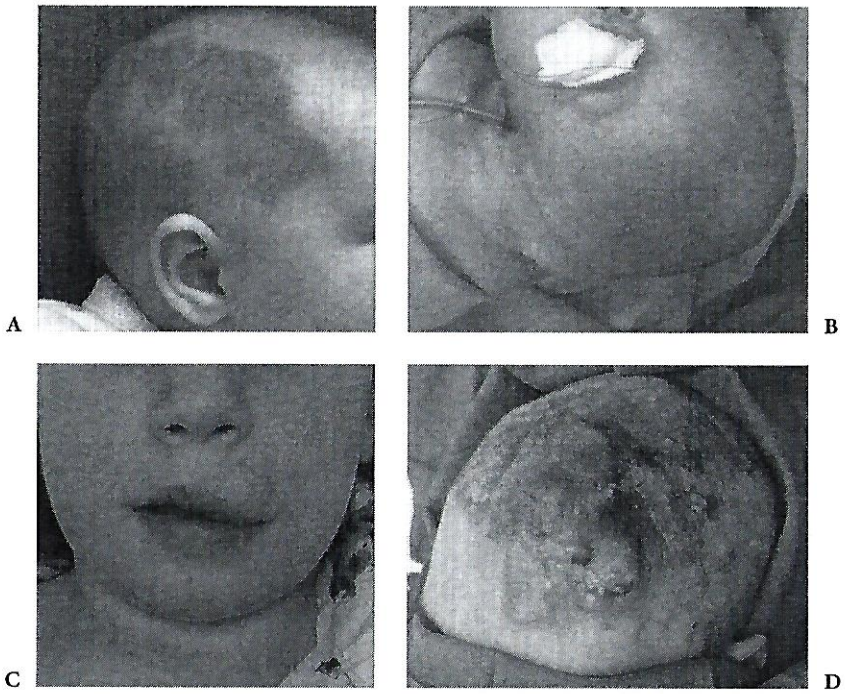


Figura 66.2. Exemple ale celor patru tipuri mari de malformaţii vasculare. **A:** Malformaţii capilare. **B:** Malformaţii limfatice. **C:** Malformaţii venoase. **D:** Malformaţii arteriovenoase.

(faza involutivă). Involuţia apare la cei mai mulţi copii după vârsta de 4 ani. După involuţie, jumătate dintre copii vor rămâne cu cicatrici.

Multe IH sunt doar urmărite. IH ar trebui menţinut umed cu petrol hidratat în timpul fazei proliferative pentru a preveni ulceraţia. Dacă ulceraţia apare, locul se spală delicat cu săpun şi apă de două ori pe zi. Suprafeţele mici, superficiale sunt tratate prin aplicarea de unguente locale cu antibiotic şi ocazional prin aplicarea unor comprese pentru protecţie. Ulceraţiile mari, profunde necesită schimbarea pansamentului umed cu unul uscat. Sângerarea de la nivelul IH ulcerate este de obicei mică şi este tratată prin presiune tactilă aplicată direct pe zona afectată. Ulceraţiile cu rană locală se vor vindeca în 2-3 săptămâni.

Hemangiomul difuz plasat în parenchimul hepatic necesită monitorizarea TSH-ului pentru prevenirea potenţialelor complicaţii dar şi a efectelor ireversibile asupra funcţiei neurologice. Hipotiroidismul rezultă prin expresia unei deiodinaze a hemangiomului care scindează iodina din hormonul tiroidian şi o inactivează. În această situaţie poate fi necesară substituţia hormonilor tiroidieni pe cale intravenoasă până la regresia hemangiomului. În contrast cu hemangiomul hepatic difuz, un hemangiom unic mare localizat la nivel hepatic regresează adesea rapid către hemangiom congenital şi nu necesită intervenţie. De asemenea, hemangioamele hepatice mici, multiple nu cauzează morbiditate dacă nu se asociază cu un şunt important.

1. **Tratamentul medicamentos local.** Corticosteroizii locali sunt relativ ineficienţi, în special dacă IH implică dermul profund şi subcutanat. Cu toate că ar putea apărea ameliorarea, dacă există o componentă profundă, aceasta nu va fi afectată. Efectele adverse includ hipopigmentarea, atrofia cutanată şi chiar supresia adrenergică. Timololul local poate fi eficient pentru leziunile superficiale, dar nu va avea efect asupra hemangioamelor cu componentă subcutanată.
2. **Corticosteroidul intralezional.** IH bine localizate şi cu dimensiuni <3 cm în diametru răspund cel mai eficient la tratamentul cu corticoid intralezional. Triamcinolona (3 mg/kg) va stopa creşterea leziunii. Două treimi dintre hemangioamele astfel tratate vor scădea în dimensiuni. Corticosteroidul trebuie administrat 2-3 săptămâni, şi prin urmare sugarii pot necesita 2-3 injecţii în timpul fazei proliferative.
3. **Terapia medicamentoasă sistemică.** IH >3 cm în diametru este tratat cu propranolol sau prednisolon per os. Prednisolonul a fost folosit pentru a trata IH timp de >40 ani şi s-a dovedit a fi foarte eficient şi sigur. Pacienţilor li se administrează 3 mg/kg/zi timp de o lună; medicamentul este apoi redus treptat ca doză (cu 0,5 ml la fiecare 2-4 săptămâni) până când este întrerupt între 10-12 luni de viaţă, când tumora nu mai proliferează. Toate tumorile vor staţiona ca dezvoltare, iar 88% dintre ele vor deveni mai mici. Un procent de 20% dintre copii pot dezvolta un aspect cushinoid care se rezolvă în timpul terapiei de lungă durată. Aproximativ 12% din copii trataţi după vârsta de 3 luni scad în greutate şi înălţime, dar revin la curba de creştere anterioară tratamentului în decursul a 24 luni de viaţă.

   Propranololul a înlocuit în mare măsură utilizarea corticosteroizilor în ultimii ani. Doza uzuală este 2 mg/kg/zi. Aproximativ 90% dintre tumori vor staţiona în creştere sau vor regresa. Riscurile (<3%) includ bronhospasmul, bradicardia, hipotensiunea, hipoglicemia, convulsiile şi hiperpotasemia. Nou-născuţii prematuri şi cei <3 luni de viaţă sunt mai frecvent predispuşi la efectele adverse. Pacienţii trataţi cu Propranolol au nevoie de consult cardiologic; electrocardiogramă; ecografie; evalurea glicemiei/electroliţilor; şi de monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale, frecvenţei respiratorii şi aliurii ventriculare. Iniţierea tratamentului este utilă pentru prematuri şi sugarii <3 luni de viaţă. Potenţialele contraindicaţii sunt astmul, bolile cardiace, hipotensiunea arterială, bradicardiea, tulburările valorilor glicemice şi asocierile PHACES.
4. **Terapia cu laser.** În general terapia cu lumină pulsată, nu este indicată în IH proliferative. Laserul afectează doar porţiunea superficială a tumorii. În cazul în care lumina poate pătrunde mai profund, masa nu este afectată. Pacienţii au un risc crescut de atrofie cutanată, ulceraţie, durere, sângerare, descuamare şi hipopigmentare. Terapia laser este eficientă în timpul fazei involuate pentru estomparea telengiectaziilor reziduale.
5. **Rezecţia.** Rezecţia IH tipice nu este recomandată în timpul fazei precoce de creştere. Tumora este extrem de vasculară, şi există riscul de hemoragie, de injurie iatrogenă şi de rezultate nedorite, comparativ cu ţesutul rezidual excizat după ce tumora regresează. Este de preferat să se

intervină chirurgical la vârsta de 3-4 ani. În timpul acestei perioade, IH nu se va mai dezvolta semnificativ iar procedura este efectuată înainte ca memoria pe termen lung a copilului și stima de sine să înceapă să se formeze (în jurul vârstei de 4 ani).

B. Hemangiomul congenital. Hemangioamele congenitale sunt mari încă de la naștere și nu cresc postnatal. Acestea sunt de culoare roșu-violet circumscrise de un halou de culoare pală. Leziunile cele mai frecvente sunt localizate la nivelul extremităților, au o distribuție egală pe sexe, și un diametru de 5 cm. Există doua forme; *hemangiomul congenital rapid involutiv* (RICH) și *hemangiomul congenital non-involutiv* (NICH). RICH involuează rapid după naștere, iar 50% dintre leziuni au regresie completă în primele 7 luni de viață; tumorile reziduale involuează complet până la 14 luni. NICH, nu regresează; acesta rămâne neschimbat cu flux rapid persistent.

De obicei, RICH nu necesită rezecție în perioada neonatală deoarece regresează foarte repede. Rar, intervenția chirurgicală poate fi necesară pentru a stopa hemoragia, în caz de ulcerație sau insuficiență cardiacă congestivă severă cauzată de fluxul progresiv al tumorii. După involuție, RICH poate determina atrofie cutanată și a țesutului subcutanat. NICH este rareori problematic în perioada neonatală și este observat înainte ca diagnosticul să fie cert; rezecția poate fi indicată pentru a îmbunătăți aspectul zonei.

C. Hemangioendoteliomul kaposiform. Hemangioendoteliomul kaposiform (KHE) este o tumoră vasculară rară, care nu metastazează. KHE este prezent de la naștere la 50% dintre pacienți; și are distribuție egală la ambele sexe. Afectează capul/gâtul în proporție de (40%), trunchiul (30%), extremitățile (30%). Tumora este adesea >5 cm în diametru și apare ca o leziune plană, edematoasă de culoare roșu-purpuriu. Un procent de 17% din pacienți au fenotip Kasabach-Merritt (KMP) (trombocitopenie <25.000/mm^3, peteșii, sângerare). KHE regresează parțial după 2 ani de viață, cu toate că de obicei persistă pe termen lung cauzând rigiditate și durere cronică.

Cele mai multe leziuni sunt extinse, invadând multiple țesuturi, și limitând rezecția. Vincristina este prima linie de tratament; rata de răspuns la această terapie fiind de 90%. Atunci când KHE nu răspunde la tratament, se administrează medicamente de linia a doua, interferon (50%) sau corticoid (10%). Recent, pacienții care au fost tratați cu Sirolimus ca medicament de primă linie au avut rezultate bune. Trombocitopenia nu se îmbunătățește semnificativ după transfuzia de masă trombocitară și din acest motiv ar trebui evitată, cu excepția situațiilor în care există o sângerare acută sau când este planificată o intervenție chirurgicală. La vârsta de doi ani, tumora involuează partial, iar numarul de trombocite se normalizează

D. Granulomul piogenic. Granulomul piogenic (PG) este unic, format din papule roșii care cresc rapid pe o tulpină. Acesta este mic, cu un diametru mediu de 6,5 mm; vârsta medie de acutizare este 6,7 ani. PG este frecvent complicat cu sângerare și ulcerație. Leziunea invadează tegumentul sau mucoasele. Acesta este distribuit la nivelul capului sau gâtului (62%), trunchiului (19%), membrului superior (13%), membrului inferior (5%). În regiunea capului și gâtului, zonele afectate includ obrazul (29%), cavitatea bucală (14%), scalpul (11%), fruntea (10%); pleoapele (9%) sau buzele (9%).

PG necesită intervenție pentru a controla probabil sângerarea și ulcerația. Actualmente se descriu numeroase metode de tratament; chiuretajul, extirparea, terapia cu laser, și excizia. Deoarece leziunea se extinde la nivelul dermului reticular, este posibilă aplicarea terapiei pulsed-dye laser, cauterizarea sau extirparea. În consecință, aceste modalități au o rată de recurență de aproximativ 50%. Excizia profundă este tratamentul definitiv.

III. MALFORMAȚII VASCULARE

A. Malformațiile capilare. Malformațiile capilare se referă la „petele port-wine". Leziunea este observată de la naștere. Această decolorare roz-violet a tegumentului poate cauza discriminare psiho-socială. În timp leziunea se înnegrește, iar țesutul moale și osul se pot mări sub pată. Această amprentă congenitală cunoscută ca „sărutul îngerului" sau „stork bite" (mușcătura berzei), prezentă la jumătate din nou născuții de origine caucaziană, este localizată la nivelul frunții, pleoapelor, nasului, buzei superioare, sau regiunii posterioare a gâtului. Această formațiune este o pată capilară estompată; ce nu necesită tratament deoarece se poate retrage în primii doi ani de viață.

Principalul tratament este pulsed-dye laser. Intervenția este recomandată în timpul copilăriei sau mai devreme deoarece atunci se obține vindecarea optimă. Terapia cu lumină pulsată este mai puțin eficientă în cazul malformațiilor capilare care au progresat spre o culoare închisă cu îngroșarea tegumentului. Procedurile chirurgicale sunt indicate pentru a corecta excrescența cauzată de malformație.

B. Malformațiile limfatice. Malformația limfatică este definită după dimensiunea canalelor: macrochistică, microchistică sau combinată (mixtă). Cele mai frecvente zone afectate sunt gâtul și axila. Malformația limfatică poate cauza infecție, sângerare și morbiditate psiho-socială. Leziunile macrochistice conțin chisturi destul de mari pentru a fi puncționate cu un ac (tipic ≥5 mm) și sunt supuse scleroterapiei. Leziunile microchistice au chisturi care sunt prea mici pentru a fi punctionațe cu un ac (de obicei <5 mm) și acestea nu pot fi tratate prin scleroterapie. Aproximativ jumătate din malformațiile limfatice nu sunt microchisturi sau macrochisturi pure; ele conțin și macrochisturi și microchisturi. Malformațiile limfatice mici, superficiale nu necesită evaluare suplimentară pentru diagnostic. Leziunile mari sau profunde sunt evaluate prin rezonanță magnetică nucleară (MRI).

Malformația limfatică este benignă și de aceea intervenția nu este obligatorie. Leziunile mici, asimptomatice pot fi supravegheate. Prima linie de tratament pentru un macrochist mare sau complicat și pentru malformația limfatică mixtă este scleroterapia. În general, scleroterapia are rezultate favorabile și o morbiditate redu comparativ cu rezecția. Rezecția malformației limfatice macrochistice este indicată dacă scleroterapia nu mai este posibilă sau dacă excizia poate fi curativă datorită dimensiunilor mici ale leziuni. Leziunile microchistice simptomatice sunt tratate prin rezecție subtotală. Sirolimus și-a demonstrat recent eficacitatea pentru malformațiile limfatice microchistice foarte complicate.

C. Malformațiile venoase. Se caracterizează prin leziuni albastre, moi și compresibile. Flebitele dure calcificate pot fi palpabile. Leziunile determină morbiditate psiho-socială precum și durere secundară congestiei, trombozei și formării trombilor. Pacienții cu malformații venoase nu prezintă risc de tromboembolism cu

excepția cazurilor în care o venă phlebitică mare este conectată la sistemul venos profund. Malformațiile venoase mici și superficiale nu necesită investigații suplimentare. Leziunile mari sau profunde sunt evaluate prin MRI.

Persoanele cu disconfort recurent primesc zilnic doze mici de aspirină pentru a preveni flebotromboza. Intervenția este rezervată pentru leziunile simptomatice sau pentru zonele flebitice asimptomatice cu risc de tromboembolism. Dacă este posibil, intervenția ar trebui amânată până după 12 luni de viață când riscul anestezic este foarte mic. Tratamentul pentru leziunile ce determină o deformare vizibilă trebuie luat în considerare înainta vîrstei de 4 ani pentru a limita morbiditatea psihologică. Scleroterapia este de obicei tratamentul de primă linie și este, în general, mai sigur și mai eficient decât rezecția. Rezecția malformațiilor venoase trebuie luată în considerare pentru leziunile mici care pot fi complet eliminate sau în cazul simptomelor persistente după finalizarea scleroterapiei.

D. Malformațiiile arteriovenoase. Malformația arteriovenoasă este caracterizată prin absența unui capilar care provoacă trecerea sângelui direct din teritotiul arterial către circulația venoasă prin intermediul unei fistule (rezultând conectarea directă a unei artere la o venă) sau prin nidus (canale anormale care fac legătura între artera de alimentare și circulația venoasă). Leziunile au o pată cutanată roz-roșie, sunt calde și pot avea pulsații palpabile. Pacienții sunt expuși riscului de distrugere de țesuturi, durere, ulcerații, sângerări și insuficiență cardiacă congestivă. Examinarea Doppler Handheld arată flux rapid. MRI este de obicei obținut pentru confirmarea diagnosticului și determinarea severității leziunii. Angiograma se realizează atunci când diagnosticul rămâne neclar după ecografie și MRI sau dacă embolizarea este planificată.

Deoarece leziunea este adesea difuză și implică multiple țesuturi plane, vindecarea este rară. O malformație arteriovenoasă asimptomatică ar trebui urmărită fără a se interveni cu excepția cazului în care aceasta poate fi îndepărtată și poate duce la vindecare cu morbiditate minimă. Embolizarea este în general terapiea de primă linie pentru o leziune simptomatică. Embolizarea nu este curativă și majoritatea malformațiilor arteriovenoase se vor recidiva după tratament.

Rezecția unei malformații arteriovenoase are o recurență mai scăzută decât embolizarea. Indicațiile pentru rezecție includ (i) o leziune bine localizată, (ii) corectarea unei deformări focale sau (iii) o malformație arteriovenoasă simptomatică care a eșuat în urma embolizarii. Când se planifică excizia, embolizarea preoperatorie va facilita procedura prin minimizarea pierderilor de sânge. Excizia trebuie efectuată în 24-72 de ore după embolizare, înainte ca recanalizarea să restabilească fluxul de sânge la nivelul leziunii.

Bibliografie

Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360–367.

Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, et al. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:619–624.

Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128–140.

Greene AK, Couto RA. Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:743–752.

Greene AK, Liu AS, Mulliken JB, et al. Vascular anomalies in 5,621 patients: guidelines for referral. *J Pediatr Surg* 2011;46:1784–1789.

Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:347–351.

International Society for the Study of Vascular Anomalies. **http://www.issva.org.** Accessed June 10, 2015.

Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412–422.

Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015;136(1):e203–e214.

67 Retinopatia de prematuritate

Kristen T. Leeman şi Deborah K. VanderVeen

PUNCTE CHEIE

- Retinopatia de prematuritate (ROP) este specifică nou născuţilor prematuri cu greutate <1.500 g şi/sau născuţi la <30 săptămâni de gestaţie. Alţi factori de risc includ expunerea prelungită la oxigenoterapie, hipoxia şi prezenţa unor afecţiuni cu grad mare de severitate.
- Riscul de apariţie al ROP creşte invers proporţional cu vârsta de gestaţie.
- Momentul primului consult oftalmologic este deosebit de important şi depinde de vârsta gestaţională postnatală.

PRINCIPII GENERALE

I. DEFINIŢIE.

Retinopatia de prematuritate (ROP) este o afecţiune vaso-proliferativă a retinei, care are incidenţă crescută cu scăderea vârstei gestaţionale. Aproximativ 65% dintre nou-născuţii cu greutate la naştere <1.250 g şi 80% dintre cei cu greutate la naştere <1.000 g vor dezvolta un anumit grad de ROP.

II. PATOGENIE

A. Dezvoltarea normală. După dezvoltarea sclerei şi a coroidei, elementele retiniene, ce includ nervii, celule ganglionare, şi fotoreceptori, proliferează din polul posterior al discului optic al ochiului şi se extind spre periferie. Fotoreceptorii s-au extins 80% din distanţă, ajungând la nivelul orei serata în săptămâna 28. Înainte de dezvoltarea vascularizaţiei, retina avasculară primeşte oxigen difuzat prin vasele coroide retiniene. Vasele retiniene, care apar din celulele axului de adventiţie a vaselor hialoidale la nivelul discului optic, încep să migreze spre exterior la 16 săptămâni de gestaţie. Proliferarea este completă în săptămâna 36 în partea nazală şi în săptămâna 40 în partea temporală.

B. Posibile mecanisme ale leziunii. Observaţiile clinice sugerează că există două stadii ale ROP:

1. **Primul stadiu** implică prezenţa unei patologii iniţiale sau a unor injurii, ca hiperoxia, hipoxia, sau hipotensiunea, ce afectează serios vascularizaţia retinei, determinând vasoconstricţia şi scăderea fluxului sangvin, cu restricţie substanţială în dezvoltarea noilor vase. Hiperoxia relativă după naştere este o

posibilă cauză a scăderii producţiei foctorilor de creştere, ca factorul de creştere vascular endotelial (VEGF), esenţial în dezvoltarea normală a vaselor retiniene.

2. **În timpul stadiului doi**, apare neovascularizaţia. Această dezvoltare anormală a vaselor retinene este consecinţa excesului de factori androgenici (ca VEGF) generat de retina hipoxică avasculară. Noile vase cresc în retină şi în vitros. Aceste vase sunt permeabile; de aceea poate apărea hemoragia sau edemul. Proliferarea fibrovasculară extraretiniană severă şi extinsă poate determina dezlipirea retinei şi funcţionarea anormală a acesteia. În cazul celor mai mulţi nou născuţi afectaţi, progresia bolii este moderată şi regresează spontan.

C. Factorii de risc. ROP este frecvent asociată cu vârsta gestaţională mică, greutatea mică la naştere, şi expunerea prelungită la oxigenoterapie. În plus, factorii de risc potenţiali sau confirmaţi includ hipoxia, iar ca markeri ai bolilor neonatale grave,se descriu: ventilaţia mecanică, infecţiile sistemice, transfuziile de sânge, hemoragia intraventriculară, şi creşterea deficitară în greutate postnatal.

III. DIAGNOSTIC

A. Screening. Deoarece semnele şi simptomele extraoculare nu indică dezvoltarea ROP, este necesară examinarea retinei la timp şi regulat. Momentul apariţiei ROP este legat de maturarea vaselor retiniene în raport cu vârsta postnatală. În studiul Crioterapiei pentru ROP, la nou-născuţii cu greutate <1.250 g, vârsta postnatală medie în stadiul 1 ROP, predispune la apariţia bolii, iar pragul instalarii bolii este cuprins între săptămânile 34, 36, respective 37. În timpul primei examinări, 17% dintre nou născuţi au ROP, iar predispoziţia pentru această patologie a fost raportată mai devreme de 29 săptămâni. Aceste descoperiri duc la recomandările screeningului curent în următorul text. Deoarece ROP care îndeplineşte criteriile de tratament, poate să apară după externarea din secţia de terapie intensivă neonatală (NICU), toţi prematurii care îndeplinesc criteriile screeningului şi sunt descoperiţi înainte ca ei să aibă ROP sau au vascularizaţie retiniană matură trebuie să continue examinările oftalmologice în ambulatoriu.

B. Diagnostic. ROP este dignosticată prin examinări ale retinei cu oftalmoscopul; aceasta ar trebui descoperită de un oftalmolog cu experienţă în screening-ul ROP. Recomandarea iniţială este de a screeniza toţi nou-născuţii cu greutate la naştere <1.500 g sau cu vârsta de gestaţie <30 de săptămâni. Copiii născuţi după 30 de săptămâni de gestaţie pot fi screenizaţi dacă au avut patologii ca de exemplu (sindrom de detresă respiratorie severă, hipotensiune care a necesitat suport inotrop, sau intervenţii chirurgicale în primele săptămâni de viaţă). Deoarece momentul apariţiei ROP este raportat la vârsta postnatală, copiii născuţi <26 de săptămâni de gestaţie sunt examinaţi la 6-8 săptămâni de la naştere, cei născuţi între 27-28 de săptămâni sunt evaluaţi la 5 săptămâni de la naştere, cei născuţi între 29-30 de săptămâni la 4 săptămâni de la naştere, şi cei >30 de săptămâni la 3 săptămâni de la naştere. Pacienţii sunt examinaţi la fiecare 2 săptămâni până când vasele ajung la ora serata şi retina devine matură. Dacă ROP este diagnosticată, frecvenţa examinărilor depinde de rapiditatea progresiei şi severităţii bolii.

Imaginile digitale pot fi utilizate ca o alternativă a oftalmoscopiei indirecte, şi telesreeningul pentru ROP este o variant utilă pentru a detecta ROP semnificativă.

IV. CLASIFICARE ŞI DEFINIŢII

A. Clasificare. Clasificarea Internaţională a Retinopatiei de Prematuritate (ICROP) este folosită pentru a clasifica ROP. Această clasificare este alcătuită din patru componente (vezi Fig. 67.1).

1. **Localizarea** se referă la progresia rapidă a vaselor retiniene. Retina este împărţită în trei zone sau cercuri concentrice.
   a. Zona 1 Reprezintă un cerc imaginar cu nervul optic în centru, iar raza acestui cerc este dublul distanţei dintre nervul optic şi macula.
   b. Zona 2 se extinde de la marginea zonei 1 până la ora serata pe partea nazală laterală a ochiului şi la aproximativ jumătatea distanţei de la ora serata până la partea temporală.
   c. Zona 3 reprezintă aria semicirculară rămasă în afară, anterior de zona 2 până la ora serata în partea temporală.
2. Severitatea se referă la **stadiile** evolutive ale bolii.
   a. Stadiul 1. Linia de demarcaţie apare ca o linie albă ce separă retina normală de zonele avasculare.
   b. Stadiul 2. Un ţesut rigid fibrovascular cu modificări ale vaselor ce apare după linia de demarcaţie. Se extinde până la planul retinei.
   c. Stadiul 3. Proliferare fibrovasculară extraretiniană. Neovascularizaţia şi ţesuturile fibroase se dezvoltă din partea anterioară şi se extind în vitros.
   d. Stadiul 4. Dezlipirea parţială a retinei apare atunci când ţesutul fibrovascular atinge retina. Stadiul 4A reprezintă decolarea parţială a retinei ce nu implică macula, de aceea are un prognostic bun. Stadiul 4B este decolarea parţială ce implică macula, limitând astfel vederea.
   e. Stadiul 5. Apariţia dezlipirii complete a retinei. Retina are un aspect în formă de pâlnie şi este descrisă ca fiind deschisă sau închisă în regiunile anterioare şi posterioare.
3. **Extinderea** se referă la localizările circumferenţiale ale bolii şi este descrisă în concordanţă cu orele de pe cadranul ceasului.
4. **Factorul plus** se referă la prezenţa dilatării vasculare şi la tortuozitatea vaselor retinei aflate posterior în ultimele două cadrane. Aceasta indică cel mai sever grad al ROP şi poate fi asociată cu neovascularizarea irisului, rigiditate pupilară, corp vitros neclar. **Factorul pre-plus** descrie anomalii vasculare ale polului posterior (vene dilatate sau tortuozităţi arteriale), dar prezenţa acestora este insuficientă pentru dignosticul factorului plus.

B. Definiţii

1. **ROP posterioară agresivă** este rară, rapid progresivă, cea mai severă formă a bolii caracterizată prin localizările posterioare (de obicei zona 1) cu predominanţa factorului plus în contrast cu aspectul slab al retinopatiei periferice. Stadiul 3 al ROP poate apărea ca o reţea neovascularizată plată. În lipsa tratamentului acest tip de ROP, progresează de obicei spre stadiul 5.
2. **Pragul ROP** este reprezentat de prezenţa stadiului 3 pe 5 ore de ceas continue sau 8 ore de ceas cumulative (în cadran de 30 grade) cu adăugarea factorului plus în 1 sau 2 cadrane. Acest grad al ROP are risc de orbire de 50%, iar studiul CRYO-RP arată că riscul de orbire poate fi redus în proporţie de 25%, dacă tratamentul este recomandat la timp.

Spitalul de Copii din Boston

CONSULT OFTALMOLOGIC PENTRU RETINOPATIA DE PREMATURITATE (POR)

UTILIZAŢI UN FORMULAR TIPĂRIT

NUME _____ PRENUMELE _____ NUME DE FAMILIE _____

DATA _____ DIV _____

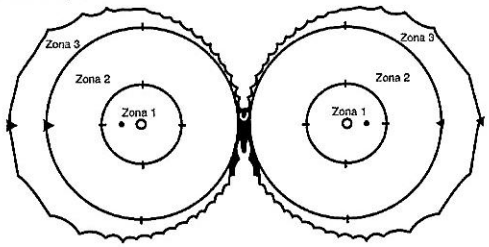
MED REC Nume _____

Vârsta gestaţională în (săptămâni) _____
Greutate la naştere _____ gr _____ _____
Data examenului _____ Vârsta corectată în (săptămâni) _____
Oftalmolog _____ Dr
(SCRIE NUMELE)

EXAMINARE:
☐ Înregistrarea examinărilor relevante

Oftalmoscopie extinsă

Ochiul drept **Ochiul stâng**



Examinarea cu lumină (ambii ochi)
☐ Extern ☐ Camera anterioară
☐ Pleoape ☐ Iris
☐ Conjunctivă ☐ Cristalinul
☐ Cornee ☐ _____

COMENTARII: _____

Ochiul drept	Alte consulturi (marcaţi cu "X")	Ochiul stâng
_____	Dilatarea/Tortuozitatea	_____
☐	Uşoară	☐
☐	Moderată	☐
☐	Severă	☐
_____	Dilatarea vaselor irisului	_____
_____	Rigiditatea pupilei	_____
_____	Corp vitros neclar	_____
_____	Hemoragiile	_____
Neovascularizaţie la vârful crestei posterioare		
_____		_____
Neovascularizaţia cilindrilor situaţi posterior de creastă		
_____		_____

Ochiul drept	Rezumatul diagnosticului	Ochiul stâng
_____	Retină matură	_____
_____ Zona	Imatură, fără POR	_____ Zona

ROP

Stadiu	Zona	Numărul cadranului	Stadiu	Zona	Numărul cadranului

Alte: _____

Plan: Repetaţi examenul în: _____

Examinat de: _____, Dr.
(Semnătură)

I.D. medicului # ☐☐☐☐☐

03241 25/pkg 05/05

Figura 67.1. Model de formular pentru consultaţii oftalmologice. (Sursa: Spitalul de Copii Boston, Departamentul de Oftalmologie.)

3. **Pre-pragul RP** reprezintă orice ROP în zona 1 cu excepția pragului ROP, și în zona 2, stadiul 2 ROP cu factorul plus, stadiul 3 fără factor plus, sau stadiul 3 cu factor plus, dar fără cadranele care definesc pragul ROP.
   a. **Tipul 1 prepragul ROP** include următoarele:
      i. În zona 1, orice ROP și factor plus sau stadiul 3 cu sau fără factor plus.
      ii. În zona 2, stadiul 2 sau 3 ROP cu factor plus
   b. **Tipul 2 prepragul RP** include următoarele:
      i. În zona 1, stadiul 1 sau 2 ROP, fără factor plus
      ii. În zona 2, stadiul 3 ROP fără factor plus.

V. CRITERII DE TRATAMENT

A. Recomandările recente se bazează pe tratamentul precoce pentru **tipul 1 pre-prag ROP**, care a arătat beneficii semnificative pentru ochii cu ROP tipul 1.

B. Se recomandă urmărirea atentă a **tipul 2 pre-pragul ROP**. Tratamentul trebuie indicat pentru ochiul cu ROP tipul 2 când progresează la statusul tipului 1 sau apare pragul ROP. Aproximativ 15% dintre cazurile de ROP tipul 2 progresează spre tipul 1.

VI. PROGNOSTIC

A. **Prognosticul pe termen scurt.** Factorii de risc pentru care ROP necesită tratament, includ localizarea posterioară (zona 1 sau zona 2 posterioară), prezența ROP la prima examinare, creșterea gravității stadiului, extinderea circumferențială, prezența factorului plus, și progresia rapidă a bolii. Cei mai mulți copii cu ROP stadiul 1 sau 2 prezintă regresie spontană. Dacă se dezvoltă pragul ROP, 77% dintre copiii cu stadiul 2 obțin regresiea bolii fără tratament, dar la doar 32% dintre cei cu stadiul 1 regresia bolii este spontană. În studiul ETROP, tratamentul pentru tipul 1 al ROP (comparând termenul convențional de prag) reduce complicațiile vizuale de la 33 la 25%. Din nefericire, doar 35% din pacienți își mențin acuitatea vizuală la vârsta de 6 ani 20-40% sau mai mulți, au nevoie de o implicare mai mare pentru prevenirea dezvoltării ROP. Orice zonă 3 a bolii are un prognostic excelent pentru recuperare completă.

B. **Prognosticul pe termen lung.** Copiii cu ROP importantă au risc crescut pentru miopie, anizometropie, astigmatism, strabism, ambliopie, dezlipire de retină tardivă, și glaucom. **Boala cicatricială** se referă la cicatrici reziduale retiniene și poate fi asociată cu dezlipirea de retină apărută tardiv. Prognosticul pentru stadiul 4 al ROP depinde de implicarea maculei. Șansa pentru o vedere bună, crește atunci când macula nu este implicată. Odată ce retina este dezlipită, prognosticul pentru o vedere bună este nefavorabil, chiar și după intervenția chirurgicală, având un prognostic rezervat. Toți prematurii care îndeplinesc criteriile pentru diagnosticarea ROP au risc pe termen lung de apariție a complicațiilor atât vizuale cât și neurologice. Se recomandă screening al ROP de către un oftalmolog cu experiență în sechelele neonatale la aproximativ 1 an de viață sau mai devreme, dacă sunt semnalate anomalii vizuale sau oculare.

VII. PREVENȚIA.

În prezent nu există metode eficiente care să prevină ROP. Au fost efectuate numeroasele studii clinice, cu privire la prevenirea ROP prin utilizarea profilactică a terapiei cu vitamina E, reducerea expunerii la lumină intensă, și administrarea de penicilină, dar niciunul dintre acestea nu a arătat un beneficiu clar. Studiile nerabdomizate au sugerat că limitele mai scăzute sau mai restrânse ale saturației de oxigen, în cursul terapiei neonatale precoce pot reduce gravitatea ROP fără a genera efecte adverse ca mortalitatea, displazia bronhopulmonară, sau consecințe neurologice. În studiul SUPPORT, în care au fost implicați prematurii <28 săptămâni de gestație, s-a demonstat că prin folosirea unor nivele scăzute de oxigen s-a redus rata retinopatiei, dar au existat rate crescute de mortalitate. În câteva centre studiile randomizate care testează în mod official această ipoteză sunt în curs de desfășurare.

VIII. TRATAMENT

A. **Terapia cu laser.** Fotocoagularea laser pentru ROP este tratamentul preferat în multe centre. Tratamentul laser este efectuat cu oftalmoscopul indirect și presupune acoperirea retinei avasculare anterior crestei în vederea limitării proliferării fibrovasculare extraretiniene pentru 360 grade. În medie se trimit 1.000 de spoturi în fiecare ochi, dar numărul poate ajunge la aproximativ 2.000. Ambele fotocoagulari laser cu argon și diodă au fost utilizate cu succes la copiii cu ROP severă. Procedura se realizează în secțiile de terapie intensivă neonatală NICU și, de obicei, necesită sedare și anestezie locală, evitând posibilele efecte adverse ale anesteziei generale. Studiile clinice și comparative au sugerat că terapia laser este cel puțin la fel de eficientă ca și crioterapia având rezultate vizuale favorabile. Apariția cataractei, glaucomului, sau ischemiei segmentului anterior au fost raportate după ambele metode de tratament.

B. **Crioterapia.** O crioprobă este aplicată pe suprafața externă a sclerei și zonele periferice ale crestei ROP sunt înghețate până când este tratată partea anterioară a retinei avasculare. Se efectuează aproximativ 35-75 de aplicări în fiecare ochi. Procedura se realizează, de obicei sub anestezie generală. Crioterapia produce multe inflamații și necesită anestezie prelungită comparative cu terapia laser, dar poate fi necesară în cazuri speciale, precum dilatarea pupilară slabă sau hemoragia vitreniană, ambele fiind prevenite și prin terapia laser.

C. **Terapia anti factor de creștere vasculară endotelială.** Injectarea intravitrinană de inhibitori de VEGF este preferată ca și tratament al ROP în multe centre, în special pentru cazurile de ROP posterioară agresivă sau zona 1, ca tratament adjuvant după terapia laser sau în combinație cu chirurgia vitreoretiniană. Deși utilizarea agenților VEGF pentru tratamentul ROP este neinspirată, în ultimele două studii rabdomizate și în multiplele serii mici de cazuri s-a demonstrat eficacitatea acestui tratament. Totuși, rămân motive de îngrijorare cu privire la dozare și siguranță deoarece absorbția sistemică poate avea ca rezultat reducerea VEGF precum și a vascularizației altor organe. Protecția profilului ocular este rezonabilă, astfel încât endoftalmita este rară, dar cu posibele complicații grave. Beneficiile injectării vitriene includ: stress minim pentru copil (deoarece procedura este scurtă ca timp și necesită doar anestezie locală); distrugerea retinei este minimă (comparative

cu terapia laser și crioterapia care sunt proceduri ablactive); și pe termen lung, riscul de miopiei foarte severă este mai scăzut.

D. Reatașarea retinei. Odată ce macula este detașată în stadiul 4B sau 5 al ROP, prin chirurgia retineană se poate încerca reatașarea retinei. Vitrectomia cu sau fără lensectomie, și curățarea membranei dacă este necesar, se efectuează pentru a elimina forțele de tracțiune care cauzează dezlipirea retinei. Procedura de flambare a sclerei poate fi utilizată pentru detașările periferice repetate, cu drenarea lichidului subretinean din detașamentele fuzionate. Procedurile repetate pentru dezlipirea retinei sunt comune. Chiar dacă retina a fost atașată cu succes, cu rare excepții, consecința vizuală este la limita orbirii. Chiar dacă acuritatea vizuală este redusă, copii găsesc utilă orice sumă de lumină, și netratarea stadiului 5 al ROP în cele din urmă duce la pierderea vederii. Păstrarea chiar și a unei vederi minime poate avea rezultate foarte bune în cea ce privește calitatea vieții multor copii.

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572–576.

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(6):663–671.

Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684–1694.

International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991–999.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603–615.

Quinn GE, Ying GS, Daniel E, et al; for the e-ROP Cooperative Group. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(10):1178–1184.

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1959–1969.

68 Pierderea auzului în unitățile de terapie intensivă neonatală

Jane E. Stewart, Jennifer Bentley și Aimee Knorr

PUNCTE CHEIE

- 1-3-6: examinări înainte de o lună, diagnostic înainte de 3 luni, recuperare/tratament înainte de 6 luni
- Pacienții externați din unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) prezintă risc crescut pentru pierderea auzului
- Chiar și diminuarea ușoară sau pierderea unilaterală a auzului poate cauza întârzieri semnificative
- Copiii cu factori de risc ar trebui urmăriți de un audiolog
- Cu cât recuperarea începe mai devreme, cu atât există mai multe șanse ca pacientul să-și însușească abilitățile de comunicare și limbaj în funcție de vârstă.

I. DEFINIȚIE. Pacienții internați în unitățile de terapie intensivă neonatală au risc crescut de a dezvolta pierderi de auz. Când nu este depistată la timp, pierderea auzului poate cauza întârzieri de limbaj, comunicare și dezvoltare cognitivă. Pierderea auzului poate fi clasificată în patru mari categorii.

A. De tip neurosenzorial este rezultatul unei dezvoltări anormale sau a unei deteriorări a sistemului de celule păroase cohleare (organ senzorial final) sau a nervului auditiv.

B. De tip conductor este rezultatul transmisiei anormale a sunetului din canalul auditiv extern către canalul auditiv intern. Prezența unui lichid în urechea medie sau inflamația urechii medii sunt cele mai întâlnite cauze care duc la acest tip de pierdere a auzului. Mai puțin frecvente sunt cauzele anatomice, cum ar fi microtia, stenoza canalului sau scleroza scăriței, care apare cel mai des la copiii cu malformații craniofaciale.

C. Disincronia auditivă sau neuropatia auditivă este un tip rar de pierdere a auzului care se întalnește la 10% din copiii diagnosticați cu pierdere auditivă severă permanentă. Urechea internă sau cohleea aparent primește sunetul normal, doar că transferul impulsului de la cohlee la nervul auditiv este anormal. Etiologia acestei probleme nu este clară, se știe doar că bebelușii care au istoric de prematuritate, hipoxie, hiperbilirubinemie sau boli imune prezintă cel mai ridicat risc de a dezvolta această tulburare. În aproximativ 40% din cazuri, disincronia auditivă are la bază boli genetice.

D. Pierdea auzului de cauză centrală apare în ciuda unui canal auditiv intact și a urechii interne și a căilor neurosenzoriale normale datorită procesării auditive anormale la nivelurile superioare ale sistemului nervos central.

II. INCIDENȚĂ.

Incidența globală a pierderii severe a auzului congenital este de 1-3 la 1.000 de nou-născuți vii. Cu toate acestea, 20-40 din 1.000 de nou născuți supraviețuitori din NICU prezintă un anumit grad de pierdere a auzului de tip neurosenzorial.

III. ETIOLOGIE

A. Genetică. Se crede că aproximativ 50% din pierderile congenitale de auz sunt de origine genetică (30% sindromice, 70% nonsindromice). Din cele nonsindromice, 75-85% sunt autozomal recesive, 15-24% autozomal dominante și 1-2% X-linkate. Cea mai comună cauză genetică nonsindromică autozomal recesivă a pierderii auzului este mutația **genei conexina 26 (Cx26)**, localizată pe cromozomul 13q11-12 (cel puțin 90 de deleții au fost asociate cu surditatea). Procentul mutației genei Cx26 este de 3% și cauzează aproximativ 20-30% din toate tipurile de surditate congenitală. Deleția **genei mitocondriale** 12SrRNA, A1555G este asociată cu predispoziția pentru pierderea auzului după expunerea la antibioticele din clasa aminoglicozidelor. Aproximativ 30% din copiii care prezintă surditate au și alte probleme medicale asociate care fac parte dintr-un **sindrom**. Sunt cunoscute peste 400 de sindroame care cuprind surditatea (Sindromul Piere-Robin, Sindromul Usher-Waardenburg, Neurofibromatoza de tip 2, Sindromul brachio-oto-renal, Trisomia 21). Pentru a vedea o revizuire completă a geneticii auzului, vă rugăm consultați Smith și colab.[1]

B. Nongenetică. În aproximativ 25% din cazurile de surditate apărute în copilărie, este identificată o cauză nongenetică. Se crede că surditatea este secundară unei leziuni apărute în timpul dezvoltării sistemului auditiv intrapartum sau în perioada perinatală. Această leziune poate să apară în urma unei infecții, hipoxiei, ischemiei, bolilor metabolice, hiperbilirubinemiei sau medicației ototoxice. Prematurii si nou născuții care au nevoie de îngrijire în secția de terapie intensivă sau care au nevoie de îngrijire neonatală specială sunt frecvent expuși la acești factori.

1. **Citomegalovirus (CMV).** Infecția congenitală cu CMV este cea mai comună cauză de surditate neurosenzorială nonereditară. Aproximativ 1% din copiii născuți în SUA prezintă infecție cu CMV. Dintre aceștia (~40.000 de sugari pe an), 10% au semne clinice de infecție încă de la naștere: copil mic pentru vârsta gestațională (SGA), hepatosplenomegalie, icter, trombocitopenie, neutropenie, calcificări intracraniene sau erupții cutanate. Dintre acești nounăscuți, 50-60% dezvoltă pierderi de auz. Deși majoritatea sugarilor (90%) născuți cu infecție CMV nu prezintă semne clinice de infecție, pierderea auzului apare totuși la 10-15% dintre acești nou-născuți și de obicei boala este progresivă. Unele date noi sunt promițătoare și indică faptul că tratamentul cu agentul antiviral Valganciclovir administrat oral timp de 6 luni după naștere, este asociat cu ameliorarea funcției auditive pe termen lung și are ca rezultat îmbunătățirea dezvoltării neurologice la 2 ani de viață. Diagnosticul rapid al infecției congenitale cu CMV este esențial pentru determinarea candidaților la tratament, Acest tratamen este indicat să se înceapă până la 1 lună de viață. Unele spitale au facilitat punerea diagnosticului prin realizarea screening-ului CMV din urină sau salivă pentru toți nou născuții care nu au promovat testul auditiv. La fel de importantă este educarea gravidelor cu privire la evitarea modurilor de expunere la CMV în timpul sarcinii.

C. Factori de risc. Joint Comittee on Infant Hearing (JCIH) a enumerat în Declarația din 2007 următorii factori de risc asociați cu pierderea congenitală permanentă progresivă a auzului sau cu întârzierea apariției acestuia:

1. Importanța dată întârzierii vorbirii, dobândirii limbajului, auzului sau dezvoltării mentale de către persoana care îngrijește copilul*
2. Istoria familială a pierderii permanente a auzului în copilărie
3. Internarea în NICU >5 zile sau oricare din următoarele indiferent de durata internării: oxigenare extracorporeală cu membrană (ECMO),* ventilație asistată, expunere la medicamente ototoxice (Gentamicină, Tobramicină), diuretice de ansă (Furosemid) și hiperbilirubinemia care necesită transfuzie (unele centre de transfuzie au ca nivel de risc valoarea ≥20 mg/dl)
4. Infecții *in utero*, ca de exemplu CMV,* herpes, rubeola, sifilis sau toxoplasmoza
5. Anomalii craniofaciale, inclusiv cele care interesează pavilionul urechii, canalul auditiv, papiloame auriculare, fosete auriculare, anomalii ale osului temporal
6. Examenele fizice care pot identifica șuvite de păr alb asociate cu sindroame care includ pierderea neurosenzorială permanentă de tip conductor a auzului
7. Neurofibrmatoza, osteoporoza, sindromul Usher, sunt boli care pot fi asociate cu surditatea cu debut tardiv sau progresiv. Alte sindroame frecvent asociate sunt Wardrnburg, Alport, Pendred, Jervell sau Lage-Nilsen.
8. Bolile neurodegenerative,* ca de ex. Sindromul Hunter, sau neuropatiile senzorial-motorii cum ar fi Ataxia Friedrich și Sdr. Charcot-Marie Tooth
9. Infecții postnatale pozitive asociate cu surditatea neurosenzorială,* inclusiv infecții bacteriene sau virale (în special virusul herpetic sau varicelic), meningite.
10. Traumatisme craniene, în special fracturi ale bazei craniului sau oaselor temporale, care necesită spitalizare
11. Chimioterapie*
12. Otita medie recurentă sau persistentă pentru cel puțin 3 luni

Toți nou-născuții care prezintă unul sau mai mulți factori de risc ar trebui să aibe parte de un screening auditiv adecvat corelat cu dezvoltarea lor și cel puțin o evaluare audiologică la 24-30 de luni (recomandare actuală a JCIH). Factorii de risc cei mai frecvent asociați cu debutul întarziat sau cu pierderea progresivă a auzului, ca de ex. CMV sau tratamentul cu ECMO necesită o monitorizare timpurie și frevență.

Recomandările JCIH privind factorii de risc sunt în permanență revizuite. Un grup suplimentar cu grad ridicat de risc îl reprezintă nou născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică la care se adaugă criteriul de hipotermie terapeutică, în acest grup incidența pierderii permanente a auzului a fost raportată ca fiind 6-10%.

*Preocupare majoră pentru pierderea întârziată a auzului

D. Identificare. Screening-ul auditiv al nou născuților este recomandat pentru a detecta pierderea auzului cât mai devreme posibil. JCIH și Academia Americană de Pediatrie (AAP) au ca obiectiv testarea nou născuților încă din maternitate în proporție de 100%. Procentul nou născutilor testați în SUA de la naștere până la vârsta de o lună a crescut de la 46,5% în 1999 la 97,2 % în 2013.

IV. TESTE DE SCREENING. Metodele acceptate în prezent pentru examinarea fiziologică a auzului la nou născuți sunt ABR (auditory brainstem response) – răspunsul auditiv la nivelul trunchiului cerebral și otoemisiunile acustice tranzitorii (EOAEs). A fost stabilit un prag limită ≥35 dB pentru a declara testul ca fiind anormal și pentru a solicita teste suplimentare.

A. ABR-ul măsoară undele electroencefalografice generate de sistemul auditiv ca răspuns la stimuli prin intermediul a 3 electrozi plasați pe scalpul copilului. Forma de undă caracteristică înregistrată prin electrozi devine mai bine definită odată cu creșterea vârstei postnatale. Testul ABR este fiabil după vârsta postnatală de 34 de săptămâni. Versiunea automată a testului ABR permite ca acesta să fie efectuat rapid și usor de către personalul instruit al spitalului. Deși otoemisiunile acustice (OAE) sunt acceptate pentru screening-ul de rutină la nou născuții cu risc scăzut, AAP, recomandă ABR după OAE copiilor cu risc crescut, inclusiv pacienților care au fost sau sunt internați în NICU. Acest lucru se datorează faptului că ABR testează calea auditivă aflată după cohlee și detectează pierderea auzului la nivelul trunchiului cerebral inclusiv disincronia auditivă.

B. EOAE. Acest test înregistrează răspunsul cohleei de la oscioare la timpan și la canalul auditiv urmărind unul sau mai mulți stimuli. EOAE este mai rapid de realizat în comparație cu ABR. Cu toate acestea, EOAE, este mai susceptibil de a fi afectat de vernix sau de lichidul din urehea externă și urechea medie, ceea ce duce la o rată mai mare a rezultatelor nefavorabile. Mai mult, EOAE nu poate detecta unele forme de pierdere a auzului de tip neurosenzorial inclusiv disincronia auditivă. EOAE este deseori folosită împreună cu ABR automatizat, într-un sistem de screening în două etape.

V. TESTE DE URMĂRIRE. Este foarte important să urmărim prin retestare copiii care au picat screening-ul neonatal. În ciuda succesului ridicat de (97%), al screening-ului neonatal în prezent, 32% din sugarii care au picat testul inițial nu mai pot fi urmăriți, acest fapt datorându-se problemelor familiale asociate cu luarea în evidență aproape imposibil de realizat, vârsta mamei, statutul de asigurat, nivelul crescut al sărăciei și lipsa educației familiale.2 Imposibilitatea urmăririi poate de asemenea să varieze și geografic. Copiii născuți la domiciliu sau în zone greu accesibile au mai multe șanse să rateze sau să renunțe la testarea auditivă și la serviciile de dispensarizare.

Copiii care nu trec primul test, ar trebui supuși unui screening ABR de către un audiolog pediatru, în cel mult 3 săptămâni de la testarea inițială. Testul diagnostic trebuie să cuprindă măsuri prin care se pot exclude sau se pot identifica disincronia auditivă, surditatea neurosenzorială sau de conducere. Testarea ar trebui să includă atât frecvențe specifice ABR pentru măsurarea pragurilor auzului, EOAE cât și evaluarea funcției urechii medii (timpanometrie utilizând un ton de sunet de 1.000 Hz). Ar trebui incluse și observarea răspunsului comportamental al copilului la sunet și raportul parental despre obiceiurile auditive ale copilului.

Tabelul 68.1. Stadiile și severitatea pierderii auzului

Stadiile pierderii auzului	Limite (dB HL)
Normal	−10 până la 15
Ușoară	16 până la 25
Medie	26 până la 40
Moderată	41 până la 55
Moderat severă	56 până la 70
Severă	71 până la 90
Profundă	91+

Sursa: Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *ASHA* 1981;23:493–500.

A. Stadiile și severitatea pierderii auzului sunt descrise în Tabelul 68.1.

B. Copiii care prezintă risc crescut de surditate progresivă, cu debut tardiv, surditate neurosenzorială și/sau de tip conductor au nevoie de supraveghere continuă, chiar dacă testul inițial de la naștere a fost normal.

C. Copiii care manifestă **surditate medie sau unilaterală** ar trebui să fie monitorizați îndeaproape prin repetarea testelor auditive și intervenție timpurie, pentru că acești sugari sunt expuși unui risc crescut de pierdere progresivă sau întârziată a auzului și unei dezvoltări anormale a limbajului, vorbirii chiar și a abilităților de comunicare.

D. Toți copiii ar trebui să fie monitorizați de către medicii de familie pentru o dezvoltare armonioasă a auzului si limbajului.

VI. EVALUAREA MEDICALĂ. Un copil diagnosticat cu pierderea auzului ar trebui să fie supus următoarelor teste suplimentare:

A. Examen complet efectuat de către un ORL-ist sau otolog care are experiență cu sugarii. Când este necesar el poate recomanda tomografie computerizată (CT) sau imagistică prin rezonanță magnetică (MRI).

B. Evaluarea și consilierea genetică ar trebui efectuate tuturor nou născuților care și-au pierdut auzul.

C. Un oftalmolog pediatru ar trebui să realizeze un examen fizic pentru a detecta eventuale anomalii oculare care pot fi asociate cu pierderea auzului.

D. Dezvotarea pediatrică, neurologică, cardiologică si nefrologică cât și consulturile interdisciplinare ar trebui efectuate așa cum este indicat.

VII. RECUPERARE ȘI TRATAMENT. Sugarii cu surditate, indiferent de gradul ei sau de lateralitate, ar trebui să se adreseze unor servicii de intervenție timpurie pentru îmbunătățirea dobândirii competențelor lingvistice necesare dezvoltării.

Acestea ar trebui să includă terapia cu logpezi și cu audiologi. Pacienții candidați pentru sistemele de amplificare auditivă personală (asistență auditivă, asistență auditivă ancorată pe os – BAHA), ar trebui să beneficieze de instalarea cât mai curând posibil a acestor sisteme, dacă părinții își dau consimțământul. Cei cu surditate severă, profundă bilaterală sunt candidați pentru transplant cohlear până la împlinirea vârstei de un an. O altă terapie ce beneficiază în present de studii clinice, se adresează copiilor cu pierdere profundă a auzului, la care s-au epuizat toate celelalte alternative, și este reprezentată de implantul auditiv în trunchiul cerebral.

Familiile care nu aleg un amplificator auditiv personal pot folosi Limbajul American al Semnelor (ASL) sau sistemul de comunicare prin semne în limba engleză (SEE) pentru comunicarea primară a copilului. Pentru că poate dura până la 1 an ca un copil să fie eligibil pentru implanturi, multe familii optează pentru învățarea atât a limbajului oral cât și al celui prin semne. Percepția auditivă și vorbirea se dezvoltă similar atât la copiii care învață ambele moduri de limbaj, cât si la cei care învață doar limbajul oral.

Există, de asemenea, un număr mare de dispozitive de asistare auditivă disponibile pentru sălile de clasă, casă și locurile publice. Frecvența modulară, infraroșul, și sistemele inductive de ansă permit minimizarea zgomotului de fond și ajută la intensificarea sunetelor slabe. Dacă resursele de intervenție și informațiile ajung devreme la părinți, aceștia pot lua cât mai repede posibil decizii în ceea ce privește opțiunile de comunicare.

VIII. PROGNOSTIC. Prognosticul depinde în mare măsură de amploarea pierderii auzului, de timpul de diagnostic și tratament, de prezența unor sindroame sau a altor anomalii congenitale asociate. Pentru dezvoltarea optimă a creierului auditiv normal, maturarea căilor auditive centrale, depinde de maximizarea timpurie a canalului auditiv. Cu cât recuperarea începe mai repede, cu atât mai mari sunt șansele copilului de a dobândi abilități de comunicare și limbaj adecvate vârstei lui. Montarea dispozitivelor de asistare auditivă până la vârsta de 6 luni, au arătat rezultate foarte bune. Rezultatele lingvisice și de comunicare ale copiilor care beneficiază de implanturi cohleare sunt foarte promițătoare. Inițierea precoce a serviciilor de intervenție înainte de vârsta de 3 luni, a fost asociată cu o dezvoltare cognitivă îmbunătățită descoperită la vârsta de 3 ani. Implicarea familiilor este deosebit de importantă pentru progres. Diagnosticarea și intervenția, ambele făcute devreme, în colaborare cu familia implicată activ duc la rezultate foarte bune, pe plan lingvistic la vârsta de 5 ani.

Bibliografie

1. Smith RJH, Shearer AE, Hildebrand MS, et al. Deafness and hereditary hearing loss overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 1999.
2. American Speech-Language-Hearing Association. *Loss to Follow-Up in Early Hearing Detection and Intervention*. Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association; 2008.

Lecturi sugerate

American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120:898–921.

Grosse S, Ross D, Dollard S. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008;41:57–62.

Harlor AD Jr, Bower C; and the Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Otolaryngology—Head and Neck Surgery. Clinical report—hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics* 2009;124:1252–1263.

Joint Committee on Infant Hearing. Supplement to the JCIH 2007 Position Statement: principles and guidelines for early intervention that a child is deaf or hard of hearing. *Pediatrics* 2013;131:e1324–e1349.

Kaye CI; and the American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118:e934–e963.

Kral A, O'Donoghue GM. Profound deafness in childhood. *N Engl J Med* 2010;363:1438–1450.

Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 2006;354:2151–2164.

Weichbold V, Nekahm-Heis D, Welzl-Mueller K. Universal newborn hearing screening and postnatal hearing loss. *Pediatrics* 2006;117(4):e631–e636.

Resurse online

American Academy of Audiology. **http://www.audiology.org**. Accessed July 5, 2016.

American Speech-Language-Hearing Association. **http://www.asha.org**. Accessed July 5, 2016.

Better Hearing Institute. **http://www.betterhearing.org/**. Accessed July 5, 2016.

Boystown National Research Center. **http://www.babyhearing.org**. Accessed July 5, 2016.

Center for Disease Control and Prevention. **http://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/index.html**. Accessed July 5, 2016.

Hands & Voices. **http://www.handsandvoices.org/**. Accessed July 5, 2016.

Harvard Medical School Center for Hereditary Deafness. **http://hearing.harvard.edu**. Accessed July 5, 2016.

Laurent Clerc National Deaf Education Center, Gallaudet University. **http://www.gallaudet.edu/clerc-center.html**. Accessed July 5, 2016.

Marion Downs National Center for Infant Hearing. **http://www.mariondowns.com**. Accessed July 5, 2016.

National Association of the Deaf: **http://www.nad.org**. Accessed July 5, 2016.

National Center for Hearing Assessment and Management. **http://www.infanthearing.org/**. Accessed July 5, 2016.

69 Proceduri neonatale comune

Steven A. Ringer

PUNCTE CHEIE

- Trebuie să existe un echilibrat între beneficiul unei procedure, impactul asupra stării pacientului și riscul de complicații.
- Procedurile sunt adesea dureroase sau inconfortabile, de aceea trebuie să asigurăm copilului un mediu adecvat dar și suport medical care să minimalizeze acest disconfort.
- Toate procedurile, indiferent cât de invasive sau neinvazive sunt ar trebui să se facă după o documentare clară și completă, acordând maximă atenție controlului infecțios.

Procedurile invazive reprezintă o parte necesară, dar potențial riscantă, a îngrijirii nou-născutului. Pentru a oferi beneficii maxime, aceste tehnici trebuie să fie realizate într -un mod în care dau rezultate și mențin o stare generală bună a pacientului.

I. PRINCIPII GENERALE

A. **Studierea alternativelor.** Pentru fiecare procedură, ar trebui să fie luate în considerare toate alternativele, evaluând inclusiv raporturile risc/beneficiu. Multe proceduri implică plasarea unor dispozitive locale din plastic. Dispozitivele bazate pe Polivinilclorid din care curge un plastifiant, Di(2-etilhexil)-ftalat (DEHP), pot deveni toxice dacă pacientul este expus pe termen lung la aceste substanțe. Există alternative ale acestor dispozitive care sunt DEHP-free și care ar trebui utilizate pentru procedurile efectuate la nou-născuți ori de câte ori este posibil.

B. **Controlul infecției.** În timul efectuării ori cărei proceduri, ar trebui să se acorde o atenție sporită antisepsiei. Agentul optim care trebuie utilizat la copil pentru asepsie nu est cunoscut încă; clorhexidina (pentru pacienții cu tegumente mature) și alcoolul sunt alegeri comune. Este important să se evite arsurile chimice cauzate de iod prin curățarea cu apă sterilă, a tegumentelor după ce soluția s-a uscat. Alcoolul poate provoca, de asemenea, arsuri chimice prematurilor extrem de mici (<28 de săptămâni) și de aceea ei ar trebui să fie spălați cu apă sterilă, după evaporarea alcoolului așa cum am menționat mai sus.

C. **Monitorizarea și homeostazia.** În mod ideal, operatorul ar trebui să delege un alt supraveghetor care să fie responsabil cu monitorizarea și managementul pacientului în timpul unei proceduri. Această persoană trebuie să se concentreze în

primul rând pe pacient, și apoi pe efectuarea procedurii. Ea trebuie să evalueze atât stabilitatea cardio-respiratorie cât și termoreglarea copilului pe tot parcursul procedurii și să intervină atunci când este necesar. Monitorizarea cardiorespiratorie continuă poate fi realizată printr-o combinație de tehnici invazive (ex. monitorizarea tensiunii arteriale) sau neinvazive (ex. oximetria). Pentru procedurile sterile, o acțiune deosebit de importantă este asigurarea integrității câmpului steril. Această monitorizare poate fi în mod eficient standardizată prin utilizarea unei liste de verificare, astfel încât persoana care supraveghează monitorizarea să se asigure că fiecare pas este completat și documentat corespunzător prin semnătura tuturor participanților la încheierea procedurii.

D. **Controlul durerii.** Tratamentu disconfortului asociat procedurii poate fi realizat prin metode farmacologice sau nefarmacologice (a se vedea Capitolul 70). Potențialul impact negativ al oricărui medicament asupra stării cardiorespiratorii a pacientului ar trebui luat în considerare. Sucroza orală (ex. soluție 24%, administrate în doze de 0,2-0,4 ml/kg) este foarte eficientă în reducerea durerii provocate de procedurile minore, inclusiv recoltarea sângelui. Poate fi folosită și ca terapie adjuvantă pentru proceduri mai dureroase atunci când pacientul poate tolera medicația orală. Se administrează de obicei morfină sau Fentanyl înainte de a începe unele proceduri potențial dureroase. Pentru evaluarea nevoilor privind medicația se recomandă utilizarea unei scale a durerii neonatale.

E. **Informarea familiei.** Exceptând situațiile reale de urgență, se vor informa părinții despre necesitatea procedurilor invazive în îngrijirea copilului lor, înainte de a le efectua. Se discută cu familia despre indicațiile și posibilele complicații ale fiecărei proceduri. Pot intra în dezbatere și procedurile alternative, atunci când acestea sunt disponibile. Consimțământul informat ar trebui obținut pentru procedurile cu grad înalt de invazivitate sau de risc.

F. **Precauții.** Operatorul ar trebui să utilizeze măsuri de precauție universale, inclusiv purtarea mănușilor, a halatelor impermeabile, bariere de protecție a ochilor, pentru a preveni expunerea la sânge și la fluidele corporale care pot fi contaminate cu agenți infecțioși.

G. **Pauza și lista de verificare.** Înainte de a începe orice procedură, întreaga echipă ar trebui să ia o „pauză de siguranță" pentru a stabili că procedura corespunzătoare se va efectua corect pe pacient și, dacă este cazul, pe partea corectă (ex. montarea tubului toracic). Această pauză ar trebui încorporată într-o listă completă de verificare, care include toți pașii procedurii. Utilizarea unei astfel de liste ajută ca un pas cheie sau o evaluare să nu fie omisă neintenționat.

H. **Educație și supraveghere.** Persoanele fizice ar trebui să fie instruite despre desfășurarea procedurilor înainte de efectuarea lor pe pacienți. Această pregătire trebuie să includă o discuție despre indicații, posibile complicații și tratamentul acestora, dar și alternativele și tehnicile care trebuie utilizate. Pentru unele proceduri, există manechine sau alte opțiuni pentru simulare, care oferă de asemenea posibilitatea perfecționării abilităților echipei. Operatorii experimentați ar trebui să fie disponibili tot timpul pentru a oferi îndrumările suplimentare și asistența necesară.

I. **Documentația.** Documentarea atentă a procedurilor îmbunătățește îngrijirea pacientului. De exemplu, notând dificultățile întâlnite la intubație

sau dimensiunea și adâncimea de inserție a unei sonde endotraheale (SET) furnizează informații importante pentru momentrul în care procedura trebuie repetată. În mod curent notăm anumite aspect după fiecare procedură, inclusiv după încercările procedurilor nereușite. Documentăm data și ora, indicațiile, durata procedurii, monitorizarea, premedicația pentru controlul durerii, tehnicile utilizate, dificultățile întâmpinate, complicațiile (dacă există) și rezultatele oricăror teste de laborator efectuate.

II. RECOLTAREA DE SÂNGE.

Pregătirile pentru recoltarea sângelui depind într-o oarecare măsură de analizele necesare.

A. Sângele capilar se recoltează atunci când nu este nevoie de o probă cu volum mare.

1. Analizele de sânge includ hematocritul, glicemia (folosind glucometrul sau alte metode de testare disponibile la puncutul de îngrijire), nivelurile de bilirubină, determinări ale electroliților și ocazional analizele gazelor sangvine.
2. **Tehnici**

   a. Extremitatea din care se recoltează trebuie încălzită pentru a crește fluxul sanguin periferic.

   b. Tegumentul trebuie curățat cu atenție cu un antiseptic, cum ar fi alcoolul sau povidonă-iodată înainte de puncționare pentru a evita infectarea țesuturilor moi sau a osului.

   c. Puncționările capilare ale piciorului ar trebui efectuate pe partea laterală a tălpii în zona călcâiului, evitând regiunile anterioare, dacă este posibil.

   d. Acele cu protecție minimizează durerea, asigurând în același timp o puncție adecvată pentru obținerea sângelui. Sângele ar trebui să curgă liber, cu un minim sau fără stoarcere. Această tehnică va asigura determinarea cea mai exactă a valorilor de laborator.

B. Sângele venos necesar pentru testele biochimice, hemoculturi și alte analize poate fi obținut dintr-o venă periferică de calibru adecvat care permite accesul și recoltarea sângelui. **Venele radială și safenă sunt de multe ori situ-ri excelente.** Pentru recoltarea hemoculturilor, zona ar trebui să fie curățată în prealabil cu o soluție ce conține alcool sau iod; dacă poziția acului este îndreptată prin utilizarea unui deget steril, degetul ar trebui să fie curățat în același mod. Un nou ac steril trebuie folosit pentru a injecta sângele în balonul de cultură.

C. Sângele arterial poate fi necesar pentru analiza gazelor sanguine, pentru unele analize metabolice, sau atunci când volumul necesar de sânge este dificil de obținut din vena periferică și nu există nici un cateter intern disponibil. Puncțiile arteriale implică de obicei artera radială sau artera tibială posterioară. Rar, potențialul risc de puncție a arterei brahiale poate fi justificat atunci când nu există alt loc disponibil. Puncționările arterei radiale sunt cel mai ușor de realizat folosind un dispozitiv de 25-23G ac de branulă, iar transiluminarea ajută adesea la localizarea vasului. În mod tradițional, se efectuează un test Allen pentru a asigura perfuzia colaterală. (Recent, folosirea testului Allen ca standard de îngrijire a devenit controversată în special în ceea ce privește interpretarea unui test anormal.) Artera radială este identificată și puncționată cu teșitura acului îndreptată în sus și la un

unghi de 15 grade față de direcția de curgere. Dacă sângele nu este obținut imediat în timpul inserării, acul poate să fie avansat până când artera este înțepată iar apoi acesta poate fi retras încet până ce apare fluxul sanguin.

D. Probele de sânge din cateter

1. **Cateterele din artera ombilicală sau artera radială** sunt adesea folosite pentru recoltarea probelor de sânge necesare repetării unor analize cum ar fi gazele sanguine.
2. **Tehnici**

   a. Trebuie folosit un sistem fără ac pentru prelevarea probelor de sânge din cateterele arteriale. Tehnicile specifice variază în funcție de produs și de normele date de producător, care trebuie respectate.

   b. Pentru a recolta analizele gazelor sanguine, trebuie utilizată o seringă de 1 ml preheparihată sau una care conține 0,5 ml de heparină. Rata de recoltare a probei trebuie limitată la 1,5 ml/minut pentru a evita modificarea perfuziei arteriale în aval.

   c. Cateterul trebuie spălat în mod adecvat cu soluția de perfuzie înainte de a se recolta proba pentru a evita apariția rezultatelor eronate. După ce eșantionul este recoltat, sângele ar trebui să fie eliminat din cateter prin spălare, adică infuzarea unui volum mic de soluție salină heparinată pe traiectul cateterului.

III. TERAPIA INTRAVENOASĂ.

Introducerea intravenoasă a cateterelor precum și administrarea tratamentului prin intermediul lor necesită o mare atenție. La nounăscuți, ca și la copiii mai mari venele mâinii sunt utilizate cel mai des, pentru tratamet dar la fel de bine pot fi folosite și venele de la picior, gleznă și scalp. Transiluminarea unei extremități poate ajuta la identificarea acestor vase. Astăzi există și alte dispositive, mai noi care sporesc detectarea venelor fiind chiar foarte utile.

IV. CATETERIZAREA VEZICII URINARE

A. Sterilitatea tehnici este crucială. Curățarea atentă a regiunii prepubiene cu un antiseptic, cum ar fi alcoolul sau o soluție de iod este esențială.

B. Tehnica. Se identifică meatul urinar iar pe la nivelul său un cateter de silicon de calibru mic (3-5 French), este ușor avansat în vezică, cu grijă pentru a menține steril capătul distal al cateterului până când proba de urină este colectată. Rezistența în timpul introducerii cateterului trebuie să fie minimă. Dacă se identifică o obstrucție, este indicat să se renunțe la procedură și să fie solocitat un consult urologic.

V. PUNCȚIA LOMBARĂ

A. Tehnică

1. Copilul trebuie plasat în decubit lateral sau în poziție șezândă cu picioarele drepte. Asistentul ar trebui să țină copilul ferm de umeri și fese, astfel încât partea inferioară a coloanei vertebrale să fie curbată. Flexarea gâtului trebuie evitată pentru a nu compromite căile respiratorii.
2. Un câmp steril este pregătit și izolat cu prosoape, iar tegumentul de pe spate este curățat cu o soluție antiseptică. Clorhexidina nu ar trebui să

fie utilizată pe piele înainte de o puncţie lombară (PL), pentru a nu fi introdusă în sistemul nervos central în timpul procedurii.

3. Ar trebui folosit un ac spinal de 22-24 G cu stilet. Evitaţi utilizarea unui ac fără stilet, cum ar fi acul de branulă de 25 G, deoarece acesta poate fi introdus prin piele în spaţiul subarahnoidian.
4. Acul este introdus uşor pe linia mediană în spaţiul dintre a patra şi a cincea vertebră lombară şi orientat superior în spaţiul intervertebral. Acesta este avansat treptat în direcţia ombilicului, iar stiletul este retras adesea pentru a detecta prezenţa lichidului cerebro-spinal. La sugari, distanţa de inserţie este doar de câţiva milimetri. De obicei, se simte un mic „hop" pe măsură ce acul intră în spaţiul subarahnoidian.
5. Lichidul cefalorahidian (**LCR**) este colectat în trei sau patru eprubete, fiecare cu un volum de 0,5-1,0 ml.

B. **Examinarea lichidului cefalorahidian.** Imediat după recoltare trebuie verificată claritatea şi culoarea LCR. La mulţi nou-născuţi, LCR-ul normal poate fi uşor xantocrom, dar acesta ar trebui să fie întotdeauna clar.

1. **Eprubeta 1.** Trebuie să se determine valoarea glucozei şi a proteinelor din LCR.
2. **Eprubeta 2.** Se determină în absenţa lichidului numărul celulelor şi tipul acestora.
3. **Eprubeta 3.** Trebuie obţinute analize privind cultura şi sensibilitatea microbiană.
4. **Eprubeta 4.** Celulele din această eprubetă trebuie să fie numărate dacă lichidul este sanghinolent. Fluidul poate fi trimis mai departe pentru alte teste (cum ar fi amplificarea reacţiei de polomerizare în lanţ, utilă pentru detectarea virusului herpes simplex [HSV] etc.).

C. **Informaţiile obţinute**

1. Când LCR este colectat în trei sau patru eprubete separate, numărul de eritrocite (**RBC**) poate fi cuantificat din al doilea şi din ultimul tub pentru a verifica dacă există o scădere a numărului acestor celule pe milimetru cub de LCR între primul şi ultimul eşantion. Dacă lichidul obţinut prin recoltare traumatică tubul final poate avea mai puţine RBC decât cel de-al doilea; un număr egale de BRC sugerează posibilitatea unei hemoragii intracraniene, dar sensibilitatea şi specificitatea acestui test este scăzută. Prezenţa sângelui în LCR se poate datora fie dificultăţii tehnice de recoltare de la un pacient mic, fie unei cantităţi mici de sânge coagulat care poate provenii în mod normal de la naştere.
2. **Numărul de celule albe din sânge (WBC).** Numărul normal de celule albe per milimetru cub de sânge la nou-născut este variabil iar diferiţi practicieni pot accepta ca normal un număr diferit de WBC, inclusiv prezenţa unor celule polimorfonucleare. Datele obţinute de la nou-născuţii dintr-o unitate de terapie intensivă neonatală (UTIN) au arătat că limita superioară (percentila 95) a numărului de celule albe din LCR este de 12 celule/μL la prematuri şi 14 celule/μL la nou născuţii la termen. Dacă se produce o contaminare a probei LCR cu RBC, nu există o metodă fiabilă „reală" care să determine numărul WBC. La sugarii cu meningită dovedită, creşterea numărului de WBC este în general observată atunci când infecţia este cauzată de germeni gram-negativi mai degrabă decât în cazul

Tabelul 69.1. Examinarea lichidului cefalorahidian la nou-născuţii cu risc crescut fără meningită

Determinarea	NN la termen	NN prematur
Nr. de leucocite (celule/ml)		
Nr. de nou născuti	87	30
Media	8,2	9,0
Median	5	6
Deviaţie standard	7,1	8,2
Domeniu	0-32	0-29
±2 deviaţii standard	0-22,4	0-25,4
Procent celule PMN	61,3%	57,2%
Proteine (mg/dl)		
Nr. nou-născuţi	35	17
Media	90	115
Domeniu	20-170	65-150
Glucoza (mg/dl)		
Nr. nou-născuţi	51	23
Media	52	50
Domeniu	34-119	24-63
Glucoza din LCR comparativ cu glucoza din sânge (%)		
Nr. nou-născuţi	51	23
Media	81	74
Domeniu	44-248	55-105

Sursa: Preluare din Sarff LD, Platt LH, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk neonates with and without meningitis. *J Pediatr* 1976;88(3):473-477

infecţiei cu Streptococ de grup B; 50% dintre aceşti copii vor avea aproximativ 100 de leucocite/mm^3 de LCR sau mai puţin. Datorită suprapunerii dintre sugarii normali şi cei cu meningită prezenţa polimorfonuclearelor în LCR merită o atenţie deosebită. În final, diagnosticul este stabilit pe baza rezultatelor culturilor şi a evoluţiei clinice.

3. Date privind **nivelurile de glucoză şi proteine** din LCR la nou-născuţii cu risc crescut sunt prezentate în Tabelul 69.1. În mod normal, nivelul de glucoză din LCR reprezintă aproximativ 80% din nivelul glucozei sanguine pentru nou născuţii la termen şi 75% pentru prematuri. Dacă nivelul glicemiei este ridicat sau scăzut, există o perioadă de 4-6 ore în care glucoza din LCR se echilibrează. Nivelul normal al proteinelor din LCR la nou-născuţi poate varia destul de mult. Valorile proteinelor din LCR sunt mai mari la prematuri (limita superioară fiind de 209 mg/dl) comparative cu nou-născuţii la termen unde limita este de (159 mg/dl), aceasta scade însă odată cu creşterea vârstei postnatale. Nivelul proteinelor din LCR la nou născutul prematur pare să fie legat de gradul de prematuritate.

   Nu există niciun parametru care poate fi utilizat singur pentru excluderea sau controlul meningitei. Meningita poate să apară în absenţa hemoculturilor pozitive (a se vedea Capitolul 49).

VI. INTUBAŢIA

A. Intubaţia endotraheală. În cele mai multe cazuri, un copil poate fi ventilat în mod adecvat cu balon şi mască, astfel încât intubaţia endotraheală să poată fi efectuată controlat.

1. **Dimensiunea şi lungimea sondei.** Dimensiunea corectă a sondei (vezi Capitolul 4) şi adâncimea la care trebuie introdusă poate fi estimată atât prin greutatea copilului, cât şi prin alte cîteva metode bazate pe greutate şi vârstă gestaţională. Pentru adâncimea (profunzimea) de inserţie a SET orale, regula cea mai comună este greutatea în (kg) +6 cm. O estimare simplă pentru prematurii foarte mici este distanţa nas-tragus +1 cm. Este foarte important să ţinem cont că toate aceste metode estimează nişte valori, iar adâncimea de inserţie trebuie confirmată prin examen fizic şi radiologic pentru a vedea dacă sonda trebuie să rămână în poziţie.
2. **Traseul.** Există date contradictorii visavi de sondele endotraheale orale sau nazale preferate în intubaţie. SET-urile orale pot genera căldură la nivelul palatului iar SET-urile nazale pot provoca asimetria nărilor. În cele mai multe cazuri, situaţia locală ar trebui să ghideze această selecţie cu două excepţii. În primul rând, intubaţia orală ar trebui să fie efectuată în toate situaţiile de urgenţă, deoarece este mai uşoară şi mai rapidă decât intubarea nazală. În al doilea rând, intubarea orală este preferabilă atunci când există o coagulopatie sau trombocitopenie semnificativă. În general, o SET funcţională nu ar trebui să fie schimbată în mod electiv doar pentru a oferi un traseu alternativ.
3. **Tehnica**

   a. Pacientul ar trebui să fie ventilat corespunzător folosind balon şi mască pentru a vă asigura că acesta are saturaţii de oxigen (adecvate pentru vârsta gestaţională) înainte de laringoscopie. Laringoscopia şi intubaţia unui ccopil activ, nesedat, este mai inconfortabilă pentru pacient şi mai dificilă pentru operator, iar riscul de complicaţii poate fi crescut. Ori de câte ori este posibil, pacientul ar trebui să fie presedat fie cu un narcotic +/– o benzodiazepină cu durată scurtă de acţiune fie prin utilizarea unei secvenţe rapid modificate cu atropină şi un relaxant muscular, dacă pacientul nu are contraindicaţie pentru aceste substanţe (vezi Capitolul 70).

   b. De-a lungul procedurii de intubaţie, **observarea pacientului şi monitorizarea ritmului cardiac sunt obligatorii.** Pulsoximetria ar trebui, de asemenea, să fie utilizată atunci când este disponibilă. Monitorizarea electronică cu sonorizare a bătăilor inimii permite echipei să fie atentă la ritmul cardiac pe tot parcursul procedurii. Când se observă bradicardie, mai ales dacă este însoţită şi de hipoxie, procedura trebuie întreruptă iar nou-născutul este ventilat cu balon şi mască. În timpul procedurii poate fi ataşat la tubul de oxigen un balon de anestezie cu un adaptor care apoi se ataşează la faringe. Alternativ, fluxul liber de oxigen 5 l/minut poate fi administrat prin intermediul unui tub plasat la 1/2 de deget distanţă de gura copilului.

   c. Gâtul copilului ar trebui poziţionat în uşoară extensie (poziţia „sniffing"), iar corpul să fie drept poziţionat. Operatorul trebuie să privească spre linia mediană a corpului pacientului.

   d. Laringoscopul este ţinut între policele şi indexul mâinii stângi, cu cel de-l doilea şi al treilea deget ţinând bărbia copilului şi stabilizând capul acestuia.

   e. Lama de laringoscop este trecută prin partea dreaptă a gurii şi apoi adusă pe linia mediană, ridicînd limba în sus şi în afara căii. Vârful lamei ar trebui să fie avansat în valleculă şi mânerul laringoscopului poziţionat la un unghi de aproximativ 60 de grade faţă de pat. Lama trebuie apoi ridicată în timp ce unghiul se menţine la fel, cu grijă să nu rotiţi sau să mişcaţi lama laringoscopică în timpul manevrei. Vizualizarea corzilor vocale poate fi îmbunătăţită exercitând o presiune minimă asupra cartilajului cricoid prin împingerea uşoară a laringelui cu al patrulea sau al cincilea deget al mâinii stângi (sau cu ajutorul unui asistent care va face asta) pentru a deplasa traheea posterior.

   f. SET este ţinută cu mâna dreaptă şi introdusă între corzile vocale la adâncimea estimată corespunzător. În timpul intubaşiei nazotraheale, sonda poate fi ghidată de mici pense tip Macgill sau prin deplasarea uşoară a capului copilului. Dacă este folosit degetul operatorului pentru a apăsa uşor pe cartilajul cricoid, sonda poate fi simţită la trecerea prin trahee.

   g. Structurile anatomice ale laringelui şi faringelui au aspecte diferite. Esofagul este o fantă musculară posterioară orizontală. Glota este reprezentată de o deschidere triunghiulară anterioară formată de corzile vocale care se întâlnesc în patrea anterioară a glotei la vârf. Acest orificiu se află direct sub epiglotă, care este ridicată printr-o tracţiune uşoară în sus cu laringoscopul.

   h. Poziţia sondei este verificată prin ascultarea toracelui pentru a se asigura o ventilaţie simetrică a ambilor plămâni şi prin observarea mişcărilor toracice în timpul inflaţiei cu presiune pozitivă. Tubul va fi de obicei „aburit" dacă este corect plasat în trahee, iar copilul ar trebui să prezinte o oxigenare îmbunătăţită, dar este recomandat un monitor CO_2 end-tidal pentru a confirmarea poziţia intratraheală a sondei. Dacă aerul pătrunde slab pe partea stângă a toracelui, sonda trebuie trasă înapoi până când murmurul devine simetric pe ambele părţi.

4. După ce se stabileşte poziţia corectă a sondei, ea trebuie ţinută cu un deget contrar poziţiei buzelelor/nasului sau palatului, până când aceasta poate fi lipită în siguranţă pe loc; poziţia sondei trebuie confirmată prin radiografie dacă este posibil.
5. Laringoscoapele video sunt folosite din ce în ce mai frecvent pentru intubarea nou-născuţilor. Aceste dispozitive oferă posibilitatea observării

concomitente a sondelor plasate de către un alt operator dar și a inserției mai ușoare sau mai fiabile a sondei de intubație. Fiecare dintre aceste dispozitive, are limitările sale particulare în ceea ce privește mărimea sau proiecția.

6. **Erorile observate frecvent în timpul intubației**
   a. Se pune accentul pe procedură și nu pe pacient.
   b. Gâtul nou-născutului este în hiperextensie. Acest lucru deplasează corzile vocale anterior și împiedică vizualizarea glotei sau face dificilă trecerea SET.
   c. Se exercită o presiune excesivă asupra gingiei superioare a sugarului prin lama laringoscopului. Acest lucru se întâmplă atunci când vârful lamei laringoscopului este înclinat sau rotit în sus în loc să fi retras prin tracțiunea exercitată în paralel cu copilul.
   d. Sonda este introdusă prea adânc, iar poziția sa nu este evaluată, rezultând astfel intubarea bronhiei principale drepte.
7. **Masca respiratore laringiană.** Se folosește ocazional, atunci când intubația nu este posibilă în ciuda multiplelor încercări sau în cazul prelungirii necesității suportului ventilator care inițial se preconiza a fi de scurtă durată. În primul caz, masca laringiană respiratore prin care se asigură ventilația până la momentul abordului unei căi aeriene mai stabile, poate fi o alternative salvatoare de viață. Mărimea 1 a măștii laringiene este adecvată și recomandată pentru nou născuții care cântăresc 1,5-5 kg, deși există rapoarte despre utilizarea acestei măști care îi dovedesc eficiența și la prematurii mai mici de 0,8 kg.

   Masca laringiană poate fi utilă în special în timpul resuscitării inițiale după naștere mai ales atunci când o persoană cu calificare în intubație nu este ușor disponibilă. Versiunile curente nu sunt încă adecvate pentru aspirarea sau instilarea traheală a surfactantului.

VII. TORACOCENTEZA ȘI PLASAREA TUBULUI DE DREN (vezi Capitolul 38)

VIII. CATETERIZAREA VASCULARĂ (a se vedea Figurile 69.1 și 69.2 pentru diagramele sistemelor venoase și arteriale ale nou-născuților)

A. Tipuri de catetere

1. **Cateterele arteriale ombilicale (COA)** sunt utilizate (i) pentru monitorizarea frecventă a gazelor sanguine arteriale, (ii) ca o cale stabilă de perfuzare a unor lichide parenterale și (iii) pentru monitorizarea continuă a presiunii sanguine arteriale.
2. **Cateterele arteriale periferice** se utilizează atunci când monitorizarea frecventă a gazelor sanguine nu este încă necesară iar COA este contraindicat, nu poate fi plasat sau este îndepartat din cauza complicațiilor. Cateterele arteriale periferice nu trebuie utilizate pentru perfuzarea hranei parenterale sau a medicamentelor. Plasarea lor necesită restricționarea mișcarilor brațului copilului.
3. **Cateterele venoase ombilicale (COV)** (când trec prin ductul venos și în apropierea atriului drept) sunt utilizate pentru monitorizarea presiunii venoase centrale și pentru infuzia de lichide. Pot fi folosite COV-uri mici pentru exsanguinotransfuzii, dar și ca acces vascular de urgență pentru perfuzarea de lichide, sânge sau medicamente până când se poate obține un alt abord.

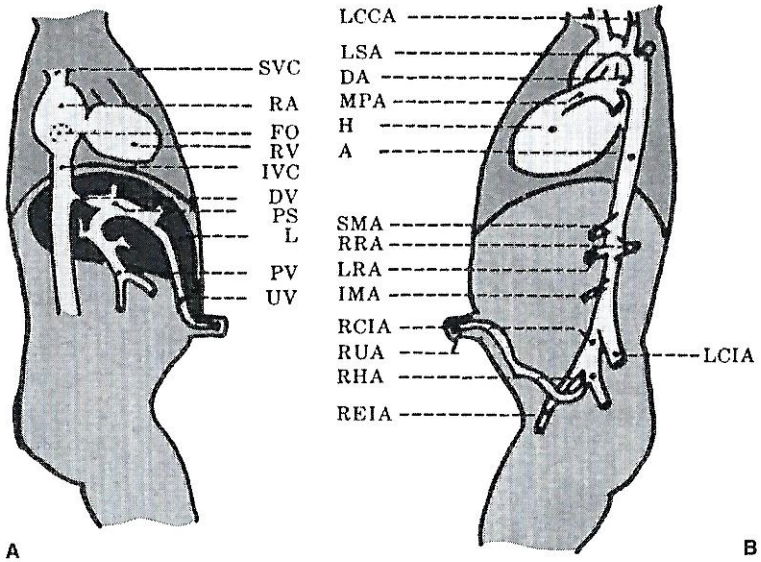


Figura 69.1. A: Diagrama sistemului venos ombilical al nou-născutului. SVC/VCS, vena cavă superioară; RA/AD, atriul drept; FO, foramen ovale; RV/VD, ventriculul drept; IVC/VCI, vena cavă inferioară; DV, ductul venos; PS/SP, sinusul portal; L/F, ficat; PV/VP, vena portă; UV/VO, vena ombilicală. B: Diagrama sistemului arterial al nou-născutului, inclusiv artera ombilicală. LCCA/ACCS, artera carotidă comună stângă; LSA/ASS, artera subclavie stângă; DA, ductul arterial; MPA/APP, artera pulmonară principală; H/I, inima; A, aorta; SMA/AMS, artera mezenterică superioară; RRA/ARD, artera renală dreaptă; LRA/ARS, artera renală stângă; IMA/AMI, artera mezenterică inferioară; LCIA/AICS, artera iliacă comună stângă; RCIA/AICD, artera iliacă comună dreaptă; RUA/AOD, artera ombilicală dreaptă; RHA/AHD, artera hipogastrică dreaptă; REIA/AIED, artera iliacă externă dreaptă. (Preluare din Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH. Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. *Pediatr Clin North Am* 1970; 17: 898.)

4. **Cateterele venoase centrale** sunt utilizate în mare măsură pentru administratea alimentație parenterale prelungite, pentru antibioterapie, sau pentru administrarea presoarelor și, ocazional, pentru monitorizarea presiunii venoase centrale; ele pot fi plasate percutanat prin vena safenă, subclavie, bazilică sau prin vena jugulară externă.

B. Cateterizarea arterei ombilicale

1. **Ghiduri.** În general, numai copiii grav bolnavi ar trebui să aibă un COA. Dacă se anticipează doar câteva măsurători ale gazelor sanguine, punctiile arteriale periferice ar trebui efectuate concomitent cu monitorizarea neinvazivă a oxigenului, iar pentru administrarea fluidelor și a medicamentelor ar trebui utilizată o cale intravenoasă periferică.
2. **Tehnica**
   a. Se folosește tehnica sterilă. Înainte de a pregătii cordonul ombilical și tegumentul, faceți măsurători externe pentru a determina cât de profund va fi introdus cateterul (vezi Fig. 69.2-69.4). Pentru un

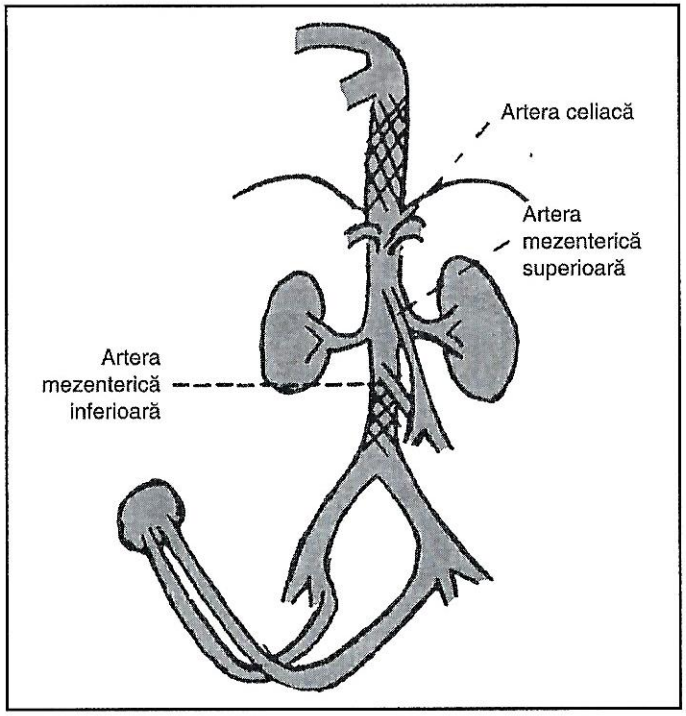


Figura 69.2. Localizarea cateterelor arteriale ombilicale. Zonele haşurate reprezintă locurile în care complicaţiile sunt cel mai puţin probabile. Fiecare zonă poate fi folosită pentru plasarea vârfului unui cateter.

COA „înalt" se măsoară de obicei distanţa (ombilic-umăr) +2 cm plus lungimea bontului ombilical. Vârful unui cateter montat în poziţie înaltă se află între a 8-a şi a 10-a vertebră toracală; iar cel al unui cateter jos implantat se află între a treia şi a patra vertebră lombară.

b. Bontul ombilical este suspendat cu forcepsul. Atât el cât şi împrejurimile zonei se spală cu o soluţie antiseptică aşa cum s-a prezentat în secţiunea IB. Dezinfectarea se face cu atenţie şi precauţie pentru evitarea potenţialelor arsuri provocate de aceste soluţii apoi se curăţă pielea cu apă sterilă (inclusiv pe spate şi trunchi). În urma acestei proceduri, abdomenul este izolat cu prosoape sterile.

c. Banda ombilicală (twill) trebuie plasată ca o simplă legătură în jurul bazei cordonului. În circumstanţe neobişnuite, este necesar să se plaseze banda pe pielea ombilicală. Dacă acest lucru este necesar, trebuie să aveţi grijă să slăbiţi banda după procedură. Banda este utilizată pentru a contracta uşor cordonul şi pentru a preveni sângerarea. Bontul ombilical este apoi tăiat cu un bisturiu steril la o lungime de 1,0-1,5 cm.

d. Cordonul ombilical este stabilizat cu un forceps sau prin hemostază, iar cele două artere sunt identificate.

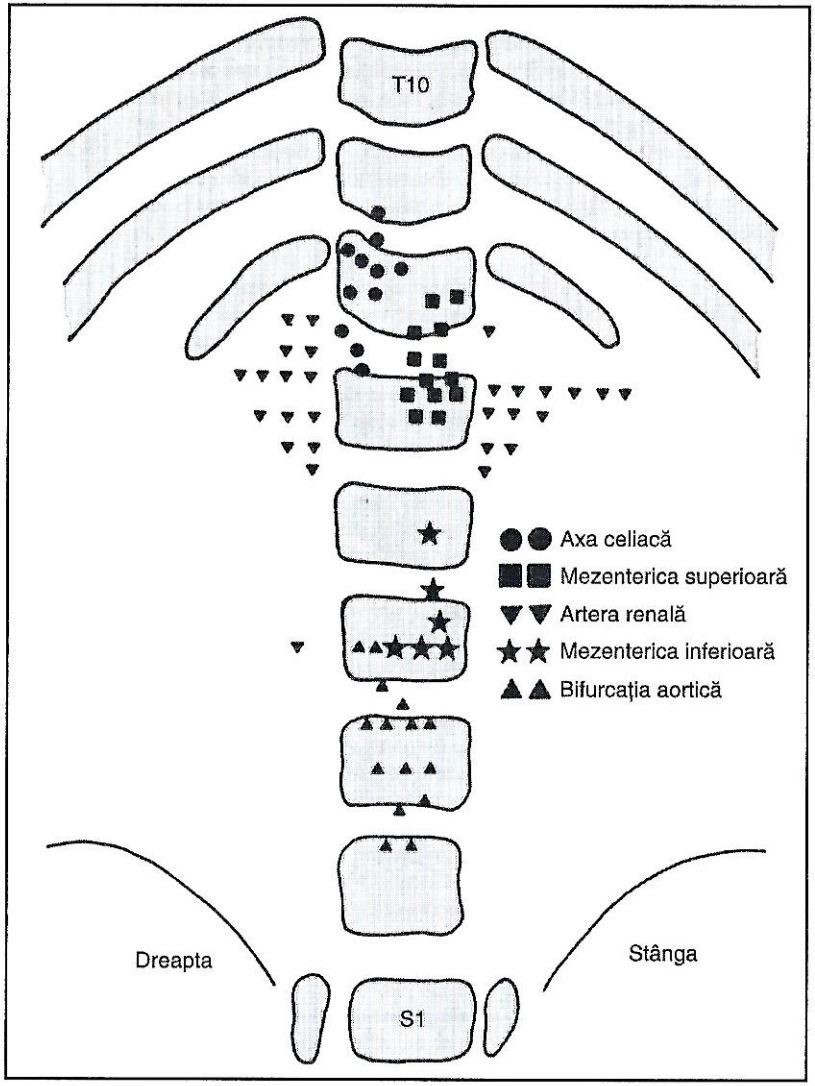


Figure 69.3. Distribuţia ramurilor aortice majore găsită la 15 sugari prin aortografie în corelaţie cu corpul vertebral. Simbolurile umplute reprezintă sugari cu anomalii cardiace, renale (sau ambele); simbolurile deschise reprezintă sugarii fără nici o tulburare. Reperele majore apar la următoarele nivele vertebrale: diafragmul, interspaţiul T12; artera celiacă, T12; artera mezenterică superioară, interspaţiul L1; artera renală, L1; artera mezenterică inferioară, L3; bifurcaţia aortică, L4. (Preluare din Phelps Dl, Lachman RS, Leake RD, et al., The radiologic localization of the major aortic tributaries in the newborn infant. *J Pediatr* 1972; 81: 336-339.)

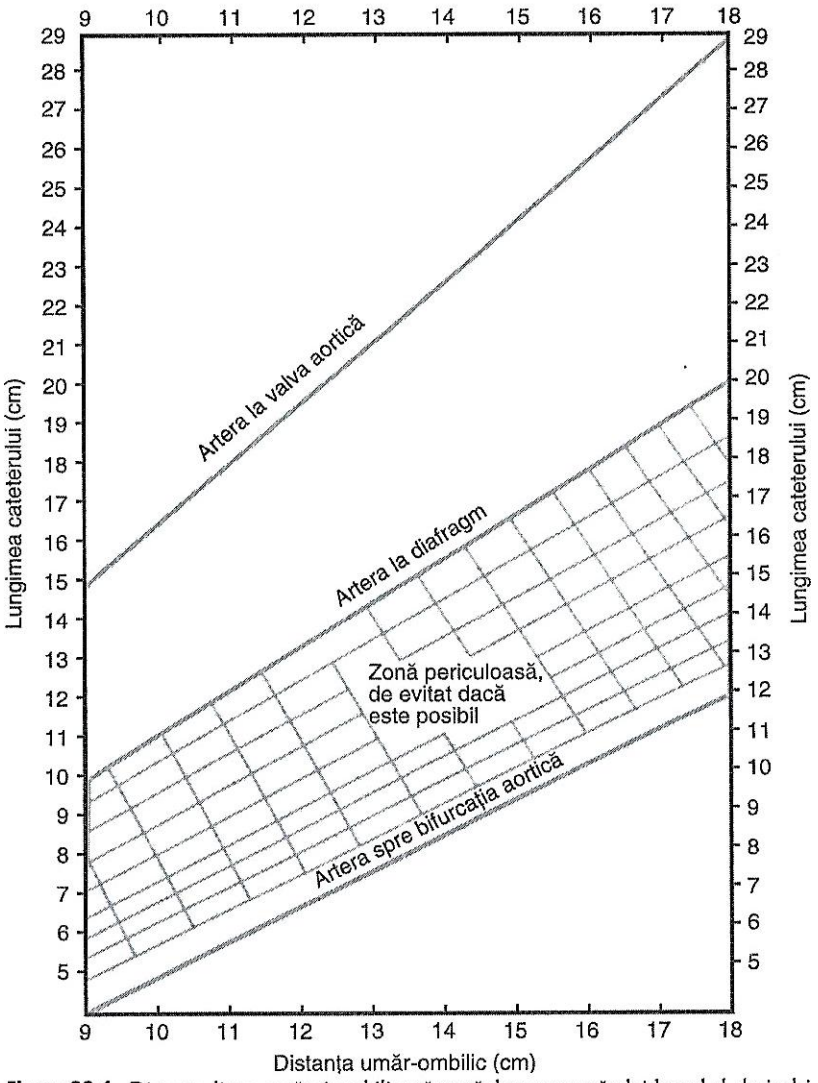


Figura 69.4. Distanţa dintre umăr şi ombilic măsurată deasupra capătului lateral al claviculei pînă la nivelul ombilicului, comparativ cu lungimea cateterului arterei ombilicale care va ajunge la nivelul desemnat. (Preluare din PM Dunn. Localization of the umbilical catheter by postmortem measurement. *Arch Dis Child* 1969; 41: 69.)

e. Vârful deschis al forcepsului este introdus într-un lumen arterial fiind uşor de folosit pentru a **dilata vasul**, apoi vârful închis este introdus în lumenul unei artere la o adâncime de 0,5 cm. Tensiunea de la vârful forcepsului este eliberată, iar pensa este lăsată pe loc aproximativ 1minut

pentru a dilata vasul. Această pauză poate fi cel mai important pas care asigură introducerea cu succes a cateterului.

f. Pensa este retrasă, iar lumenul de 3,5 F sau 5 F al cateterului vasului ombilical este umplut cu o soluţie salină sterilă şi capătul său este filetat în arteră. Cateterul de calibru mai mic este utilizat în general pentru nounăscuţii care cântăresc <1.500 g. La aceşti copii va fi resimţită o rezistenţă uşor crescută în momentul trecerii cateterului pe la baza cordonului deoarece el parcurge joncţiunea dintre arteră ombilicală şi arteră femurală. Ar putea să apară şi alte problem legate de cateterizarea arterial ombilicală cum ar fi:

i. **Cateterul nu trece în aorta abdominală.** Uneori, o tehnică cu dublu-cateter va permite canularea cu succes în această situaţie, mai ales dacă primul cateter a intrat într-o cale falsă şi nu mai este în lumenul arterei ombilicale. Lăsaţi cateterul original în loc şi treceţi cu grijă un al doilea cateter alături de el.

ii. **Cateterul poate trece în aorta inferioară, iar apoi bucla caudală trece în artera iliacă contralaterală** sau în una din arterele de la nivelul feselor. Este posibil să existe dificultăţi în avansarea cateterului, şi poate să apară cianoză sau palore la nivelul piciorului sau al feselor. Acest lucru se întâmplă frecvent atunci când un cateter mic (3,5 French) este momtat unui copil mare. Uneori, se foloseşte un cateter mai mare şi mai rigid (5 French) care va facilita avansarea sa în sus spre aortă. Alternativ, retragerea cateterului în artera ombilicală, rotirea acestuia, şi avansarea lui poate duce la plasarea sa în aortă. Dacă această manevră nu reuşeşte, cateterul trebuie să fie îndepărtat şi să se reâncerce plasarea sa prin cealaltă arteră ombilicală. Uneori, cateterul urcă dincolo de aortă şi se bucleză. Această situaţie apare destul de des atunci când un cateter mic este utilizat la un copil mare. Cateterul poate intra, de asemenea, în oricare dintre vasele care ies din aortă. Dacă el nu poate fi avansat în poziţia dorită, vârful ar trebui să fie retras într-o poziţie joasă sau să fie îndepărtat total.

iii. **Există cianoză persistentă, paloare sau hipoperfuzie în extremitatea distală.** Acest lucru poate fi îmbunătăţit prin încălzirea piciorului contralateral, dar dacă nu apare nici o ameliorare, trebuie îndepărtat cateterul. **Hematuria** este, de asemenea, o indicaţie pentru îndepărtarea cateterului.

g. După avansarea cateterului, distanţa şi poziţia corespunzătoare trebuie să fie confirmată printr-o radiografie.

h. Cateterul trebuie fixat în loc cu o sutură cu fir de mătase adăugând o atelă pentru stabilitate suplimentară (vezi Capitolul 65).

3. Îndepărtarea cateterului

a. COA ar trebuie eliminate atunci când se respectă oricare dintre criteriile de mai jos:

i. Copilul are o stare generală satisfăcătoare astfel încât monitorizarea continuă şi recoltarea frecventă a analizelor de sânge nu mai este necesară.

ii. Centrul pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) recomandă ca perioada maximă de plasare a unui cateter să nu depăşească 7 zile pentru a reduce infecţiile şi complicaţiile trombotice.

iii. Sunt observate complicaţii.

b. Metoda de îndepărtare a cateterului. Cateterul este îndepărtat lent în 30-60 secunde, permițând arterei ombilicale să se contracte la capătul său proximal în timp ce cateterul încă închide capătul distal. De obicei această tehnică împiedică sângerarea profundă. Suturile vechi ar trebui eliminate. Dacă apare totuși sângerarea, ar trebui aplicată o presiune la locul de inserție al cateterului în artera ombilicală până când hemoragia încetează. Întregul proces ar putea dura câteva minute.

4. **Complicațiile asociate cateterismului arterei ombilicale.** Morbiditatea semnificativă poate fi asociată cu complicații ale cateterizării arterei ombilicale. Aceste complicații se datorează în principal accidentelor vasculare, inclusiv fenomenelor tromboembolice care afectează rinichii, intestinul, membrele inferioare sau, rar, măduva spinării. Ele se pot manifesta ca hematurie; hipertensiune; semne de enterocolită necrotizantă sau infarct intestinal; și cianoză sau paloare tegumentară la nivelul spatelui, feselor sau picioarelor. Alte potențiale complicații includ infecția, coagularea intravasculară diseminată și perforarea vaselor. Toate aceste afectări reprezintă indicații pentru îndepărtarea cateterului. Observarea atentă a tegumentului, monitorizarea urinii pentru hematurie, măsurarea tensiunii arteriale și urmărirea numărul de trombocite poate da indicii despre viitoarele complicații.

a. Paloarea membrului inferior după plasarea cateterului este cea mai comună complicație observată clinic. Deși apare adesea tranzitoriu, acest fenomen merită o atenție deosebită. El poate fi remis prin încălzirea membrului inferior opus. Dacă vasospasmul se rezolvă, cateterul poate să rămînă în poziție. Dacă însă nu apare nici o ameliorare, cateterul trebuie scos.

b. Trombii. La sugari complicațiile vasculare importante sunt monitorizate cu ajutorul examinării ultrasonografice Doppler a aortei și a vaselor renale. Dacă se observă trombi, cateterul este îndepărtat. Dacă există trombi mici fără simptome sau doar cu creșterea tensiunii arteriale, după îndepărtarea cateterului, urmărim rezoluția trombului prin examinare ultrasonografică și tratăm hipertensiunea dacă este necesar (a se vedea Capitolul 28). Dacă apar semne de embolie, pierderea pulsului, sau coagulopatie fără hemoragie intracraniană, luăm în considerare heparinizarea, menținând timpul de tromboplastină parțială (PTT) la valoarea dublă de control. Datele publicate care ghidează practica sunt limitate. În cazul unui cheag mare ce afectează perfuzia, luăm în considerare utilizarea agenșilor fibrinolitici (vezi Capitolul 44). Tratamentul chirurgical al trombozei nu este în general eficient.

5. **Alte considerații**

a. Utilizarea heparinei ca anticoagulant pentru a preveni formarea trombilor. Utilizăm heparină diluată 0,5 unități/ml în perfuzie, fără să cunoaștem cu exactitate dacă această terapie scade incidența complicațiilor tromboembolice.

b. Poziționarea vârfului cateterului. Există puține informații care susțină în mod convingător alegerea între amplasarea înaltă și cea joasă a COA. Complicațiile renale și embolia la nivelul intestinului pot fi mai frecvente dacă vârfurile cateterului sunt plasate în poziție înaltă (T8-T10), în timp ce cateterele plasate în poziție joasă (L3-L4) sunt asociate cu fenomene cum ar fi cianoza sau paloarea membrului inferior, care sunt mai ușor de sesizat. Nu a fost observată însă nici o diferență între

grupurile de pacienți cu catetere plasate în poziție înaltă sau joasă în cea ce privește rata complicațiilor care necesită îndepărtarea cateterului.

c. Perioada de plasare. Incidența complicațiilor asociate cateterizării arterei ombilicale pare a fi direct legată de perioada de timp a staționării pe loc a cateterului. Necesitatea cateterului trebuie reevaluată zilnic, iar acesta trebuie îndepărtat cât mai curând posibil.

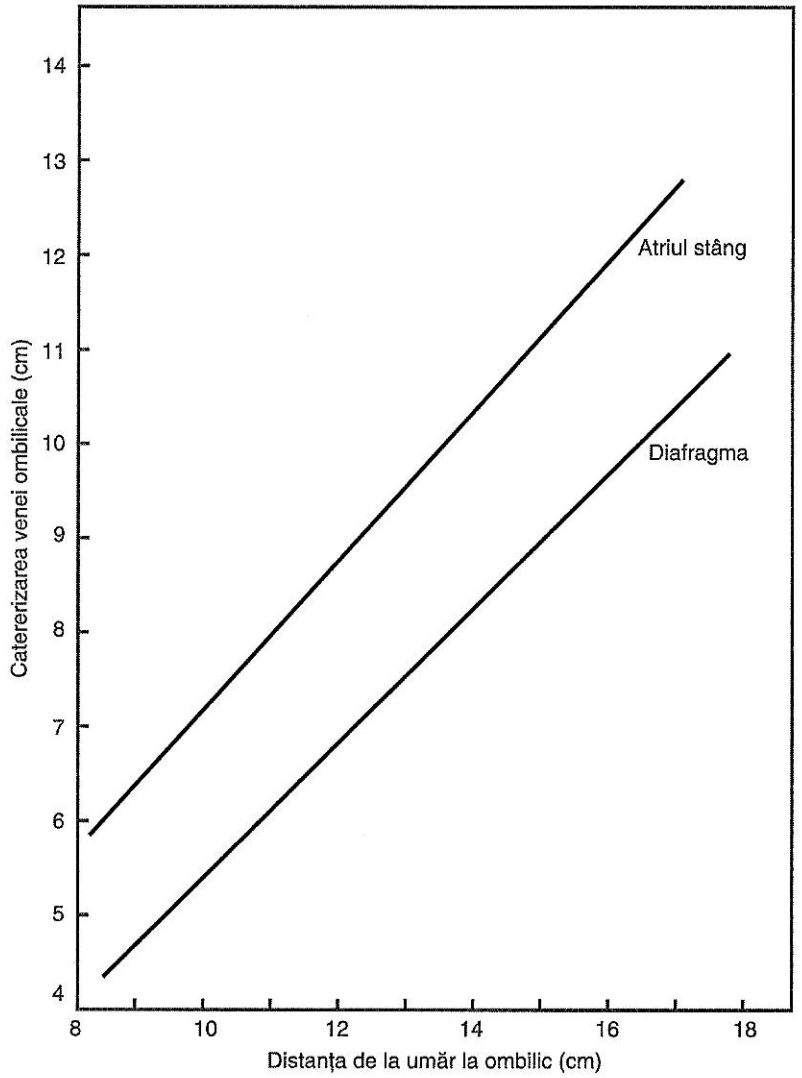


Figura 69.5. Determinarea lungimii adecvate a cateterului care urmează să fie plasat la nivelul venei ombilicale. Vârful cateterului ar trebui plasat între diafragm și atriul stâng. (Preluare din Dunn PM. Localization of the umbilical catheter by post-mortem measurements. *Arch Dis Child* 1966; 41: 69.)

6. **Infecția și utilizarea antibioticelor.** Nu folosim antibioterapia profilactică pentru plasarea COA-urilor. La nou-născuții cu COA plasat, după ce au fost recoltate culturile necesare, se utilizează pentru tratament antibiotice care acoperă Staphylococcul coagulazo-negativ ori de câte ori infecția este suspectată.

C. **Cateterizarea venei ombilicale** (vezi Fig. 69.1 și 69.5)

1. **Indicații.** La copiii în stare critică și la prematurii extrem de mici, folosim COV în poziție înaltă pentru a infuza vasopresorii și pentru a avea o cale principală de acces venos în primele câteva zile după naștere. COV în poziție joasă sunt utilizate pentru exsanguino-transfuzii dar și ca acces vascular de urgență; în cel de-al doilea caz, COV poate fi folosit ca un cateter intravenos periferic până cand accesul venos central sau periferic poate fi obținut.

2. **Tehnica**

a. Zona este pregătită pentru cateterizarea arterei ombilicale după determinarea lungimii adecvate a cateterului care urmează să fie montat (vezi Fig. 69.5).

b. Orice chiag observant este îndepărtat cu un forceps, iar vena ombilicală este ușor dilatată ca și în cazul arterei ombilicale (vezi Secțiunea VIII.C).

c. Cateterul (3,5 sau 5 French) este pregătit prin umplerea lumenului cu soluție salină heparinizată, 1 unitate/ml de soluție salină cu ajutorul unei seringi atașate. Cateterul nu trebuie lăsat niciodată cu capătul deschis în aerul atmosferic, deoarece presiunea intratoracică negativă ar putea provoca o embolie gazoasă.

d. Cateterul este introdus în timpul exercitării unei tracțiuni ușoare pe cordon. Odată ce cateterul se află în venă, ar trebui să încercați împingerea acestuia cranial chiar sub piele, în cazul în care vena are traiect superficial. Dacă însă cateterul este plasat pentru acces vascular de urgență sau pentru o exsanguinotransfuzie, ar trebui să fie avansat numai cazul în care este nevoie de un fluxul sanguin bun (de obicei 2-5 cm). Dacă folosiți cateterul pentru perfuzie continuă sau pentru monitorizarea presiunii venoase centrale, acesta ar trebui să fie avansat prin ductul venos în vena cava inferioară iar poziția sa trebuie verificată prin raze X.

e. Ar trebui perfuzate numai soluții izotone până când poziția cateterul este verificată prin radiografii. Dacă vârful cateterului se află în vena cavă inferioară, pot fi perfuzate și soluțiile hipertone.

f. Dacă nu se obține niciun alt acces venos, cateterul poate să rămână pe loc până la 10 zile, având în vedere faptul că după această perioadă riscul apariției complicațiilor infecțioase sau a altor complicații este foarte mare. La copiii cu greutate foarte mică la naștere, este necesar să se modifice ori de câte ori este posibil, accesul la un cateter venos central plasat periferic timp de 10 zile.

D. **Cateterele cu lumen multiplu pentru cateterizarea venoasă ombilicală**

1. **Indicații.** Plasarea unui cateter cu lumen dublu sau triplu în vena ombilicală asigură accesul venos suplimentar pentru administrarea soluțiilor incompatibile (ex. soluțiile care conțin agenți vasopresori, bicarbonat de sodiu sau calciu). Utilizarea unui cateter cu lumen multiplu reduce semnificativ atât numărul de catetere intravenoase periferice cât și puncționarea pielii; acest tip de cateter este adesea preferat în cazul nou-născuților cu

greutate foarte mică la naștere. Dezavantajul este că aceste infuzii trebuie menținute continuu prin lumenele care nu mai sunt neaparat necesare, ceea ce poate altera reglarea adecvată a terapiei cu fluide sau abilitatea de a oferi copilului suport nutrițional enteral complet.

2. **Tehnica**

a. Plasarea directă. Cateterele cu lumene multiple sunt introduse în conformitate cu aceeași procedură ca și cele cu un singur lumen. Fiabilitatea crescută a multor catetere cu lumene multiple determină cel mai probabil un pasaj inadecvat în venele hepatice.

b. Tehnica Seldinger modificată. La pacienții care au plasat un cateter cu un singur lumen, se poate folosi o tehnică modificată pentru schimbarea acelui cateter cu unul cu lumen multiplu. Deși această metodă scade probabilitatea pierderii cateterului în timpul schimbului, implică riscuri ce țin de trecerea firului, inclusiv aritmiile cardiace și perforarea vaselor. Aplicarea acestei metode ar trebui să fie încercată numai de cei familiarizați cu tehnica Seldinger.

3. **Utilizarea.** Dacă este posibil, perfuziile care nu trebuie întrerupte (ex. vasopresoarele) ar trebui plasate în lumenul proximal al cateterului pentru a permite măsurarea presiunii venoase centrale la nivel distal.

E. **Cateterizarea arterei radiale percutanate.** Plasarea unui cateter în artera radială este o alternativă utilă a cateterizmului arterei ombilicale pentru a monitoriza nivelurile gazelor sanguine și tensiunea arterială

1. **Avantaje**

a. Dacă artera ombilicală nu poate fi canulată sau dacă accesul arterial rămâne necesar după ce COA trebuie eliminat.

b. Reflecția fluxului preductor (dacă se utilizează artera radială dreaptă)

c. Evitarea trombozei vaselor mari, care uneori este asociată cu cateterizarea vaselor ombilicale

2. **Riscurile** sunt de obicei mici, dacă procedura este efectuată cu atenție, dar includ ocluzia arterială și perfuzia care afectează ulterior țesutul, injectarea inadecvată a unei soluții potențial dăunătoare pentru arteră, infecția sau embolia gazoasă.

3. **Echipamentul** necesar include o canulă intravenoasă de 22 G sau 24 G cu stilet, un conector T, soluție salină heparinizată pentru spălare (0,5-1,0 unitatea de heparină/ml de soluție) și o pompă de perfuzie.

4. **Metoda de cateterizare**

a. După cum s-a menționat anterior există controverse în cea ce privește testul Allen ca standard de îngrijire, în special visavi de interpretarea unui test anormal. Continuăm să recomandăm ca fluxul colateral ulnar adecvat să fie evaluat înainte de cateterizarea arterei radiale. Arterele radială și ulnară ar trebui comprimate simultan, iar artera ulnară să fie eliberată ulterior. Metoda de spălare a mâinii ar trebui notată. Dacă întreaga mână este spălată în timp ce artera radială este blocată, circulația ulnară va fi cea adecvată.

b. Mâna poate fi fixată pe o placă cu brațul întins, lăsând toate vârfurile degetelor expuse, să se observe schimbările de culoare.

c. Încheietura este spălată cu un antiseptic, cum ar fi alcoolul, clorhexidina, sau o soluție care conține iod. Locul pulsației maxime a arterei este palpat.

d. Canula intravenoasă se introduce prin piele în unghi <30 de grade față de orizontală și este avansată încet în arteră. Transiluminarea poate ajuta la delimitarea vasului și a traiectului acestuia. Dacă vasul este identificat cateterul este introdus, stiletul este eliminat iar canula este avansată în arteră. Dacă nu se întoarce sânge, artera ar putea fi străpunsă. Stiletul este scos, iar cateterul este retras încet până când apare fluxul de sânge și apoi este avansat în vas.

5. **Atenție.** Numai soluția salină heparinizată (0,45-0,9%) este perfuzată în cateter. Rata minimă de perfuzare este de 0,8 ml/oră; iar cea maximă de 2 ml/oră.

F. **Cateterizarea venoasă centrală percutană** este utilă în cazul necesității accesului venos pe termen lung pentru fluide și alimentație parenterală.

1. Cateterul venos central este introdus într-o **venă periferică și avansat în circulația centrală.** Aceasta este metoda principală a accesului venos central. Vă recomandăm să stabiliți o echipă specializată de asistente medicale și/sau medici care să fie responsabili cu plasarea acestor catetere.
a. Echipamentul necesar include câmpuri sterile, cateter de poliuretan din silicon sau cu lumen dublu de 1,1 sau 1,9 French tăiat la o lungime adecvată, un ac divizat, pentru introducere și pense forceps.
b. Tehnica. Este important ca tehnica să fie practicată în condiții sterile. Operatorul ar trebui să fie asistat de un alt supraveghetor care poate obține echipament suplimentar dacă este necesar, asigură integritatea câmpului steril și monitorizează progresul manevrei, utilizând o listă de control pas cu pas specifică procedurii. Copilul este sedat și așezat cu fața în sus. Este selectată o venă adecvată pentru abord. Aceasta poate fi vena bazilică, safena marea sau jugulara externă. Vena cefalică trebuie evitată deoarece plasarea unui cateter central în această zonă este mai dificilă. Locul este spălat cu o soluție antiseptică, cum ar fi clorhexidina (pentru sugarii cu piele matură) sau alcool, iar acul de puncție este inserat în venă până când sângele curge liber. Cateterul de silicon se introduce prin ac cu ajutorul unei pense și se avansează încet pe distanța predeterminată până când acesta ajunge în teritoriul venos central. Acul este îndepărtat, lungimea suplimentară a cateterului este înfășurată pe piele în apropierea locului de inserție iar zona este acoperită cu pansamente chirurgicale transparente. Vîrful cateterului este plasat la intersecția venei cave cu atriul drept, iar poziția acestuia este confirmată de radiografie. Cateterele cu ecartament mai mic, se vizualizează cel mai bine pe o radiografie realizată în incidență oblică, pentru a separa poziția cateterului de cea a siluetei cardiotimice. Este important să poziționați copilul cu brațele orientate ca în timpul îngrijirii obișnuite, astfel încât poziția vârfului cateterului să nu fie modificată (ridicarea brațului poate determina mutarea vârfului). Unii medici injectează o cantitate mică de substanță izotonă de contrast pentru a facilita vizualizarea cateterului.
c. Complicațiile includ hemoragia în timpul inserției, infecția și tromboza cateterului, dar acestea sunt mai rare. Unii copii vor dezvolta o tromboflebită, de obicei în 24 de ore de la plasarea cateterului. Dacă vârful cateterului se află în atriul drept, o complicație potențial letală, dar rară este tamponada cardiacă. Diagnosticul precoce și tratamentul prin pericardiocenteză este critic. Spălarea sau infuzarea substanțelor trebuie făcută cu grijă pentru a minimiza presiunea asupra cateterului, și ruperea sa. Prin utilizarea unei seringi mari (10 ml), presiunea de perfuzare este mai mica decât cea obținută cu o seringă mică de 3 ml.

2. **Cateterizarea venei subclaviculare** poate fi ocazional utilă la nounăscuții cu greutate >1.200 g, deși, în general, un cateter venos central plasat chirurgical este inserat atunci când nu se poate stabili alt acces. Operatorii ar trebui să beneficieze de o pregătire specifică pentru această procedură înainte de a o efectua.

IX. PARACENTEZA ABDOMINALĂ PENTRU EXTRAGEREA LICHIDULUI DE ASCITĂ

A. Indicații

1. Indicațiile terapeutice includ detresa respiratorie datorată distensiei abdominale (ex. nou născuții cu hidrops, sugarii cu ascite urinare) la care îndepărtarea lichidului ascitic va ameliora simptomele respiratorii. În plus, interferența cu producția de urină sau cu perfuzia extremității inferioare care rezultă din creșterea presiunii intra-abdominale poate fi îmbunătățită prin paracenteză.
2. Indicațiile diagnostice includ evaluarea peritonitei suspectate.

B. Tehnica

1. Echipamentul necesar include un cateter intravenos de 18-22G, stopcock cu trei căi și o seringă de 10-50 ml.
2. Abdomenul inferior este spălat cu antiseptice, cum ar fi alcoolul sau soluție de providon-iod, iar restul zonei este acoperită. Dacă vezica urinară este destinsă aceasta se golește fie prin presiune manuală fie cu ajutorul unei sonde urinare. Un anestezic local, cum ar fi lidocaină 1% (Xilocaină), este injectat în țesuturile subcutanate, atunci când este posibil. O seringă este atașată la cateterul urinar, și apoi este introdusă doar lateral în teaca rectului (la aproximativ 1,5 cm față de linia mediană) sau la aproximativ o treime din distanța dintre ombilic și simfiza pubiană: de asemenea este acceptată și intrarea pe linia mediană. Când cateterul este intodus prin peretele abdominal, seringa este aspirată. Cateterul este avansat cu aproximativ 1 cm până ce rezistența trecerii prin peretele abdominal scade, sau se obține lichid. Se elimină 5-10 ml de lichid pentru paracenteza diagnostică, iar pentru efectele terapeutice trebuie îndepărtați 10-20 ml/kg. Ulterior cateterul este scos iar locul trebuie bandajat. Ghidajul ecografic al acestei manevre poate fi util, mai ales în situațiile în care volumul de lichid intraperitoneal este suficient de mic încât există temeri că acesta poate fi dificil de localizat sau că un vas abdominal ar putea fi perforat accidental în timpul procedurii.

C. Posibile complicații

1. Efectele cardiovasculare, inclusiv tahicardia, hipotensiunea și scăderea debitului cardiac, pot să apară în cazul redistribuirii rapide a fluidelor intravasculare în spațiul peritoneal după îndepărtarea unor cantități mari de lichid de ascită.
2. Aspirația vezicii urinare sau a intestinelor poate fi necesară mai frecvent atunci când apare distensia acestor teritorii. Locurile de puncție se vindecă, de obicei, spontan și fără intervenții clinice semnificative.

X. PERICARDIOCENTEZA

A. Indicații

1. Dacă se suspectează un revărsat pericardic pe baza examinării fizice (zgomote cardiace înfundate, tahicardie sinusală, puls diminuat și semne de scădere a debitului cardiac), radiografie toracică cu (cardiomegalie [nu întotdeauna prezentă], dovezi de insuficiență cardiacă), sau în situații de activitate electrică fără impulsuri și fără altă explicație, drenajul pericardic de urgență poate fi necesar. Decompensarea cardiorespiratorie bruscă în prezența unui cateter central, mai ales dacă vârful acestuia se află în atriul drept sau în apropierea sa, ar trebui să sugereze gravitatea revărsării pericardice cu tamponadă fiziologică.
2. În majoritatea cazurilor, chiar și efuziunile semnificative produc simptome sau semne puține sau deloc. Diagnosticul poate fi suspectat pe baza examenului fizic, semnelor vitale, și radiografice ce ar trebui confirmate prin ecografie înainte de drenaj dacă timpul permite.

B. Tehnica

1. Pacientul trebuie pregătit iar zona curățată cu soluție antiseptică în conformitate cu tehnica sterilă standard. Aceasta ar trebui să includă zona subxifoidă care se extinde peste toracele anterior stâng.
2. Dacă timpul permite, procedura trebuie efectuată prin ghidare ecografică; dar cu toate acestea, există situații când pericardiocenteza potențial salvatoare de viață nu poate fi amânată.
3. Drenajul se efectuează de obicei utilizând un cateter intravenos de 22G sau 24G. Acesta este introdus, chiar sub apendicele xifoid, doar la stânga liniei mediane (pentru a evita puncționarea atriului drept), și înclinat către umărul stâng. După inserare, cateterul este avansat până la sacul pericardului, în timp ce se monitorizează aritmiile care pot semnala prezența acului în miocard. Se introduce un trocar care apoi se poate scoate și se atașează o seringă și un tub de legătură, iar lichidul este aspirat prin cateter. Odată ce nu mai există lichid care poate fi aspirat, cateterul este îndepărtat și locul de intrare al acestuia este acoperit cu un pansament ocluziv transparent.

C. Posibile complicații

Poate apărea puncționarea cardiacă, pneumopericardul, pneumotoraxul sau aritmiile tranzitorii. Ghidarea ultrasonografică poate însă reduce riscul acestor complicații.

Bibliografie

Barone JE, Madlinger RV. Should an Allen test be performed before radial artery cannulation? *J Trauma* 2006;61(2):468–470.

Fletcher MA, McDonald MG, Avery GB, eds. *Atlas of Procedures in Neonatology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.

Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006;117:1094–1100.

Garland JS, Henrickson K, Maki DG. The 2002 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Centers for Disease Control and Prevention guideline for prevention of intravascular device-related infection. *Pediatrics* 2002;110:1009–1013.

Green R, Hauser R, Calafat AM, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate–containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect* 2005;113(9): 1222–1225.

Latini G. Potential hazards of exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate in babies. A review. *Biol Neonate* 2000;78:269–276.

Martín-Ancel A, García-Alix A, Salas S, et al. Cerebrospinal fluid leucocyte counts in healthy neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(5):F357–F358.

Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355: 2725–2732.

Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, et al. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2012;161:729–734.

Wang TC, Kuo LL, Lee CY. Utilizing nasal-tragus length to estimate optimal endotracheal tube depth for neonates in Taiwan. *Indian J Pediatr* 2011; 78(3):296–300.

70 Prevenirea și tratarea durerii și stresului nou-născuților în unitatea de terapie intensivă neonatală

Carol Turnage Spruill și Michelle A. LaBrecque

PUNCTE CHEIE

- Durerea și efectele analgeziei pot fi evaluate folosind instrumente validate.
- Lipsa răspunsurilor fizice și comportamentale față de o stare dureroasă sau de un stimul dureros nu indică absența durerii.
- Tratamentul durerii este selectat în funcție de tipul, localizarea, intensitatea și durata stimulului dureros.
- Intervențiile nonfarmacologice sunt utilizate fie ca monoterapie, fie ca adjuvant farmacologic.
- Monitorizarea efectelor adverse ale opioidelor și benzodiazepinelor cum ar fi detresa respiratorie și hipotensiunea arterială reprezintă o parte esențială a controlului sigur al durerii.

I. **CONTEXT.** Recunoașterea faptului că atât prematurii cât și nou-născuții la termen experimentează durerea a condus la aprecierea acestei probleme predominante cât și la subtratarea stresului și durerii copiilor spitalizați. Atât considerentele umanitare cât și principiile științifice susțin strategile îmbunătățite de management pentru a preveni durerea și stresul ori de câte ori este posibil iar, atunci când disconfortul este inevitabil, oferă pacienților un tratament prompt și adecvat. Managementul optim al durerii ar trebui să fie individualizat, deoarece necesită înțelegerea dezvoltării farmacologiei analgezice, fiziologiei neonatale, evaluării durerii și tehnicilor adecvate pentru a oferi ameliorarea stării.

A. **Răspunsurile fiziologice fetale și neonatale la durere.** Este luată în considerare maturarea căilor neurologice periferice, spinale și supraspinale necesare pentru nocicepție până la sfârșitul celui de-al doilea trimestru de sarcină. La 20 de săptămâni de gestație, terminațiile nervoase senzoriale cutanate sunt prezente în toate zonele corpului iar la nivelul sistemului nervos central dezvoltarea neuronilor corticali este completă. Cercetările utilizând spectroscopia în infraroșu (NIRS, near-infrared spectroscopy) evidențiază un model specific de activare a cortexului somatosenzorial la nou-născuții prematuri, după aplicarea stimulării

nocive care sugerează că stimulii dureroși ajung la cortexul cerebral. Fibrele senzoriale periferice au câmpuri receptive mai mari și mai suprapuse iar inhibitorii corticali din căile descendente cum ar fi funicului dorsolateral care modulează durerea postnatală, sugerează că nou-născuții și sugarii mici au hipersensibilitate la durere comparativ cu copiii mai mari.

Sugarii prezintă modele predictibile de răspuns la durere în ceea ce privește stresul, nivelurile hormonale, modificările frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și saturației oxigenului. Deși fătul este capabil să genereze un răspuns la stres începând cu aproximativ 23 de săptămâni de gestație, parametrii fiziologici sunt nespecifici și nu sunt neapărat indicatori fiabili ai durerii, în special în rândul acelor nou-născuți bolnavi care pot fi instabili hemodinamic, septici, sau ventilați mecanic. Prin urmare, instrumentele de evaluare a durerii la sugari sunt reprezentate de scale compuse care de obicei combină parametrii fiziologici cu aspectul suferind al pacientului. Răspunsurile comportamentale și fiziologice sunt mai puțin fiabile la sugarii expuși stimulilor novice cronici sau persistenți.

B. **Consecințe medicale și de dezvoltare**

1. **Consecințele medicale și chirurgicale neonatale.** Răspunsurile neonatale la durere pot agrava stările fiziologice precare cum ar fi hipoxia, hipercarbia, acidoza, hiperglicemia, detresa respiratorie și pneumotoraxul. De asemenea pot intervenii modificări ale presiunii intratoracice datorate spiralei diafragmatice și acțiunii vagale produse ca răspuns la durere după proceduri invazive, ce precipită evenimentele hipoxice și modifică furnizarea oxigenului și a fluxului sanguin cerebral. Studiile recente ale răspunsurilor chirurgicale la durere au arătat un parcurs stabil intraoperator și o recuperare postoperatorie îmbunătățită la sugarii care au primit analgezie perioperatorie și anestezie.
2. **Neurodezvoltarea.** Există nou-născuții care au capacitatea de a-și forma memoria implicită a durerii, generând consecințe comportamentale negative ale durerii netratate. Studiile comportamentale și neurologice sugerează că nou-născuții prematuri care experimentează numeroase proceduri dureroase și stimuli nocivi sunt mai puțin receptivi la stimulii dureroși până la vârsta corectată de 18 luni. Nou-născuții de sex masculin circumcișși cu analgezie ușoară sau fără analgezie, au prezentat răspunsuri dureroase semnificativ mai mari când au fost imunizați la vârsta de 2, 4 și 6 luni comparativ cu nou-născuții de sex masculin care nu au fost circumcișși, sau care au primit analgezie adecvată. Dovezile sugerează că durerea și stresul neonatal influențează neurodezvoltarea și afectează percepțiile ulterioare ale stimulilor dureroși, raspunsurile comportamentale precum și prevenirea și controlul durerii care ar putea fi benefice sugarilor. Nou-născuții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace pentru persistența de canal arterial (PDA) care au primit mai puțină analgezie opioidă au prezentat un răspuns la stres semnificativ mai mare asociat cu multiple morbidități postoperatorii comparativ cu sugarii care au primit analgezie opioidă adecvată.

Există câteva studii clinice randomizate, amănunțite, cu privire la gestionarea durerii nou-născuților. Un astfel de studiu (studiul NEOPAIN) a evaluat analgezia preventivă prin perfuzie cu morfină de până la 14 zile la nou-născuții prematuri ventilați și nu a arătat nicio diferență generală în rezultatul primar (moartea neonatală, hemoragia intraventriculară severă [IVH] sau leukomalacia periventriculară) între placebo și grupurile tratate premeditat cu morfină. Îngrijorările au apărut totuși, atunci când analizele post-hoc au arătat un risc crescut de apariție a IVH severe în rândul copiilor tratați cu

perfuzie cu morfină – în subgrupul nou-născuților de 27-29 săptămâni de gestație. Analizele ulterioare au sugerat că rezultatele negative au fost limitate la nou născuții hipotensivi înainte de terapia cu morfină. Aceste date indică faptul că tratamentul profilactic cu morfină ar trebui să se limiteze la sugarii normotensivi. Există studii limitate privind consecințele pe termen lung ale analgeziei opioide la sugari și studii preliminare care arată rezultate mixte. Riscul potențial asociat cu utilizarea morfinei, așa cum este indicat în studiul NEOPAIN, trebuie pus în balanță comparative cu riscul durerii netratate în populația neonatală, luând în calcul inclusiv creșterea sensibilității ulterioare la stimulii dureroși și efectele potențial negative ale neurodezvoltării. Studiile pe animale sugerează că morfina poate fi neuroprotectivă sau neurotoxică în funcție de prezența sau absența durerii, dar modul în care această consecință se traduce la nou-născuți este necunoscut. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru identificarea opțiunilor sigure și eficiente de gestionare a durerii atât la nou născuții la termen cât și la cei prematuri.

II. COMITETUL ACADEMIEI AMERICANE PEDIATRICE FETALE ȘI NEONATALE A ELABORAT PRINCIPIILE DE PREVENIRE ȘI MANAGEMENT AL DURERII ȘI STRESULUI NEONATAL

A. Componentele neuroanatomice și sistemele neuroendocrine ale nou-născutului sunt suficient de dezvoltate pentru a permite transmiterea stimulilor dureroși.

B. Expunerea copilului la dureri prelungite sau severe poate crește morbiditatea neonatală.

C. Sugarii care au suferit dureri în timpul perioadei neonatale pot răspunde diferit la evenimentele dureroase ulterioare.

D. Intensitatea durerii și efectele analgeziei pot fi evaluate la nou-născuți folosind instrumente validate.

E. De obicei nou-născuții sunt greu de consolat când este necesară analgezia.

F. Lipsa răspunsurilor comportamentale (inclusiv plânsul și mișcarea) nu indică neapărat absența durerii.

G. Intensitatea durerii în cazul procedurilor dureroase anticipate de la puncționare la chirurgia abdominală diferă dramatic. Gândirea atentă și planificarea ajută echipa de asistență medicală să dezvolte un plan adecvat de gestionare a durerii înaintea producerii sau a evenimentului dureros.

III. EVALUAREA DURERII ȘI STRESULUI NEONATAL.

În prezent sunt disponibile câteva scale de evaluare a durerii validate și acreditate. Indicatorii comportamentali (ex. expresia facială, plânsul și mișcarea corpului/extremităților), precum și cei fiziologici (ex. tahicardie sau bradicardie, hipertensiune, tahipnee sau apnee, desaturarea, transpirația palmară, semnele vagale) sunt utili în evaluarea nivelului de confort sau discomfort al copilului. Indicatorii biochimici pentru durere și stres cum ar fi nivelul de cortizol din plasmă sau nivelul de catecolamine nu sunt utilizate în mod obișnuit pentru evaluarea clinică, dar pot fi utili pentru cercetare.

Răspunsurile fiziologice la stimulii dureroși includ eliberarea catecolaminelor circulante, accelerarea ritmului cardiac, creșterea tensiunii arteriale și creșterea presiunii intracraniene. Deoarece răspunsul la stres al fătului imatur sau al copilului prematur este diferit de cel al sugarului la termen, vârsta gestațională și vârsta postmenstruală (VPM) trebuie să fie luate în considerare pentru evaluarea răspunsului la durere. Pentru nou-născuții prematuri care suferă o durere, apariția schimbării semnelor vitale asociată cu răspunsul la stres (ex. tahicardie, hipertensiune) și agitație nu este în mod constant evidentă. Chiar și la sugarii cu un răspuns intact la durere, un stimul dureros care persistă de ore sau de zile în afara sistemului nervos simpatic, complică misiunea clinicianului de a evalua în mod obiectiv nivelul de disconfort al copilului.

Modificările semnelor vitale nu sunt specifice durerii și pot fi incerte atunci când sunt folosite ca unic indicator pentru identificarea disconfortului. Modificarea expresiei faciale și a frecvenței cardiace reprezintă cei mai sensibili markeri ai durerii observați atât la nou-născuții la termen cât și prematuri. Până la 25-26 săptămâni, expresia feței este aceeași ca și a copiilor mari. Înainte ca diferitele elemente faciale ale unei grimase cum ar fi sclipirea ochilor să poată fi observate separat. În cadrul profilului durerii nou-născutului prematur (PIPP) scorurile elementelor faciale separate sunt utile pentru a analiza sugarul care poate are o capacitate limitată de a produce și de a susține o grimasă completă.

A. Evaluarea durerii și a stresului la nou-născut

1. Nou-născuții trebuie evaluați pentru durere în mod obișnuit (cel puțin la fiecare 4-6 ore dar și înainte și după procedurile invazive) de către supraveghetorii care sunt instruiți în evaluarea durerii folosind instrumente multidimensionale. Scala de durere folosită ar trebui să ajute personalul califica în vederea reducerii eficiente a durerii. Deoarece micile variații în punctele de notare pot duce la sub- sau supra-tratare, capacitatea persoanelor calificate care folosesc scala de durere ar trebui reevaluată periodic pentru a menține fiabilitatea acestei examinări.
2. Selectarea celui mai potrivit instrument pentru evaluarea durerii neonatale este esențială în managerierea sa. Medicii, asistentele medicale și părinții exprimă percepții diferite ale durerii atunci când sunt prezente răspunsurile durerii la același nou-născut. O părtinire a îngrijitorului îi poate influența atât judecata, cât și acțiunea când evaluează și tratează durerea. Un instrument de evaluare a durerii conform cu intervalul de vârstă, proprietățile psihometrice acceptabile, utilitatea clinică, și fezabilitatea poate reduce părtinirea, chiar dacă nici unul dintre criterii nu este performant. Există multe astfel de instrumente, iar câteva dintre cele mai comune sunt prezentate în Tabelul 70.1.
3. Documentarea durerii este esențială. În general, scorurile de durere care sunt documentate împreună cu semnele vitale pot fi monitorizate cel mai ușor prin metode subtile, astfel încât, durerea necalmată sau toleranța la opioide să poată fi identificată precoce.
4. Pentru că nici un instrument nu este suficient de fiabil pentru identificarea tuturor tipurilor de durere la fiecare sugar, ar trebui să fie incluse în evaluare date individuale despre pacient. Durerea persistentă sau prelungită, asociată cu îngrijirea paliativă sau medicația insuficientă nu poate fi măsurată în mod fiabil folosind instrumentele actuale.

B. Nou-născuții grav bolnavi. Răspunsurile la durere sunt influențate de VPM și de starea comportamentală a copilului. Cele mai multe scale de durere care au fost testate în mod adecvat măsoară durerea acută cum ar fi (înțeparea în călcâi), iar dintre acestea foarte puține instrumente cuantifică durerea acută

Tabelul 70.1. Rezumatul instrumentelor de evaluare a durerii neonatale

Instrument de evaluare a durerii	Vârsta gestațională/vârsta postmenstruală	Componente fiziologice	Răspunsuri comportamentale	Tipul durerii	Reglate pentru prematuritate	Scala metrică
PIPP (Profilul durerii nou-născutului prematur)[1]	28-40 săptămâni	Ritm cardiac, saturația oxigen	Vioiciune, frunte încruntată, clipire, șant nazolabial	Procedural și postoperator	Da	0-21
CRIES (plâns, nevoia de oxigen, creșterea semnelor virale, expresii, insomnie)[2]	32-56 săptămâni	Tensiune arterială, ritm cardiac, saturația oxigen	Plâns, expresii, insomnie	Postoperator	Nu	0-10
NIPS (Scala durerii nou-născutului)[3]	28-38 săptămâni	Respirație	Grimasă, plâns, brațe, picioare, agitație	Procedural	Nu	0-7
COMFORT (sau COMFORT neonatal)[4,5]	0-3 săptămâni (COMFORT neonatal: 24-42 săptămâni)	Răspuns respirator, tensiune arterială, ritm cardiac	Vioiciune, agitație, mișcări fizice, tonus muscular, tensiune facială	Postoperator	Nu	8-40
NFCS (sistem de codificare facială neonatală)[6]	25 săptămâni – termen	Niciunul	Frunte încruntată, clipire, șanț nazolabial, buze deschise, stretch mouth (vertical și orizontal), buză încrețită, limba înghițită, tremur bărbie	Procedural	Nu	0-10
N-PASS (durere neonatală, agitație, scala de sedare)[7]	0-100 zile	Ritm cardiac, frecvență respiratorie, tensiune arterială, saturația oxigen	Plâns, iritabilitate, stare comportamentală, grimasă, extremități/tonus	Durere acută sau prelungită, alte evaluări de sedare	Da	Durere: 0-10 Sedare: –10-0
EDIN (Échelle de la douleur inconfort noveau-né – Neonatal Pain and Discomfort Scale)[8]	25-36 săptămâni	Niciunul	Activitate facială, mișcări ale corpului, calitatea somnului, calitatea contactului cu asistenta, consolare	Prelungită	Nu	0-15
BPSN (Scala durerii Bernese pentru nou născuți)[9]	27-41 săptămâni	Frecvență respiratorie, ritm cardiac, saturația oxigen	Vioiciune, durata plânsului, timpul de calmare, coloratie, frunte încruntată cu clipire, postură	Procedural	Nu	0-27

[1]Stevens B, Johnston C, Petryshen P și colab. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13-22.
[2]Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53-61.
[3]Lawrence J, Alcock D, McGrath P și colab. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Network* 1993; 12: 59-66.
[4]van Dijk M, Roofthooft DW, Anand KJ și colab. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain* 2009; 25: 607-616.
[5]van Dijk M, de Boer JB, Koot HM și colab. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000; 84: 367-377.
[6]Grunau RV, Craig KD. Facial activity as a measure of neonatal pain expression. *Adv Pain Res Ther* 1990; 15: 147-155.
[7]Hummel P, Puchalski M, Creech SD și colab. Clinical reliability and validity of the N-PASS: Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008; 28: 55-60.
[8]Debillon T, Zupan V, Ravault N și colab. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 85: F36-F41.
[9]Cignacco E, Mueller R, Hamers JP și colab. Pain assessment in the neonate using the Bernese Pain Scale for Neonates. *Early Hum Dev* 2004; 78: 125-131.
Sursa: Reprodus cu permisiunea Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga MV. Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol* 2013; 40: 457-469.

prelungită sau durerea cronică. Nou-născuții grav bolnavi pot să nu prezente indicatori de durere datorită gravității bolii lor. Puține scale includ parametrii de non-răspuns care pot fi prezenți la nou-născutul grav bolnav sau la prematurul extrem. Lipsa răspunsului nu înseamnă că sugarul nu simte durerea. Medicul trebuie să se bazeze pe deciziile terapeutice sau pe alte date, cum ar fi tipul bolii, starea de sănătate, factorii de risc ai durerii, maturitatea, manevrele invazive (tuburi toracice), medicamente la care sugarii răspund și proceduri dureroase programate. Instrumentele deja existente nu țin cont de prematurii extrem de mici, ale căror răspunsuri imature fiziologice și comportamentale sunt dificil de interpretat. Sugarii cu insuficiență neurologică pot reacționa la durere similar cu nou-născuții la termen sănătoși, deși intensitatea răspunsului poate fi diminuată. Răspunsul la durere poate fi crescut în mod individual la nou-născuți, pe baza istoricului și a managementului evenimentelor dureroase anterioare.

C. **Durerile cronice sau prelungite.** Indicatorii fiziologici și comportamentali pot fi deosebit de diferiți atunci când durerea este prelungită. Sugarii pot deveni pasivi cu puține mișcări ale corpului, expresie facială șteasră sau absentă, frecvență cardiacă și respiratorie scăzută și, în consecință, consum redus de oxigen. Asistentele pot interpreta eronat aceste evenimente indicând faptul că acești sugari nu simt durerea datorită lipsei răspunsurilor fiziologice sau comportamentale. Calitatea și durata somnului, alimentația, calitatea interacțiunilor și a consolabilității combinate cu factorii de risc pentru durere pot indica mai precis durerea persistentă. Un instrument promițător pentru evaluarea durerii prelungite la nou-născuții prematuri este EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Ne, durerea neonatală și scala de disconfort), deși evaluarea psihometrică este incompletă. Există dovezi că expunerea repetată și/sau prelungită la durere poate crește răspunsul durerii (hiperalgezia) la o stimulare dureroasă ulterioară și poate duce chiar la senzație de durere în prezența unor stimuli nedureroși (alodinia).

IV. MANAGEMENT: PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL DURERII. Atenția sporită asupra procedurilor diagnostice, terapeutice sau chirurgicale cel mai frecvent efectuate în unitatea de terapie intensivă neonatală (UTINN) este fundamentală pentru elaborarea strategiilor adecvate nivelurilor ușoare, moderate sau severe de durere. Aceasta ar trebui să ia în considerare anamneza, starea clinică și VPM a pacientului. Lezarea tegumentului ca rezultat al procedurilor dureroase (Tabelul 70.2) are câteva opțiuni disponibile pentru gestionarea durerii.

Personalul medical utilizează deseori măsuri nonfarmacologice pentru ameliorarea durerii. Atunci când sunt utilizate în mod corespunzător, aceste metode de reducere a durerii s-au dovedit a fi eficace și pot fi, de asemenea, utilizate ca adjuvant al tratamentului farmacologic al durerii.

A. **Modificarea mediului.** Procedurile dureroase sau stresante ar trebui să fie revizuite zilnic pentru a reduce prelevarea redundantă sau nejustificată a probelor de sânge. Combinarea procedurilor dureroase cu îngrijirea nonurgentă, de rutină sau cu manipularea poate intensifica experiența durerii.

1. **Lumina.** Ochii unui copil trebuie protejați de lumină mai ales când se practică proceduri cu lumină intensă sau copilul este poziționat astfel încât lumina îi ajunge pe față.

Tabelul 70.2. Rezumatul procedurilor și recomandărilor analgeziculuI

Proceduri tegument lezat*,†	Intervenții propuse	Comentarii
Înțeparea în călcâi	Utilizarea măsurilor nefarmacologice + lanțetă mecanică, stoarcerea călcâiului este cea mai dureroasă fază	Puncția venoasă este mai eficientă, mai puțin dureroasă; anestezicele locale, algocalminul, încălzirea călcâiului nu reduce durerea cauzată de înțepare
Puncția venoasă	Măsurile nefarmacologice, utilizarea locală de anestezice	Necesită mai puțin timp și mai reeșantionare decât înțeparea
Puncția arterială	Măsurile nefarmacologice, utilizarea locală și subcutanată de anestezice	Mai dureroasă decât puncția venoasă
Canularea intravenoasă	Măsurile nefarmacologice, utilizarea locală de anestezice	—
Plasarea liniei centrale	Măsurile nefarmacologice, utilizarea locală de anestezice, opioidele în doze mici sau sedarea profundă bazată pe factorii clinici	Unele centre preferă utilizarea anesteziei generale
Înțeparea în deget	Măsurile nefarmacologice și utilizarea dispozitivelor mecanice	Puncția venoasă este mai eficientă, mai puțin dureroasă; anestezicele locale, acetaminofenul, sau încălzirea nu pot reduce durerea la apăsarea cu degetul
Injecția subcutanată	Evitați, dacă este posibil, utilizați măsurile nefarmacologice și anestezicele locale dacă procedura nu poate fi evitată	—
Injecția intramusculară	Evitați, dacă este posibil, utilizați măsurile nefarmacologice și anestezicele locale dacă procedura nu poate fi evitată	—
Puncția lombară	Măsurile nefarmacologice și anestezicele locale, infiltrarea lidocainei, poziționarea atentă	Utilizarea IV a analgeziculuI/sedativului, dacă pacienții sunt intubați și ventilați

(continuare)

Tabalul 70.2. Rezumatul procedurilor și recomandărilor analgeziculuI *(Continuare)*

Proceduri tegument lezat*,†	Intervenții propuse	Comentarii
Linia periferică arterială	Măsurile nefarmacologice și anestezicele locale, infiltrarea lidocainei, se ia în considerare opioidele IV	—
Circumcizia	Măsurile nefarmacologice și anestezicele locale, infiltrarea lidocainei, acetaminofenul IV/PO înainte și după procedură	Infiltrarea lidocainei la nivel distal, inelar sau blocurile nervoase ale penisului dorsal (DPNB); lidocaina liposomală este mai eficientă decât DPNB
Aspirația vezicii suprapubian	Măsurile nefarmacologice și anestezicele locale, infiltrarea lidocainei,se ia în considerare fentanilul IV (0,5-1,0 mcg/kg)	—
Reducerea arterială sau venoasă	Măsurile nefarmacologice și anestezicele locale, infiltrarea lidocainei, fetanilul IV (1-2 mcg/kg), se ia în considerare sedarea profundă	Cele mai multe reduceri arteriale sau venoase pot fi evitate, se ia în considerare radiologia intervențională
Inserția cateterului central periferic (ICCP)	Măsurile nefarmacologice și anestezicele locale, infiltrarea lidocainei,se ia în considerare fetanilul IV (1 mcg/kg) sau ketamina IV (1 mg/kg)	Unele centre preferă utilizarea sedării profunde sau anestezia generală
Canularea ECMO	Propofol 2-4 mg/kg, ketamina 1-2 mg/kg, fentanil 1-3 mcg/kg, relaxant muscular dacă este necesar	—
Intubația traheală (ex. pentru ventilația mecanică)	Prescrieți fentanil (1 mcg/kg) sau morfină (10-30 mcg/kg), cu midazolam (50-100 mcg/kg), ketamina (1 mg/kg), utilizați relaxant muscular doar dacă medicul are experiență, se ia în considerare atropina	Superioritatea unui medicament față de altul nu a fost investigată
Inserția tubul gastric	Măsurile nefarmacologice, se ia în considerare geluri anestezice locale	Efectuați rapid, utilizați lubrifiant, evitați rănirea

(continuare)

Tabelul 70.2. *(Continuare)*

Proceduri tegument lezat*,†	Intervenții propuse	Comentarii
Fizioterapia toracică	Poziționarea blândă, fentanyl (1 mcg/kg) dacă un tub toracic este prezent	Evitați zonele rănite sau tegumentul inflamat, zonele cu canale de scurgere sau cateterele
Îndepărtarea cateterului IV	Tampon cu solvent, se iau în considerare măsuri nefarmacologice	—
Tratamentul rănilor	Măsuri nefarmacologice, utilizarea anestezicelor locale, se iau în considerare opioide în doze mici, sau sedarea profundă pe baza gradului de prejudiciu	Vezi și „Schimbarea pansamentului“
Cateterizarea ombilicală	Măsuri nefarmacologice, acetaminofenul IV (10 mg/kg), evitați suturile tegumentului	Țesutul cordonului nu este inervat, dar se evită leziunile tegumentului
Comprimarea vezicii urinare	Se iau în considerare măsurile nefarmacologice, acetaminofenul IV (10 mg/kg) dacă sunt severe sau prelungite	—
Detubarea traheală	Utilizați tampon cu solvent pentru bandă, se iau în considerare măsurile nefarmacologice	—
Schimbarea pansamentului	Măsurile nefarmacologice, anestezicele locale, se ia în considerare sedarea profundă dacă este extinsă	—

*Măsurile nefarmacologice includ suzetă, zaharoză orală, înfășat, contactul piele la piele cu mama.
†Frecvența procedurilor poate fi redusă fără sacrificarea asistenței intensive neonatale.
Sursa: Reprodus cu permisiune din Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014;41(4):895–924.

2. **Sunetul** adesea apare la niveluri și frecvențe care perturbă odihna și somnul pacienților nou-născuți. Se depun eforturi considerabile pentru a minimiza nivelele de zgomot asigurând astfel un mediu odihnitor în secție sau în jurul patului.
3. **Poziționarea** confortabilă a nou-născuților este o abilitate a personalului medical care trebuie dobândită. Această abilitate devine și mai importantă atunci când factorii de risc pentru durere sunt prezenți. Poate fi necesară utilizarea unor dispozitive de susținere a poziției pentru a ajuta la obținerea confortului și pentru a spori efectele altor forme de management al durerii.

4. **Aranjarea facilă** sau „înfăşurarea mâiniilor" constă în plasarea mâini pe capul, spatele sau picioarele copilului, menţinând extremităţile flexate şi izolate aproape de trunchi; în cazul în care copilul nu este restrâns, dar poate împinge cu blândeţe împotriva restrângerii, deplasându-se după cum este necesar. Această tehnică a avut succes în ameliorarea durerii provocate de aspiraţia endotraheală şi înţeparea în călcâi.
5. **Îngrijirea piele-la-piele (STS, skin to skin)** sau „kangaroo care" se realizează atunci când copilul este aşezat pe pieptul unui părinte în interiorul hainelor, îmbrăcat doar într-un scutec şi cu căciulă, având o pătură caldă aşezată peste copil. Enzimele şi hormonii care sunt eliberaţi în timpul STS ridică în mod chimic pragul durerii ceea ce duce la o toleranţă mai bună a procedurilor dureroase şi la reducerea răspunsului prin plâns. Efectul analgesic generat prin STS, cât şi prin aranjarea facilă, durează atâta timp cât procedura este aplicată pe copil.

   Stimularea multisensorială, masajul şi terapia prin muzică pot fi utile pentru gestionarea durerii. Aceste intervenţii au nevoie de mai multe investigaţii pentru a înţelege cum funcţionează şi dacă sunt mai mult sau mai puţin eficiente şi mai sigure decât alte opţiuni.

B. **Intervenţiile nefarmacologice** constau în analgezie mediată de gust combinată în mod frecvent cu limitarea mediului, a atingerilor sau a facilitării alăptării dar şi cu sugerea non-nutritivă şi menţinerea STS.

1. **Soluţiile cu gust dulce** (zaharoză sau glucoză) administrate oral timp de 2 minute, chiar înainte de efectuarea unei proceduri dureroase scad răspunsul la durere al sugarilor cu vârsta de până la 12 luni (Fig. 70.1). În cazul procedurilor dureroase repetate, analgezia mediată de gust este mai eficientă decât modificarea mediului în sine.
   a. Pentru proceduri care durează mai mult de 5 minute, administrarea repetată a soluţiilor dulci ar trebui luată în considerare.
   b. Nu a fost stabilită dozarea optimă a acestor soluţii. Rezultatele pe termen lung ale administrării repetate de soluţii dulci la sugari şi la nou-născuţii prematuri nu sunt cunoscute încă. O revizuire recentă a unor studii prezintă preocupări privind dozarea sau utilizarea repetată a zaharozei la prematurii extrem de mici sau la nou-născuţii grav bolnavi datorită datelor limitate ale rezultatelor pe termen lung.
   c. Soluţiile cu gust dulce trebuie să fie administrate pe limbă unde sunt concentrate papilele gustative pentru gustul dulce. Ele nu sunt eficiente dacă se administrează prin sondă nazogastrică.
   d. Aceste soluţii pot fi chiar mai eficiente atunci când sunt combinate cu alte strategii nonfarmacologice cum ar fi sugerea non-nutritivă (a degetului sau a mănuşii).
2. **Alăptarea** este o strategie eficientă de intervenţie în cazul durerii facilitând descreşterea atât a timpului de plâns cât şi a reacţiei la durere. Acest lucru se datorează dulceţii din laptele matern sau efectelor alăptării combinate cu atingerea STS, mirosul, atingerea, izolarea şi atmosfera senzorială generală.
   a. Avantajul suplimentar al acestei abordări este reprezintat de faptul că mamele au un rol activ în ameliorarea durerii copiilor lor.
   b. Efectul laptelui matern ca analgezic singular este incert. Unele studii arată că laptele poate fi la fel de eficace ca zaharoza, dar altele susţin că acesta este la fel de eficient ca şi apa pentru gestionarea durerii.

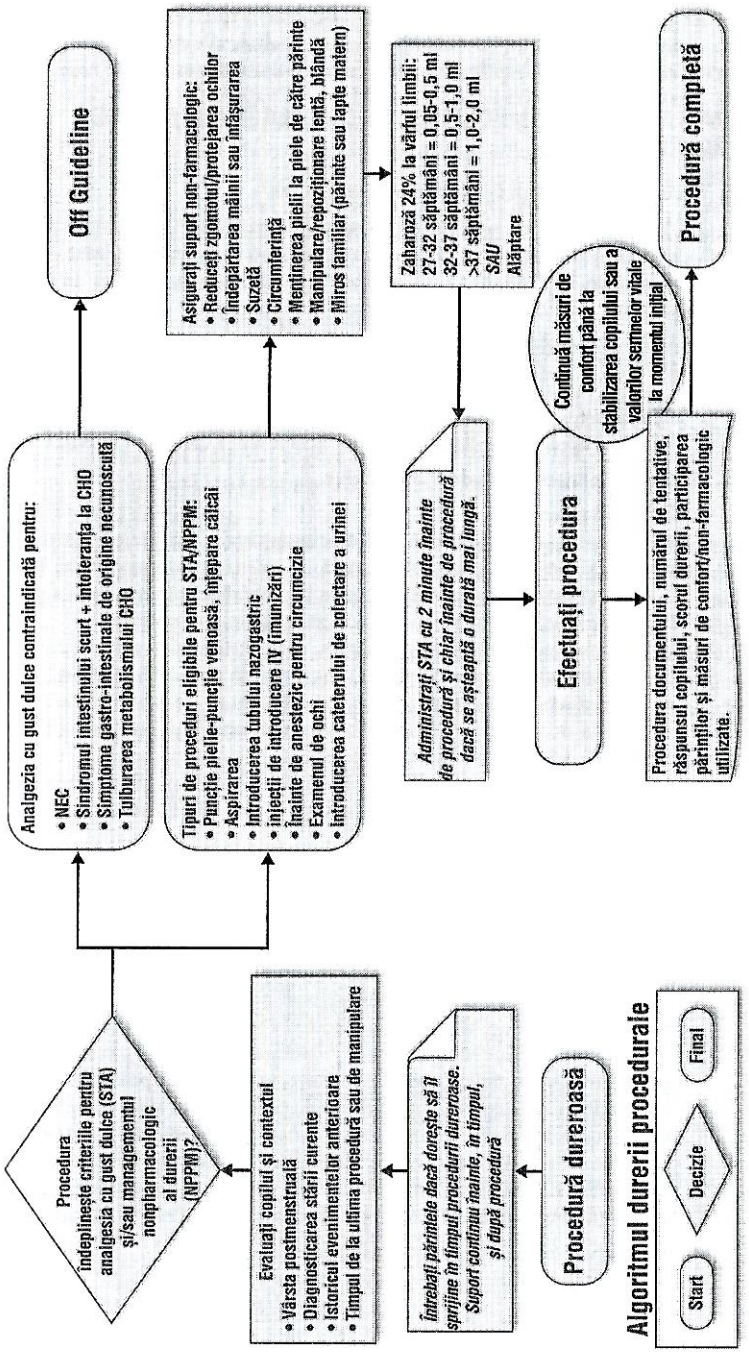


Figura 70.1. Algoritmul durerii procedurale pentru intervenţiile minore. NEC, enterocolita necrotizantă; CHO, carbohidraţi.

3. Sugerea non-nutritivă este mai eficientă atunci când este utilizată împreună cu soluțiile dulci (glucoză sau zaharoză). Atâta timp cât nou-născutul suge, proprietățile analgezice ale acestui proces sunt menținute.

V. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL DURERII ÎN FUNCȚIE DE PROCEDURĂ

A. Analgezia pentru procedurile minim invazive

1. Anestezicele topice, cum ar fi lidocaina-prilocaina (EMLA), sunt sigure și eficiente pentru anumite proceduri, cum ar fi puncția venoasă, canularea venoasă și puncția lombară, dar sunt ineficiente în cazul înțepării pentru recoltarea sângelui. Agenții topici trebuie utilizați cu prudență iar repetarea dozelor ar trebui să fie limitată, deoarece acestea pot fi toxice atunci când sunt utilizate pe suprafețe mari ale pielii în cantități substanțiale. EMLA este contraindicată la copiii cu vârsta <1 an, care iau concomitent agenți methemoglobinici (sulfați, acetaminofen, fenobarbital). Noile anestezice topice (ex. 4% tetracaină și 4% lidocaină lipozomală) sunt utile dar nu sunt la fel de eficiente ca EMLA.

B. Analgezia pentru procedurile invazive

1. Principii generale
   a. Prevenirea durerii comparativ cu tratamentul: analgezia opioidă administrată pe o perioadă programată ca măsură preventivă ajută la reducerea dozei totale de analgesic și la îmbunătățirea controlului durerii în comparație cu dozarea analgezică „după cum este necesar".
   b. Prematuritatea: Durerea prematurului cu suferință acută trebuie asumată și tratată deoarece el poate fi incapabil să răspundă la stresul semnalat de disconfort. Incapacitatea nou-născutului de a oferi un răspuns adecvat la durere este relevantă, în special atunci când prematurul este extrem de mic sau stimulul dureros este sever și/sau prelungit.
   c. Academia Americană de Pediatrie (AAP) nu recomandă administrarea de rutină a preparatelor opioide în timpul ventilației mecanice la nou-născuții prematuri.
   d. Opioidele și sedativele (ex. benzodiazepinele) sunt adesea folosite în tratamentul nou-născuților în stare critică supuși fie unui diagnostic invaziv sau foarte dureros fie unor proceduri terapeutice dureroase.
   e. Amintirea durerii este cel mai important obiectiv. Prin urmare, tratamentul cu analgezice este recomandat pentru sedare fără analgezie.
   f. Cele mai comune opioide utilizate sunt morfina și fentanilul; cu toate acestea, se folosesc și alte preparate inclusiv sufentanilul, tramadolul, sau opioidele cu acțiune scurtă, cum ar fi alfentanilul și remifentanilul.
   g. Pentru cele mai multe proceduri invazive, se recomandă **premedicația** farmacologică. Cu excepția cazurilor de intubație de urgență când este posibil ca această metodă să nu fie fezabilă, însă nou-născuții ar trebui să fie premedicați pentru restul procedurilor invazive. Exemple de proceduri pentru care este indicată premedicația includ intubația electivă, inserția sau îndepărtarea tubului toracic, plasarea cateterului arterial periferic, chirurgia cu laser și circumcizia.

2. **Intubația** (vezi Ghidurile sedării în intubație)
   a. AAP recomandă administrarea Fentanylului 1-3 μg/kg. Acesta trebuie să fie perfuzat lent (nu mai mult de 1 μg/kg/minut) pentru a evita complicațiile precum rigiditatea peretelui toracic. Ca o alternativă la Fentanil, remifentanilul a fost recomandat pentru utilizare atunci când este nevoie un opioid cu acțiune scurtă.
   b. Pentru nou-născuții >35 de săptămâni VPM, se poate utiliza midazolamul 0,1 mg/kg în combinație cu analgezia opioidă pentru a diminua agitația și eventualele mișcări legate de traumă.
   c. Adăugarea unui relaxant muscular cu acțiune scurtă după administrarea analgeziculuI poate reduce durata procedurii și numărul de încercări necesare, minimizând astfel eventualul risc de desaturare severă. Înainte de a adăuga un relaxant muscular cu durată scurtă de acțiune (rocuronium, succinilcolina) în timpul intubației, trebuie asigurat controlul căilor respiratorii și al abilităților de a efectua o ventilație eficientă pe mască și balon.

3. **În timpul ventilației mecanice**
   a. Ghidul AAP privind gestionarea durerii nu recomandă de rutină perfuziile continue cu opioide la nou-născuții ventilați mecanic datorită apariției efectelor adverse pe termen scurt și a lipsei datelor privind consecințele pe termen lung.
   b. Dacă analgezia este necesară, se instituie Fentanil 0,5-2 μg/kg sau morfină 0,02-0,1 mg/kg care poate fi administrată sub formă de perfuzie continuă sau intermitentă la fiecare 4 ore.

4. **Circumcizia**
   a. Tratamentul durerii include atât analgezia cu zaharoză (24%) cât și acetaminofen 15 mg/kg, iar pentru procedură se utilizează obstrucția dorsală a penisului sau obstrucția inelului cu lidocaină de 0,5%, maxim 0,5 ml/kg.
   b. Asigurarea poziționării extremităților superioare folosind o pătură sau contenția membrelor inferioare poate scădea stresul medical de imobilizare.
   c. Urmând procedura, un nou-născut poate beneficia de acetaminophen 10 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 24 de ore (doza totală nu trebuie să depășească 40 mg/kg).

5. **Tuburile de drenaj toracic**
   a. Analgezia pentru inserția tubului de drenaj cuprinde următoarele:
      i. Măsuri generale nonfarmacologice
      ii. Analgezie sistemică cu opioide cu acțiune rapidă, cum ar fi Fentanylul
      iii. Infiltrarea lentă a un anestezic local în zona de puncție înainte de incizie cu excepția cazului în care există o instabilitate amenințătoare de viață.
   b. Staționarea tuburilor de drenaj toracic
      i. Disconfortul cauzat de staționarea tuburilor de drenaj toracic variază. Managementul durerii prin măsuri generale nonfarmacologice, acetaminofen și opioide este individualizat pe baza evaluării durerii copilului.
   c. Analgezia pentru îndepărtarea tuburilor de drenaj toracic cuprinde următoarele:
      i. Măsurile generale nonfarmacologice (în special poziționarea/contenția)
      ii. Analgezie sistemică cu acțiune rapidă și debut rapid.

6. **Procedurile oftalmologice**
   a. Datele arată că administrarea picăturilor anestezice, sucroza și contenția reduce răspunsul copilului la durere în timpul examinărilor oculare pentru retinopatia de prematuritate.
   b. Nu există date privind efectele iluminării puternice după dilatarea necesară examinărilor oculare. O abordare atentă minimizează disconfortul după o examinare prin diminuarea iluminării sau prin protejarea ochiilor copilului timp de 4-6 ore.

c. Chirurgia retiniană ar trebui să fie considerată urgență majoră și prin urmare în aceste cazuri ar trebui administrat un analgezic opioid eficient.

7. **Analgezia postoperatorie.** Leziunile țesuturilor, ce apar în timpul tuturor formelor de intervenții chirurgicale, dau răspunsuri fiziologice profunde. Cu cât aceste răspunsuri sunt mai evidente, cu atât morbiditățile sunt mai mari. Astfel, minimizarea răspunsurilor endocrine și metabolice față de intervenția chirurgicală prin reducerea durerii a arătat o îmbunatățire semnificativă a rezultatelor postoperatorii la nou-născuți. Anticiparea și planificarea managementului durerii este esențială pentru succesul oricărui program de gestionare a durerii. Informațiile care ajută la procesul de planificare, includ VPM, acuitatea, comorbiditățile, tipul procedurii sau intervenției chirurgicale și suportul respirator asociind comunicarea standard de transfer pentru reducerea variațiilor în gestionarea durerii.

a. Spitalele în care se efectuează intervenții chirurgicale pentru nou-născuți trebuie să dețină un protocol pentru managementul durerii în colaborare cu anestezia, chirurgia, neonatologia, asistența medicală și farmacia. Anestezia și analgezia eficientă are rolul de a preveni durerea intraoperatorie, răspunsurile la stres și de a asigura controlul adecvat al durerii postoperatorii.

b. Îmbunătățirea managementului durerii și a rezultatelor terapeutice la nou-născuți necesită o abordare de echipă și o strategie multidimensională bine coordonată pentru reducerea durerii. Un algoritm de dure ghidează practic și oferă un standard de îngrijire pentru majoritatea sugarilor în perioada postoperatorie (Fig. 70.2). Factorii luați în considerare pentru dezvoltarea unui management postoperator al durerii includ următoarele:

i. Istoricul durerii și utilizarea anterioară a opiaceelor/sedativelor
ii. Severitatea procedurii (invazivitatea, timpul de anestezie și cantitatea de țesuturi manipulate)
iii. Asistarea respirației postoperator (intubație extinsă preconizată, intubație pe termen scurt sau fără intubare)
iv. Nivelul de sedare dorit postoperator

c. Scopul managementului durerii postoperatorii este analgezia preventivă mai degrabă decât încercarea recuperării după apariția durerii. Sensibilizarea centrală este indusă de unii stimuli nocivi, dar și de administrarea analgezicelor imediat postoperator (înainte de „trezire" în cazul anesteziei generale) care poate preveni hiperexcitabilitatea spinală și superspinală cauzată de durerea acută, ducând la utilizarea scăzută a analgezicelor.

d. Opioidele reprezintă baza analgeziei postoperatorie după o intervenție chirurgicală moderată/majoră în absența anesteziei regionale. În perioada imediat postoperatorie, opioidele sunt cele mai eficiente atunci când se administrează la intervale regulate sau continuu. Dacă este necesară (PRN), dozarea poate duce la o întârziere a tratamentului, la ratarea unor doze, sau la niveluri fluctuante ale medicamentelor ce nu asigură ameliorarea adecvată a durerii. Morfina și Fentanilul asigură un grad similar de analgezie. Morfina are efect sedativ bun, risc mic de rigiditate a peretelui toracic și prezintă toleranță scăzută, însă are risc mai mare de hipotensiune. Fentanilul are debut rapid; durată scurtă de acțiune; și efect slab asupra motilității gastrointestinale (GI), hemodinamicii și retenției urinare.

e. Eliminarea opioidelor poate fi influențată de recircularea enterohepatică și de concentrațiile plasmatice crescute ale acestor produse; prin ur-

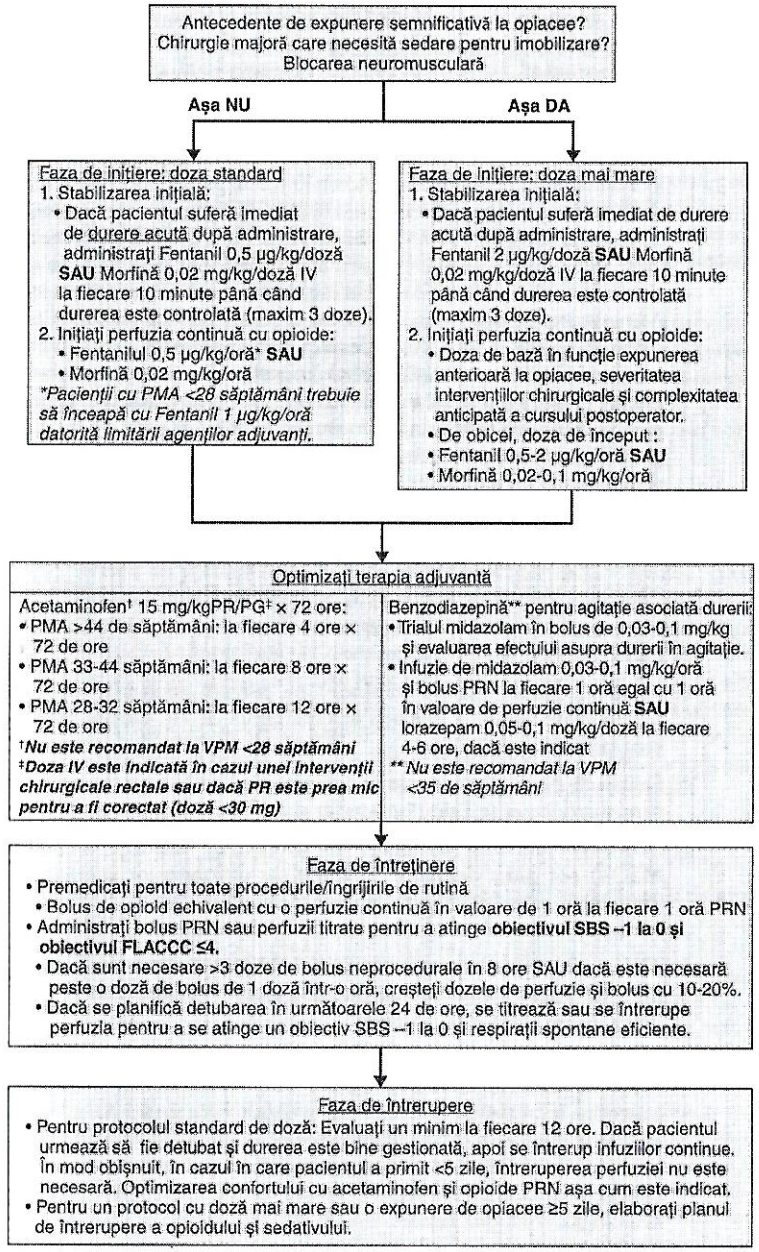


Figura 70.2. Algoritmul de gestionare a durerii postoperatorii pentru intervenții chirurgicale moderate/majore. postadministrare, postoperator; IV, intravenos; VPM, vârsta postmenstruală; PR, per rect; PG, per gastric; PRN, după cum este necesar; SBS, scara de comportament de stat; FLACCC fețe, picioare, activitate, plâns, scală de consolabilitate.

mare, monitorizarea privind efectele secundare trebuie menținută timp de mai multe ore după întreruperea opioidelor.

f. Acetaminofenul este adesea utilizat ca adjuvant în anesteziile locale iar opioidele se folosesc pentru gestionarea durerii postoperatorii. Acetaminofenul a fost administrat pentru a asigura o analgezie eficientă, ca adjuvant al anesteziei locale sau în terapia cu opioide pentru scăderea expunerii cumulative a opioidului la nou-născuți, postoperator. Acetaminofenul poate fi administrat imediat după intervenția chirurgicală ca adjuvant când este indicat. Acetaminofenul nu este recomandat dacă VPM <28 săptămâni datorită efectelor farmacocinetice inadecvate. Acetaminofenul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică; în acest caz pot fi indicate doze mai mici sau terapii alternative. Administrarea pe cale rectală este evitată la pacienți la care s-au efectuat proceduri anorectale; în mod alternativ, calea enterală poate fi utilizată dacă există motilitate GI adecvată. Se utilizează acetaminofen intravenos atunci când celelalte căi de administrare nu sunt disponibile. Administrarea acetaminofenului pentru gestionarea durerii după anunite proceduri nu și-a dovedit eficiența.

g. Analgezia postoperatorie este utilizată atâta timp cât evaluarea durerii și starea clinică indică faptul că este necesară. Intervalele de administrare sau dozele pot fi ajustate dacă durerea este bine controlată.

h. Metodele nefarmacologice de gestionare a durerii trebuie optimizate în plus față de minimizarea stimulilor nocivi. Folosirea tehnicilor de distracție și alte măsuri nonfarmacologice ajută la scăderea anxietății.

C. Benzodiazepinele și alte sedative sunt adesea administrate în combinație cu medicamentele pentru durere.

1. Sedativele (adică benzodiazepinele) nu asigură analgezia, dar pot fi administrate pentru a gestiona agitația legată de alți factori, cum ar fi ventilația mecanică.
2. Sedativele pot fi administrate postoperator în combinație cu analgezicele pentru reducerea utilizării opiaceelor și a efectelor adverse asociate.
3. Benzodiazepinele și opioidele cu proprietăți sedative (Fentanilul, MSO4) pot cauza detresă respiratorie, iar utilizarea lor ar trebui să se limiteze la cazurile în care depresia respiratorie poate fi recunoscută prompt și tratată de medicii cu experiență în terapia respiratorie.
4. Trebuie să se acorde atenție administrării benzodiazepinelor la pacienții <35 săptămâni VPM datorită potențialului de neurotoxicitate, inclusiv inducerea mișcărilor mioclonice.
5. Studiile pe rozătoare au arătat că expunerea la benzodiazepine extinde apoptoza corticală, modifică receptorii acidului aminobutiric (GABA) și determină tulburări comportamentale și cognitive pe termen lung. Astfel, se recomandă utilizarea prudentă a sedativelor în timpul dezvoltării precoce a creierului. În plus studiile privind utilizarea infuziilor de midazolam la nou-născuții prematuri au evidențiat concluzii contradictorii privind rezultatele neurologice. Datorită acestor rezultate, utilizarea infuziilor de midazolam la nou-născuții prematuri nu poate fi în prezent recomandată.

D. Naloxona pentru inversarea efectelor secundare ale opioidului. Naloxona (Narcan) este folosită pentru tratarea efectelor secundare ale opioidelor, cel mai

frecvent întâlnită fiind depresia respiratorie, deși pruritul și vărsătura apar, și ele, la nou-născuți. Pruritul la un nou-născut se poate manifesta ca agitație și creșterea mișcărilor în încercarea de a atenua simptomele. La un copil care primește analgezie opioidă, se administrează cu atenție naloxonă ce poate fi utilizată pentru a inversa efectele adverse fără exacerbarea durerii. În cazul în care starea clinică a copilului permite, se ia în considerare titrarea administrării de naloxonă, în trepte de 0,05 mg/kg până când efectele secundare sunt inversate. De notat, pentru a inversa efectul advers al peretelui thoracic și rigiditatea laringiană, echipamentele de gestionare ale căilor respiratorii și agenții blocanți neuromusculari trebuie să fie imediat disponibili în caz de hipoxemie severă și de incapacitate ventilatorie dacă efectele nu se inversează prompt prin administrarea de naloxonă.

E. Toleranța la opioide. Administrarea prelungită de opioide poate dezvolta toleranță; manifestată prin durere recidiveantă, somn perturbat iar nou-născutul poate prezenta un strigăt (plâns) ascuțit sau tremurături în timpul manipulării. Sugarii nu pot interacționa cu părinții sau îngrijitorii lor, așa cum au făcut-o când durerea a fost bine controlată. În acest caz, este necesară creșterea dozei, de obicei în trepte de 10-20%, pentru ameliorarea simptomelor.

F. Întreruperea opioidelor și sedativelor. Utilizarea prelungită a opioidelor și sedativelor poate determina dependență fizică iatrogenă. Opiaceele și sedativele sunt întrerupte cu scopul de a evita atât expunerea excesivă la aceste medicamente, cât și simptomele în caz de sevraj (vezi Capitolul 12). Efectele pe termen lung ale expunerii la acești agenți privind neurodezvoltarea neonatală nu sunt încă elucidate. Nou-născuții expuși la doze continue sau mai mari de opioide timp de 5 zile prezintă risc crescut de sevraj opioid; prin urmare, se recomandă întreruperea treptată a acestor substanțe. Sevrajul opioid este prevalent și poate apărea mai devreme la sugarii care primesc Fentanil comparativ cu cei care primesc morfină. Ar trebui dezvoltat un plan de întrerupere a opioidelor și sedativelor care să fie individualizat înainte de punerea în aplicare. Factorii luați în considerare pentru elaborarea unui astfel de plan includ următoarele:

1. Durata expunerii la opioide și sedative
2. Istoricul expunerii și utilizării anterioare a opiaceelor și sedativelor
3. Stabilitatea pacientului și capacitatea de a tolera simptomele de sevraj
4. Alimentația enterală
5. Accesul intravenos

Opioidele și sedativele sunt întrerupte procentual, pacientul este conștient atunci când începe întreruperea, de obicei cu 10%. De exemplu, unui pacient care primește morfină 0,2 mg/kg/oră i se va începe întreruperea sedării cu 10% din doză sau 0,02 mg/kg la fiecare sesiune. Frecvența întreruperii este adaptată individual; la fiecare 8-12 ore pentru o durată moderată de expunere și la fiecare 24-48 de ore pentru durate mai mari de expunere. Această strategie continuă pe parcursul întreruperii, cu excepția situației în care apar simptomele de sevraj sau starea general se modifică. Întreruperea este individualizată în continuare prin utilizarea unui plan de evaluare a sevrajului, cum ar fi Sistemul de Evaluare a Abstinenței Neonatale de la Finnegan pentru a monitoriza simptomele și a ghida frecvența de întrerupere și potențialele doze necesare pentru sistarea terapiei.

Metodele non-farmacologice de confort sunt esențiale în completarea minimizării stimulilor nocivi. Eliminarea stimulilor nocivi de mediu, protejarea somnului, legănarea, au fost folosite pentru a susține sugarii în timpul sevrajului. În general, alimentația ar trebui încurajată și poate fi luată în considerare alimentația continuă dacă nu se tolerează alimentația în bolus. Evaluarea sevrajului este continuată timp de 72 de ore după ce opiaceele și/sau sedativele au fost întrerupte fără să există manifestări ale simptomelor de sevraj.

G. **Analgezia epidurală** reprezintă administrarea de analgezice și agenți anestezici locali în spațiul epidural ca bolus unic, intermitent sau ca infuzie continuă. Avantajele anesteziei epidurale și analgeziei postoperatorii la nou-născuții prematuri și la cei la termen sunt date de controlul eficient al durerii cu doze mici de opiacee la nivel sistemic și detubarea precoce. Anestezia regională poate fi o opțiune mai bună decât cea generală pentru nou-născuții prematuri cu boală pulmonară cronică, deoarece aceasta scade necesitatea intubării în timpul procedurilor chirurgicale, cum ar fi repararea herniei sau eliminarea/repararea ileostomiei. În unele instituții, există un serviciu de gestionare a durerii pacienților cu analgezie epidurală care este responsabil pentru continuitatea perfuziei și pentru orice necesitate de bolus până la întreruperea acestui tip de analgezie. Complicațiile postoperatorii includ injectarea accidentală de agenți anestezici locali în

Tabelul 70.3. Opioide

Medicament	Avantaje	Dezavantaje
Morfina	Analgezic puternic Sincronizare mai bună a ventilatorului Sedare Hipnoză Relaxarea musculară Ieftin	Depresie respiratorie Hipotensiunea arterială Constipație, greață Retenția urinară Depresia sistemului nervos central Toleranță, dependență Rezultatele pe termen lung nu au fost studiate Utilizarea prelungită a ventilatorului
Fentanil	Acționează rapid Mai puțin hipotensiune	Depresie respiratorie Timp de înjumătățire scurt Toleranță rapidă și dependență Rigiditatea peretelui toracic Studiu necorespunzător
Remifentanil	Acționează rapid Degradat în plasmă Nu este afectat de metabolismul hepatic	—

Sursa: Reprodus cu permisiunea Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014; 41 (4): 895-924.

Tabelul 70.4. Benzodiazepine

Medicament	Avantaje	Dezavantaje
Benzodiazepine	Sincronizare mai bună a ventilatorului Anti anxietate Sedare Hipnoză Relaxarea musculară Amnezie Anticonvulsivant	Nu ameliorează durerea Hipotensiunea arterială Depresie respiratorie Constipație, greață Retenția urinară Mioclonii Convulsii Depresia sistemului nervos central Toleranță, dependență Modifică metabolismul bilirubinei Expunerea la Propilen glicol și alcool benzilic
Midazolam	Cea mai studiată benzodiazepină Rapid metabolizată	Acțiune scurtă Expunerea la alcool benzilic
Lorazepam	Acționează mai mult Mai bun anticonvulsivant	Mai multe mioclonii raportate Expunerea la propilenglicol
Diazepam	—	Nu este recomandată la nou-născuți

Sursa: Reprodusă cu permisiunea Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014; 41 (4): 895-924.

sistemul intravascular, embolia venoasă, infecția locală sau sistemică și meningita. Monitorizarea și evaluarea cardiacă, a statusului respirator al copilului, a răspunsurilor senzoriale și comportamentele la durere, a integrității pansamentelor, precum și urmărirea diurezei și a oricărei modificări a setărilor pompei sau suplimentări de bolus este esențială.

VI. CONCLUZIE. Cercetarea privind siguranța și eficacitatea medicamentelor actuale este în curs de desfășurare, în căutarea unui management mai bun al durerii, cu un potențial redus pentru efectele nedorite. Lucrul în echipă cu planificarea anticipativă a acțiunilor care provoacă durere, precum și procedurile invazive optimizează gestionarea promptă și eficientă a durerii (Tabelele 70.3 și 70.4).

Bibliografie

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016;137(2):1–13.

Anand KJ, Stevens BJ, McGrath PJ, eds. *Pain in Neonates and Infants.* 3rd ed. Edinburgh, United Kingdom: Elsevier; 2007.

Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014;41(4):895–924.

Kumar P, Denson SE, Mancuso T; for the American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* 2010;125(3):608–615.

McGrath P, Stevens BJ, Walker S, et al, eds. *Oxford Textbook of Paediatric Pain.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2014.

McPherson C, Grunau RE. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clin Perinatol* 2014;41(1): 209–227.

Stevens B, Yamada J, Lee GY, et al. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD001069.

Walden M, Gibbins S. *Pain Assessment and Management: Guideline for Practice.* 3rd ed. Glenview, IL: National Association of Neonatal Nurses; 2012.

Walden M, Spruill CT. Pain assessment in the newborn. In: Tappero EP, Honeyfield ME, eds. *Physical Assessment of the Newborn: A Comprehensive Approach to the Art of Physical Examination.* 5th ed. Petaluma, CA: NICU Ink; 2015:239–254.

Index

Notă: numerele de pagină urmate de un „*f*" reprezintă cifre; cele urmate de un „*t*" reprezintă tabelele. Numerele de pagină precedate de „A*" indică paginile extensiilor online.

A

5-fluorocitozină, 712
a cincea boală a copilăriei, 56
abdomenul scafoid, 945
abordarea pentru, 285
abraziuni, 75
abrevieri ale medicamentelor, A*1043
acardia, 136
acasă medicală, 224-225
accident vascular cerebral, perinatal, 819
acetaminofen, 1036-1038, A*1043, A*1100*t*
acetat de fludrocortizon, pentru pierderea de sare CAH, 936
acetat de sodiu, 306
acetat de zinc, A*1097
acetazolamidă, 776-777
aciclovir, 653, A*1043-1044, A*1043*t*, A*1112*t*
acid folic, 830-831, A*1066
acid folinic, 724, 726
acid valproic, 827, 830-831, A*1108*t*
acidemie organică, 871-872, 871*t*
acidemii, organice, 871-872, 871*t*
acidoză
  fetală, în asfixia perinatală, 790
  în hemoragia pulmonară, 480
  metabolică, 305-306, 306*t*, 385, 867, 868-874, 869*f*, 870*f*
  tubulară renală, 398-399
acidoză metabolică, 305-306, 306t, 385, 867, 868-874, 869*f*, 870*f*
acidoza renală tubulară hiperkalemică, 398-399
acidoza tubulară renală (RTA), 398-399
aciduria glutarică de tip II, 863*t*
acilcarnitină, 866, 878, 880*t*
Acinetobacter baumannii, 706
activatorul tisular de plasminogen (tPA), 610-612, 610*t*
activitatea uterină, 11
adenilosuccinat liaza, 884
adenovirus, 59
adenozină, 573, A*1044
adezivi, 969
afecțiuni chirurgicale gastrointestinale, 952-958
afecțiuni descuamative, 976
afecțiuni legate de surfactant, 439
afecțiuni renale, neonatale, 366-400
  comune, 380-400
  evaluarea clinică pentru, 370-380
  evaluarea de laborator pentru, 372-378
  mase abdominale în, 371, 372*t*
  sindroame congenitale și 371, 373-375*t*
  studiile radiologice, 378-380, 379*f*
  urgențe chirurgicale, 958-959
afecțiuni tiroidiene
  fetale, 894, 896-897
  materne, 289, 892-896
  neonatale, 331, 894, 896-908
afecțiuni vasculare limfatice, 974
agenezia traheală, 952
agenezia/disgenezia sacrată, 830
agent de suprafață, 443*t*, A*1091*t*
agenți antifungici, efectele fetale ale A*1111-1112*t*
agenți de reducere a postsarcinii, 564-565
agenții psihoterapeutici, efectele fetale ale A*1127-1130
AKI. *Vezi* leziuni renale acute
alăptare, 285-295contraindicații si condiții fără contraincicații la, 290-291
  și candidoză, 710
  și infecția cu CMV, 649
alăptarea la sân, 340
  laptele matern, 340
alăptarea și anomaliile craniofaciale, 288
alăptarea și icterul, 340
albinism, 975
albumină, 336, A*1044-1045, A*1045*t*
albuterol, A*1045
alcaloza hipocloremică metabolică, 311
alcaloză metabolică, 306, 307*t*, 311
alcaloză, metabolică, 306, 307*t*, 311
α-fetoproteina (AFP), 2, 832
α-fetoproteina serică maternă (MSAFP), 2
alcool, 144t
alergie la latex, 842
alimentația calorică energetică, 275-277, 277*t*
alimentația transpilorică, 278
alimentația. *Vezi* hrana
  în sprijinul dezvoltării, 181-182
  la copiii foarte prematuri VLBW, 195
  pe sondă, 274, 274*t*
  pentru nou-născuții sănătoși, 112
  pentru sugarii ELBW, 170-171
alimentație nazogastrică, 278
alimentație orogastrică, 278
alprostadil, A*1045*1046
ambiguitate genitală, 117, 923, 930 -931t, 933, 938
ambliopie, 195
ameliorarea durerii, 1032
amfotericina B, 712, A*1111*t*
amfotericina-B lipozomală, A*1048-1049
amfotericina-B deoxicolat, A*1047-1048
AMH. *Vezi* hormonul anti-mullerian
amikacină, 746, 748, 752t, A*1046-1047, A*1046*t*, A*1109*t*
aminele simpatomimetice, 506, 563, 564*t*
aminoacizi, 261-262, 866
amniocenteză, 5, 56, 133
amnioinfuzie, 12, 463
amnios, nașteri multiple, 131, 132
amoniac, nivel plasmatic de 865, 874-878
amoxicilină, A*1047
ampicilină, A*1049, A*1049*t*

analgezie
efectele materne, fetale, A*1100*t*
neonatală postoperatorie, 1035-1038, 1037*f*
neonatală, 1032-1040
analgezie epidurală, neonatală, 1039-1040
analiza ADN, 5, 123
analiza funcției plachetare, 591
analiza lichidului cefalorahidian, 690-691, 704, 763 773, 1003-1006, 1005*t*
analiza serului matern, 2-4
analogi ai inhibitorilor non-nucleozidici de revers transcriptază, (INNRT), 666
anemia Fanconi, 588, 632-633
anemie, 195, 613-623
clasificarea, 618t
diagnosticare la nou-născut, 617-619
etiologia la nou-născut, 615-617
profilaxie împotriva, 622-623
terapie pentru, 619-623
transfuzie pentru, 619-622, 620*t*
anencefalia, 87, 830
anestezia epidurală, maternă, 27
anestezice topice, 1032-1034
anestezie
efectele fetale ale A*1101-1104*t*
monitorizarea dioxidului de carbon în, 424
aneuploidia, 2-4, 18, 124*t*
angiografia cu rezonanță magnetică (MRA), 129, 799
angiopatia diabetică maternă și 17
angorjarea sânilor, 287
anizometropia, 195
anomalia Ebstein, 513-514, 548-549, 548*f*
anomalia Robin, 951
anomalii congenitale ale rinichilor și ale tractului urinar (CAKUT), 386
anomalii congenitale. *Vezi* anomaliile specifice-
alăptarea, 288
diabetul matern și, 912-913
medicamente pentru, 530-531
anomalii de coagulare X-lincate, 587
anomalii de pigmentare, 974-975
anomalii genetice, 117-130. *Vezi și* caracteristicile specifice
anomalii genitourinare, 958-959
anomalii metabolice. *Vezi* anomalii specificeconvulsii în 820-821, 824, 824*t*
anomalii metabolice. *Vezi* anomalii specificeîn alimentația parenterală, 266
anomalii vasculare, 974, 978-985, 979*t*
anomaliile cromozomiale, 2-4, 18, 122-129, 124-128*t*, 136
antibiotice
efectele fetale ale A*1109-1111t
în ECMO, 497
în erorile înnăscute ale metabolismului, 867
pentru aspirația de meconiu, 465
pentru cateterizarea arterei ombilicale, 1014
pentru sepsis și meningită, 686, 687*t*
anticoagulare contraindicații, 605
efecte materne, fetale, A*1104-1105*t*
în cateterizarea arterei ombilicale, 1014
în ECMO, 496
în tromboză, 604-608
inversarea efectului, 606, 607*t*
anticonvulsivante, 802-803, 824-827, 828t, 830-831, A*1105-1108*t*
antidepresive, efecte fetale ale A*1129-1131
antihistaminice, A*1108-1109*t*
antimalariace A*1114*t*
antiparazitare A*1114-1115*t*
anus
examen fizic, 100
imperforat, 995
anus imperforat, 955
apa din corp. *Vezi* managementul lichidelordistribuția apei, 296-298, 297*f*
gestionarea renală, 369
surse de pierdere, 297-298, 298*f*
tulburările echilibrului, 300-303
apendicita, 958
aplazia cutis, 976
apneea centrală, 426
apneea mixtă, 426
apnee, 81, 426-431
instrucțiuni la externare, 431
ventilație mecanică pentru, 417
monitorizare și evaluare în, 428-429, 429*t*
resuscitare neonatală în, 34, 40, 41
fiziopatologia lui, 417
primară, 34, 40
fiziologia pulmonară în 412*t*
secundară, 34, 40, 41
SIDS în, 429
tratament, 429-431
apneea obstructivă, 426
apoptoza, 793
aquamefiton, 592
arbori de hibridizare genomică comparativă (aCGH), 122-123
arc aortic, întrerupt, 513, 537-540, 539*f*
arginină vasopresină (AVP), 474
arginină, 279
aritmii cardiace, fetale, 59
aritmii cardiace, neonatale, 98, 519, 567-574
categorii de, 567
evaluarea inițială a, 567
tratament de urgență 573-574
aritmii. *Vezi* aritmii cardiace
articulații, examinarea fizică a articulațiilor, 102
artrita septică, 718
artrită, septică, 718
ascita, 52, 943, 1018–1019
auscultație, 522
asfixia perinatală. *Vezi* asfixia, perinatală
asfixie, perinatală, 790-811
convulsii în, 795, 802-803, 809, 816, 818-819
diagnostic de, 794
disfuncție multiorganică în, 797-798, 803-804
etiologia lui, 792
fiziopatologia lui, 792-794
imagistica creierului, 799
incidența lui, 791-792
prognostic, 808-809
rezultatele EEG 799-800
semne neurologice, 795
strategii neuroprotective în, 804-808
studii de laborator, 798

tablou clinic, 794
tratamentul, 800-804
asigurare de malpraxis, 207
asist/control (A/C) ventilație, 403-404
aspirația cu ac, în pneumotorax, 484-485
aspirină, 31, A*1100*t*
asociația VACTERL, 525*t*, 948
atrezia biliară, 350
atrezia coanală, 951
atrezia esofagiană (EA), 947-949
atrezia ileală, 954
atrezia jejunală, 954
atrezia pulmonară (PA), 513, 544-545, 544*f*
atrezia tricuspidiană, 545-546, 546*f*
atropină, A*1049-1050, A*110*t*
auscultație, 522
avort spontan, 135
avort spontan, în nașterea multiplă, 135
azitromicină, 450
azotemia prerenală, 381
azotemia uremică sanguină (BUN), 299, 377

B

bacteremia cu germeni gram-negativi, 700
Bacteroides fragilis, 693, 709
Bacteroides, 709
baie, 107, 968-969
barbiturice, 144*t*
benzodiazepine, 802, 826, 828*t*, 1038, 1041*t*, A*1101*t*, A*1129
beractant, 443t, A*1091*t*
β-agoniștii adrenergici, 453
β-glucuronidaza, 336
betablocante
efecte materne, fetale, A*1117*t*
pentru aritmii, 568-569
pentru boala cardiacă, 565
pentru hipertensiune neonatală, 394*t*
pentru hipertiroidism, 894, 907, 908
și hipoglicemie, 315
betametazona, 25, 27, 439, 638, 950
Bhutani nomograma, 337, 338*f*
bicarbonat de sodiu, 36, 359, 370, 385, 399, 550, 570, 686, 767, 867, 871, 881, 882, A*1089
bicarbonat pentru terapia renală, 369-370
bilirubina. *Vezi* hiperbilirubinemia
administrarea parenterală, 266
metabolismul, 335-337
screening, 110
toxicitate, 349-350
biliverdin reductaza, 336
biliverdina, 335-336
biopsie preimplantare, 6
bipiridina, 564-565
bloala hemoragică a noului născut (HDN), 593-594
bloc atrioventricular, 570-571
bloc cardiac, 570-571
bloc complet de ramură, 571
blocante ale canalelor de calciu, 394*t*,565, A*1117*t*
blocarea cateterului, 611-612, 612*t*
boala „Graves", 893-895
boala cardiacă dobândită, 562
boală cardiacă, 510-575. *Vezi și* afecțiunile cardiace specifice
boala Chagas, 576
boala chistică a rinichilor, 399-400
boală cicatricială, 990
boala grefă versus gazdă, asociată transfuziei, 578, 581
boala grefă versus-gazdă asociată transfuziei, (TA-GVHD), 578, 581
boala Hirschprung, 956
Boala Lyme, 755-759
boala membranelor hialine. *Vezi* sindromul de detresă respiratorie
boala mitocondrială, 885, 886*t*
boala osoasă metabolică, 266, 853-857
boala polichistică a rinichilor autozomal dominantă (ADPKD), 399-400
boala Pompe, 888-889
boala pulmonară cronică (CLD), 81, 311, 446-460. *Vezi și* displazia bronhopulmonară
boala renală polichistică autozomal recesivă (ARPKD), 399-400
boala stocării de glicogen de tip I, 882
boala stocării de glicogen de tip II, 888-889
boala urinii cu miros de sirop de arțar (MSUD), 868-871
Boala Von Willebrand (VWD), 587
boli cardiace congenitale, 510-558
caracterizarea cardiacă, 532-535, 533*t*, 534*f*
chirurgi pentru, 557-558, 559-561*t*
confirmarea diagnosticului în, 532-535
convulsii în, 823-824
ecocardiografia neonatală de, 532
ecocardiografie fetală pentru, 519-521, 520-521*t*
electrocardiografie în, 526, 527-529*t*
evaluarea nou-născutului, suspectat de 521-535
incidență, 510-511
leziunile specifice îngrijirii în, 535-574
manifestări clinice de la 514-521
rezultatele, 510
screening pentru situațiile critice, 110-111
sindroame și anomalii cromozomiale, asociate cu, 523-525*t*
stabilizarea și transportul nou-născutului cu 530-532
supraviețuire în, 512
tablou clinic la nou-născuți, 512-514
test de hipoxie în, 526-530
top cinci diagnostice, 511*t*
bolile osoase, metabolice, 266, 853-857
Borrelia burgdorferi, 755. *Vezi* boala Lyme
BPD. *Vezi* displazia bronhopulmonară
bradicardie sinusală, 570-571
bradicardie, 570-571, 574
bronhodilatatoare, 453

C

cafeină (citrat de cafeină), 144t, 166, 430, 444,449-450, 453, A*1050, A*1124*t*
CAH. *Vezi* hiperplazia suprarenală congenitală
calciu, A*1050-1051

calculul suprafeței corporale, pentru glucocorticoizi, 936
canale galactofore înfundate, 288
canalul atrioventricular complet, 555, 556*f*, 557*f*
candidoza mucocutanată, 710
candidoza orală, 710
candidoza sistemică, 710-713
candidoza, 710-713
canula nazală cu debit mare, 402-403
canulele nazale cu flux crescut (HFNC), 402-403
capacitatea de reacție a nou-născutului, 105
capacitatea reziduală funcțională (FRC), 411
capnografie,
captopril, 394*t*, A*1051, A*1116*t*
caput succedaneum, 65, 102
carbamazepina, 827, 830-831, A*1105*t*
carbohidrații, în nutriția parenterală, 260-261, 261*f*
cardiomiopatia hipertrofică, 562, 919
cardiomiopatie dilatativă, 562
cardiomiopatie, 562, 859, 862, 888-889, 919
cardioversie/defibrilare, 45t, 573-574
carnitină, 266-267, 866, 867
case de îngrijire medicală pediatrică, 225
categoriile de sarcină cu risc medicamentos, A*1099, A*1132
cateter ombilical arterial (UAC), 1008
cateter pentru vena ombilicală (UVC), 1008
catetere arteriale periferice, 1008
catetere/linii centrale venoase, 598, 1008
cateterism cardiac, 532-535, 533*t*, 534*f*
cateterizarea unei artere ombilicale, 1009-1014, 1010*f*, 1011*f*, 1012*f*
cateterizarea vasculară, 1008-1018
cateterizarea venei ombilicale, 46, 1015-1017, 1015*f*
cateterizarea venei subclavii, 1018
cateterizarea venoasă centrală, percutanată, 1018
cateterizarea vezicii urinare, 1003
cauterizarea plexului coroid, 777
  asociată cu boli cardiace congenitale, 523-525*t*
  în tulburări de dezvoltare sexuală, 929
cefalhematom, 65-66, 102-103, 616
cefazolin, A*1051-1052, A*1051*t*
cefepimă, A*1052, A*1052*t*
cefotaximă, A*1052-1053, A*1053*t*
ceftazidimă, A*1053-1054, A*1053*t*
ceftriaxonă, A*1054-1055, A*1054*t*
cei 4 P, pentru screeningul consumului de droguri, 142, 142*t*
celule roșii mature (PRBCs), 576, 578-581, 621-622
celulele albe din sânge, în infecții, 689-690
celulele roșii din sânge (RBC)
  fiziologia la sugari, 613-615
  hemoglobină, 335
  mature, 576, 578-581, 621-622
  număr, 1004
  producția diminuată de 617
  transfuzia placentară de 625
  tulburări ereditare, 617
celulita, 713
cervix, incompetent, 135
cetoacidoza, 16
CHARGE, 525*t*
chirurgia fetală, 836, 943-944
chirurgia in utero, 836, 943-944
chirurgie cardiacă, neonatală, 557-558, 559-561*t*
Chlamydia trachomatis, 715, 716
cianoză, 514-515, 516-517*t*, 521
circulația enterohepatică, 336, 340
circumcizia, 112-113, 970, 1035
circumferința capului, 97-98
cisteină, 267
citokine, 688, 690
citomegalovirus (CMV), 577, 642-650, 643t, 994
citratul, oral, A*1055-1056, A*1056*t*
Citrobacter diversus, 693
Citrobacter, 687*t*
clindamicină, A*1056-1057, A*1056*t*, A*1110*t*
clitoris, 100
clitoromegalie, 923
clomipramină, 144*t*
clonidină, 148-149, 149*t*
cloral hidrat, A*1055
clordiazepoxid, 144*t*
clorotiazidă, 394*t*, 453, A*1055, A*1118*t*
Clostridium perfringens, 709
Clostridium tetani, 709, 715
CMV. *Vezi* citomegalovirus
coagularea intravasculară diseminată (DIC), 587, 593, 632
coarctația aortică, 513, 537, 538f, 560t
colaborarea privind îngijirea perinatală de calitate în California (CPQCC), 708-709
colectarea urinii, 377
colestază intrahepatică neonatală cauzată de deficitul de citrină (NICCD), 888
colestaza, 265-266, 350-351, 888
colită alergică, 358
colită, alergică, 358
coloana vertebrală, examinarea fizică, 102
colorația nou-născutului, 98, 173*t*
comitetul de etică, 237-238, 240
competență limitată în limba engleză, 221
complexul lipidic al amfotericinei-B, A*1048
complexul QRS, în tahicardie, 567-570, 568*f*
complianță, pulmonară, 411
componente sanguine, 576-578
comportamente ale autoreglării, 172, 175-177*t*, 178
concentrat de factori de coagulare, 593
condițiile materne și, 289
conexiune venoasă pulmonară anormală totală, 551-553, 553*f*, 560*t*
conexiune venoasă pulmonară, totală anormală, 551-553, 553*f*, 560*t*
conjunctivită, 715-716
consimțământul informat, 236
constanta de timp, 411
consumul de droguri materne/abuz și, 149-155
consumul de energie, 259-260, 259*t*
consumul nutrițional de lichide, 259
consumul/abuzul matern de droguri, 141-157, A*1124-1125*t*. *Vezi și* medicația maternă
  diagnosticarea utilizării în timpul sarcinii, 142-143, 142*t*
  externarea din spital în, 155
  în alăptare, 149-155
  neopioide, 143, 144-145*t*

  rezultate de, 155, 156*t*
  sindrom de abstinență neonatală după opioide, 143-149
contenția manuală, 182
contracții atriale premature (PACs), 571, 572*f*
contracții ventriculare premature (PVCs), 571-573, 573*f*
controlarea calciului, renal, 370
controlul glicemic, în timpul sarcinii, 16, 18, 19, 915
controlul stresului, 183, 1022-1042. *Vezi și* durerea
controlul temperaturii, 82-83, 163, 185-191
  în asfixie/HIE, 801, 804-808
  intraoperator, 965
  la copiii sănătoși, 187
  la sugarii ELBW, 163
  la sugarii prematuri, 185-186, 187-191
  mecanisme de pierdere a căldurii în, 187
  mecanisme neonatale de reglare, 185
  medii termice neutre în, 187, 188-190*t*, 190
  prevenirea pierderilor de căldură în, 187-191
  riscurile metodelor de control, 191
convulsii autonome, 815
convulsii mioclonice, 813
convulsii tonice focale, 813
convulsii, materne, 21, 29, 30
convulsii, neonatale, 812-828
  autonome, 815
  clonice focale, 813, 814*f*
  constatări EEG în, 803, 813-816, 814*f*
  dezvoltarea imatură și, 812
  diagnostic diferențial de 815*t*
  diagnosticul de 813-816
  etiologia, 816-824, 818*t*
  în asfixie/HIE, 795, 802-803, 809, 816, 818-819
  în boala cardiacă congenitală, 823-824
  în defectele tubului neural, 838
  în ECMO, 823
  în erorile înnăscute ale metabolismului, 821-822, 882-884
  în hemoragie intracraniană, 819-820
  în sindroamele epileptice, 822-823
  în tulburările metabolice, 820-821, 824, 824*t*
  incidența, 812
  investigațiile privind convulsiile, 824
  mioclonice, 813
  modele clinice comune, 813-816
  prognostic, 827
  tonice focale, 813
convulsiile responsive la acid folic, 822
copii cu greutate extrem de mică la naștere (ELBW), 79, 158-171
  considerații prenatale pentru, 158-163
  decizia părinților pentru, 161-162, 163
  hiperglicemia în, 322
  îngrijirea în NICU, 165-171
  îngrijirea în sala de nașteri, 163-165
  îngrijirea pielii, 168
  îngrijirea post resuscitare, 164-165
  morbiditatea, 162
  protocol pentru îngrijire, 158, 159-160t
  resuscitarea, 161-164
  suport cardiovascular, 168-169
  suport respirator, 163-164, 165-166
  suportul nutrițional pentru, 170-171
  terapie cu fluide și electroliți pentru, 166-168, 167*t*
copii foarte prematuri
  creșterea, 194-195
  imunizare,194
  probleme respiratorii, 192-194
  probleme senzoriale, 195-196
  rezultatele neurodezvoltării, 196-199
  urmărirea dezvoltării pentru, 199-201
  urmărirea îngijirii, 192-201
copiii extrem de prematuri, 79, 236-240
cord pulmonar, 449
cordon ombilical
  clampare, 34, 625
  îngrijirea lui, 107-108, 969
  inserarea velamentoasă a lui 138
  testarea pentru consumul de droguri, 143
corioretinită, în toxoplasmoză, 726
corticosteroizi
  pentru aspirația de meconiu, 465
  pentru displazia bronhopulmonară, 453-454
  pentru hemangioamele infantile, 981
  pentru hiperplazia suprarenală congenitală, 936
  pentru matricea germinală/hemoragie intraventriculară, 773
  pentru maturarea surfactantului, 439-440
  pentru șoc, 507, 508-509
corticosteroizi antenatali (ANC), 439-440
CPAM. *Vezi* malformația căilor respiratorii pulmonare chistice
CPAP cu bule, 401
CPAP. *Vezi* presiunea pozitivă continuă a căilor aeriene
CRAFFT, pentru screeningul consumului de droguri, 142, 142*t*
craniul osos, 103
creatinină, serică, 377, 377*t*, 383
creștere. *Vezi* restricția de creștere intrauterină
  evaluarea, 249, 250-255*f*
  fetală, 248
  la copiii foarte prematuri VLBW, 194-195
  la sugarii prematuri, 85-87, 86*f*
  nutriția, 248-249
  postnatală, 248
creșterea discordantă, în nașterea multiplă, 135
crioprecipitat, 576, 592
crioterapie, pentru retinopatia de prematuritate, 991
criptorhidism, 923, 939-940
criteriile de stadializare Bell, pentru enterocolită necrotizantă, 357
crize convulsive, focale, 813, 814*f*
curbe flux volum, 424
Curosurf, 443*t*, A*1091*t*
CVS. *Vezi* biopsia de vilozități coriale

D

DDH. *Vezi* tulburările de dezvoltare ale șoldului
decelerări ale ritmului cardiac fetal, 12
deces fetal intrauterin (IUFD), 135, 916
decizii etice, 236-241
decompensarea metabolică, acută, 866-868

defect septal ventricular, 556-557, 558*f*
defecte ale biosintezei colesterolului, 863*t*
defecte ale metabolismul piruvatului 872-874, 873*f*
defecte de oxidare a acizilor graşi, 878-879, 880*t*
defecte de tub neural, 829-844
  chirurgia fetală pentru, 836
  consultul 833-836
  diagnosticul de, 832
  epidemiologia, 831
  etiologiile, 830-831
  evaluarea lui, 832-833
  examinare neurologică şi senzorială în 833, 834-835*t*
  managementul, 836-840
  prevenitia, 831
  prognosticul 840-842
  risc de recurenţă 831
  tipuri de, 829-830
defecte genetice de dezvoltare, 118
  atingeţi, 182
  evaluare pentru 172-178, 173-177*t*
  individualizat, 172
  instruirea pentru administrare parenterală în, 183-184
  managementul durerii în, 183
  mediu pentru, 179-181
  obiective, 178-179
defecte în metabolismul vitaminei D, 330
defecte legate de androgeni, 937-938
deficienţa cofactorului molibden, 884
deficienţa de antitrombină, 597, 604
deficienţă de aromatază, placentară, 937
deficienţa de biotinidază, 882
deficienţa de citrină, 888
deficienţa de dihidroorotat dehidrogenaza, 863t
deficienţa de piruvat dehidrogenaza, 863t, 872
deficienţa de proteină C, 597, 604
deficienţa de proteină S, 597, 604
deficienţa de sulfit oxidază, 884
deficienţa de vitamină D, 195, 854, 855, 856-857
deficit de calciu, 853-854, 855
deficit de factori de coagulare, 586-587
deficit de fosfor, 853-854, 855
deficit de iod, 900t, 902
deficit de potasiu, 307-309, 310*f*, 311, 398-399, 580
deficit de vitamina K, 586-587
deficitul de HMG-CoA liaza, 880-881
deficitul de HMG-CoA sintetaza, 879-880
deficitul de holocarboxilaza sintetaza, 872-874
deficitul de oxidoreductază (POR) şi citocrom P450, 937
deformări ale picioarelor, 850-851
deformări, 118, 136
deformările calcaneovalgus, 850-851
demonstrarea competenţelor, 222
dependenţa de piridoxină, 822
dependenţa de vitamina B6 (piridoxină), 822
depresia neonatală, 790-791
depresie perinatală, 81, 508, 790-791
dermatităasociată incontinenţei, 973
candidozică de scutec, 710
dermatita candidozică de scutec, 710
dermatita candidozică de scutec, 710
deshidratare, 300-301
dexametazonă, 439, 453-454, 454, A*1057
dezechilibru legat de fosfor, 330, 331
dezechilibrul calciului, 326-333. *Vezi şi* hipercalcemie; hipocalcemie
dezechilibrul legat de de magneziu, 333-334, 821, 824*t*, 918
dezechilibrul sodiului, 300-303, 302t, 310, 310f, 311
dezinfectanţi, 969
dezvoltarea îngrijirii de susţinere, 172-184
dezvoltarea limbajului, 198
dezvoltarea sexuală
  normală, 924-926, 925*f*
  timpul necesar 926, 926f, 927*t*
  tulburări de, 923-941
dezvoltarea socială, 198
diabet pregestaţional, 912-913
diabet zaharat, matern, 15-19, 910-922
  alăptarea, 289
  clasificarea în timpul sarcinii, 910-915, 911*t*
  complicaţii, 16-17
  controlul glucozei în, 16, 18, 19, 915
  efectele fetale ale lui, 916
  efectele neonatale ale lui, 916-922
  efectele pe termen lung ale lui, 921-922
  evoluţia sarcinii în 15-16
  gestionarea travaliului 18-19
  în cardiomiopatia neonatală, 562
  în naşterea multiplă, 135
  îngrijirea postpartum, 19
  managementul neonatal în, 920-921
  managementul, 17-18, 915-916
  naşterea, 916, 920
  pregestaţional, 912-913
diabet zaharat, neonatal, 322-323
diabetul zaharat gestaţional (GDM), 16, 17-18,22*t*, 135, 911*t*, 913-915, 914*t*. *Vezi* diabetul zaharat matern
diagnostic genetic de preimplantare (PGD), 6
diagnosticul antenatal, 1-15
  analizele serului matern pentru, 2-4
  boli fetale, 2-6
  dimensiunea fetală şi anomalii ale ratei de creştere, 6-7
  evaluarea GA, 1
  genetică, 4-6
  maturitatea funcţională a plămânilor, 7
  sarcina multiplă, 133
  teste antenatale, 8-10
diagrame de creştere, 249, 250-255*f*
dializa peritoneală, 305, 309, 385, 386
dializa, 305, 309, 385, 386
diastematomielia, 830
diazepam, 144t, 826, 1041*t* A*1129
diazoxid, 320-321, A*1057, A*1119*t*
digoxină, 565-566, A*1058-1059, A*1058*t*
dihidrotestosteron (DHT), 925-926, 937
dilatare ventriculară posthemoragică (PVD), 769-778, 774*f*
directorul medical al echipei de transport, 204
disfibrinogenemia, 587
disfuncţia hepatică, erorile de metabolizare în organism, 859, 862t, 865, 887-888

disfuncţie ventriculară dreaptă, în PPHN, 469, 471
disfuncţie ventriculară stângă, 469, 471, 499
disgenezia cerebrală, 821
disgenezia gonadală mixtă (MGD), 933
disgenezia tiroidiană, 897, 899*t*
disincronism auditiv, 196, 993
dismorfismul facial, bolile înnăscute de metabolism, 859, 863*t*
dispariţia unui geamăn, 134
displazia bronhopulmonară (BPD), 193-194, 446-460
  complicaţii ale lui, 456-459
  epidemiologia, 447
  etiologia lui, 447-448
  factori comportamentali în, 456
  fiziologia pulmonară în 412*t*
  fiziopatologia, 416
  histopatologia lui, 448-449
  medicamente pentru, 452-455, 459
  monitorizarea în, 455
  morbiditate pe termen lung în, 459-460
  nutriţie în, 281, 455, 459
  oxigen suplimentar pentru, 451, 451*t*, 452*f*
  patogeneza lui, 448-449
  PEEP în, 416, 424
  planificarea externării 458
  prevenirea, 449-450, 454
  prognostic al , 459-460
  tablou clinic, 449
  terapia cu surfactant, 451-452
  terapie ambulatorie pentru, 458-459
  tratamentul pacientului spitalizat, 449-456
  ventilaţie mecanică în, 416, 418, 450-451
disponibilitatea pentru externare 214–215, 216–220*t*
dispozitiv/piesă în T, 164
dispozitive încălzite, 191
distensie abdominală, 945, 964, 1018-1019
distocia, 943
diuretice. *Vezi şi* diuretice specifice
  efecte materne, fetale, A*1118-1119*t*
  pentru boala cardiacă, 566-567
  pentru displazia bronhopulmonară, 452-453
  pentru hipertensiune neonatală, 394*t*
  pentru matricea germinal/hemoragie, intraventricular 776-777
dizabilităţi neurologice, 84-85
dobutamină, 474, 475*t*, 506, 563, 564*t*, A*1059
dopamină, 45*t*, 474, 475*t*, 506, 563, 564*t*, A*1059
dopuri de meconiu şi mucus, 956
drenaj peritoneal, 363
DSD. *Vezi* tulburări de dezvoltare sexuală
duct arterial, închidere, 512
  patent. *Vezi* ductul arterial
duct arterial permeabil, 82, 83, 168-169, 512, 554-555
  arcul aortic întrerupt în, 538, 539*f*
  coarctaţia aortică în, 537
  displazia bronhopulmonară în, 447, 452, 457
  hemoragie pulmonară, 479
  ligaturarea 510, 560t
  şoc în, 504, 508
durerea, 1022-1042
  algoritm pentru proceduri minore, 1033*f*
  clasificarea, 183
  consecinţe medicale şi de dezvoltare, 1023-1024
  evaluarea, 1024-1028, 1026-1027*t*
  în displazia bronhopulmonară, 454
  în hipotermiea terapeutică, 807
  în PPHN, 473
  în procedurile neonatale, 1001
  intervenţii farmacologice pentru, 1032-1040
  intervenţii nefarmacologice pentru, 1032
  managementul, 183
  prevenirea şi tratamentul, 1028-1032
  principiile de prevenire şi management, 1024
  răspunsuri fiziologice fetale şi neonatale la, 1022
  recomandări pentru proceduri specifice, 1029-1031*t*

E

echimoze, 74-75
echipe de transport, 204-205, 207-210
eclampsie, 21-22, 30, 60
ECMO cu răspuns rapid, 493
ECMO pentru insuficienţa respiratorie, 491-493
ECMO venoarterială, 493-494
ECMO veno-venoasă, 494
ECMO. *Vezi* oxigenarea membranară extracorporeală
ECMO-resuscitare cardiopulmonară (E-CPR), 493
ecocardiografie
  craniană, în asfixie, 799
  craniană, în hemoragie, 761, 763, 766, 770-773, 775, 781
  ecografie abdominală, 304, 963
  evaluarea GA, 1
  fetală, 519-521, 520-521*t*
  în al doilea trimestru, pentru aneuploidie, 4
  în hemoragia pulmonară, 480
  în malformaţiile congenitale, 129
  în PPHN, 470
  în septicemia cu debut precoce, 686
  naşterea multiplă, 133
  pelviană, în tulburările de dezvoltare sexuală, 929
  pentru tromboză, 603
  renală, 378-381, 379*f*
ecografie, Doppler, pentru fluxul sanguin fetal, 10
edem pulmonar, hemoragic, 444
edemul pielii, în hidropsul fetal, 52, 53*f*
edemul pulmonar hemoragic, 444
EEG continuă, 816
efectele fetale ale agenţilor chimioterapici A*1121-1123*t*
efectele fetale ale medicaţiei cardiovasculare A*1116-1120*t*
efort respirator, 411
efortul respirator, 411
electrocardiograma (ECG)
  în aritmii, 567
  în boala cardiacă congenitală, 526
  în PPHN, 470
  prematuri vs. sugari la termen, 526, 529*t*
  standarde la nou-născuţi, 527-528*t*
electroencefalograma (EEG)
  continuu, 816
  cu amplitudine integrată, 816, 817*f*

electroencefalograma *(Continuare)*
în asfixie, 799-800
în crize, 803, 813-816, 814*f*
electroliți, 296-311
evaluarea statutului, 298-299
în bolile înnăscute de metabolism, 864
în displazia bronhopulmonară, 454-455
în leziunile renale acute, 385-386
în situațiile clinice cu management comun, 309-311
la sugarii ELBW, 166-168, 167*t*
studii de laborator, 299
în alimentația parenterală, 263
la nou-născutul la termen, 299
la sugarii prematuri, 83, 299-300
măsurarea electroliților în ser și urină, 378
embolismul aeric, 482, 490
emfizem
lobar congenital, 952
subcutanat, 482, 489
emfizem pulmonar interstițial (PIE), 416, 482, 487-488
emisiile otoacustice evocate (EOAE), 996
emoliente, 970
emulsii de lipide, parenterale, 262, 266
enalaprilat/enalapril, 394t, 565, A*1060, A*1116*t*
encefalocel, 830
encefalopatia acută bilirubinică (ABE), 344, 349-350
encefalopatia glicinică, 822, 883-884
encefalopatia hipoxic ischemică (HIE), 790-811
crize în, 795, 802-803, 809, 816, 818-819
diagnostic, 794
etiologia, 792
fiziopatologia, 793
imagistica cerebrală, 799
insuficiența multiplă de organe, 797-798, 803-804
modificări EEG, 799-800
prognosticul, 808-809
semne neurologice, 795
semne patologice ale injuriei cerebrale, 800
stadiile Sarnat, 796-797*t*, 808-809
strategii de neuroprotecție, 804-808
tablou clinic, 794
tratament, 800-804
encefalopatia, 791
acută bilirubinică, 344, 349-350
de prematuritate, 779
epileptică infantilă precoce, 823
glicinică, 822, 883-884
hipoxic-ischemică, 790-811
encefalopatie epileptică infantilă precoce (EIEE), 823
enoxaparină 608, 608t, 609t, A*1060–1061, A*1060*t*, A*1105*t*
Enterobacter, 687*t*, 693, 704, 705
Enterobacteriacee, 693, 705
Enterococcus, 687*t*, 702-703
enterocolită necrotizantă (NEC), 280-281, 353-365
ascita asociată transfuziei, 354, 620
caracteristicile clinice ale, 356
criteriile Bell de stadializare, 357
diagnosticul de 356-359
epidemiologia, 354
intervenție chirurgicală pentru, 362-363
management, 358-363, 359*t*
patogeneza multifactorială, 354, 355-356
prevenția, 364-365
prognostic de, 363-365
sprijin familial în, 362
studii de laborator, 356-357
suport nutrițional în, 280-281, 364
trombocitopenie în, 633
enterocolita necrotizantă asociată transfuziei, 354, 620
enterostomii, 281
enterovirusuri, 677-678
epidermoliza buloasă, 976
epilepsia dependentă de piridoxină, 882-883
epilepsia dependentă de vitamina B6 (piridoxină), 882-883
epilepsia mioclonică precoce (EME), 823
epilepsie
cu răspuns la piridoxal-fosfatază, 883
dependentă de piridoxină, 882-883
sindroame, 822-823
epinefrină, 44t, 46, 474, 476t, 506, 563, 564t, A*1061 A*1062, A*1062*t*
epinefrină, racemică, A*1062
ε-aminocaproic (Amicar), 497
eritem toxic, 101, 973
eritromicină, A*1062-1063, A*1063*t*, A*1111*t*
eritropoietină umană recombinantă (rh-EPO), 623
eritropoietină, 623
erori înnăscute de metabolism, 129, 858-891
cu acidoză metabolică, 867, 868-874, 869*f*, 870*f*
cu convulsii, 821-822, 882-884
cu disfuncție hepatică, 859, 862 *t*, 865, 887-888
cu dismorfism facial, 859, 863*t*
cu hiperamonemie, 865, 874-878
cu hipoglicemie, 878-882, 879*f*
cu hipotonie, 885-887
cu hidrops fetal, 859, 864*t*
decompensarea metabolică acută în, 866-868
diagnostic postmortem, 889
evaluarea și managementul, 861-868
în boala urinii cu miros de sirop de arțar, 859, 863*t*
în insuficiența cardiacă, 859, 862*t*, 888-889
manifestări neurologice de, 859, 860-861*t*
moștenite, 859
nutriție în, 867-868
screening neonatal de rutină pentru, 889, 890-891t
tablou clinic, 859
erupții vesicobuloase, 976
Escherichia coli, 687 *t*, 693, 697, 705, 716, 717
eșecul producerii scaunelor de tranziție, 946
etambutol (EMB), 745-746, 748, 752*t*, A*1115*t*
etichete de identificare, 976
evaluare familială, 224-225
evaluare, 94-105. *Vezi și* măsurile specifice
evaluarea cardiacă, 98-99
evaluarea sistemului cardiorespirator, 98-99
examen fizic, 94-105. *Vezi și* afecțiunile specifice
examen neurologic, 104-105
examenul clinic al capului, 102-103
examinare, 812
examinarea abdominală, 99-100
examinarea cordonului ombilical, 100
examinarea lui Dubowitz (Ballard), 79, 80*f*

exces de iod, 900*t*, 901-902
excesul de vitamina D, 331
excreția fosforului la nivel renal, 370
excreția fracționată a sodiului (FENa), 299
excreția proteinelor, 372
excreție fracționată de sodiu, 299
expunerea la soare, pentru hiperbilirubinemie, 346
expunerea la substanțe neopioide, 143, 144-145*t*
expunerea pasivă la fum, 459
extracția cu vaccum, 65
extravazarea intravenoasă, 972-973
extravazare, 972-973
extremități
examinarea fizică,
palparea extremităților distale, 521
externarea din, NICU, 214-234
alternative la pentru externarea la domiciliu,
considerente nutriționale în, 281-283
evaluare familială în, 224
în apnee, 431
în displazia bronhopulmonară, 458 extrofia cloacală, 959
extrofia vezicii urinare, 959

F

factor de activare plachetar (PAF), 355-356
factori teratogeni, 118-120, 119-120*t*, A*1098-1099
factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), 686, 688, 706
factorul de stimulare a coloniilor de macrofage granulocitare (GM-CSF), 686, 688, 706
famotidină, A*1063-1064
fără screening fetal ADN fără celule, 3-4, 6
făt
diagnosticul bolii în 2-6
dimensiunea fetală și anomaliile ratei de creștere, 6-7
evaluarea bunăstării, 8-13
evaluarea GA, 1
medicamente materne, 118-119, 119-120*t*, A*1098-1133
fenitoină, 586, 802, 825-826, 828t, A*1087, A*1107*t*
fenobarbital, 802, 825, 828*t*, A*1086, A*1106*t*
fentanyl, 417, 473, 1001, 1040t, A*1064
fentolamină, 973, A*1087
fibrilația ventriculară, 570
fibrinogen, 590*t*, 591
fibroză chistică, 953
fier, 278-279, 282-283, 336
filtrarea glomerulară, 368
fișă de instrucțiuni la externare, 231*t*
fișa pentru planificarea externării, 221, 228-230*f*
fistulă laringotraheală, 951
fistula perineală, 955
fistulă traheoesofagiană (TEF), 947-949
fitonadionă, A*1095-1096
Florinef, pentru pierderea de sare din CAH, 936
fluconazol, 710, 712, 713, A*1065-1066, A*1065*t*
fluidul extracelular (ECF), 296-297
fluxul sanguin în arterele ombilicale fetale, 10
fontanele, 103
foramen ovale patent, 512
formula hiperosmolară și hiperglicemia, 323
formule
conținutul de fier al laptelui, 112, 278-279, 622
hiperosmolaritatea și hiperglicemia, 323
indicații pentru, 276-277*t*
pentru nou-născuții sănătoși, 112
pentru sugarii la termen, 275
pentru sugarii prematuri, 269-274, 270-273*t*
planificarea externării, 282
speciale, 275
formule de fier, 112, 278-279, 622
formule pentru prematuri, 269-274, 270-273*t*
formule speciale, 275
fosfenitoină, 802, 825-826, A*1066-1067
fototerapie, pentru hiperbilirubinemie, 344-347, 344*f*, 345*t*
fractura claviculară, 72-73, 846-847
fractura de craniu, 66-67
fracturi faciale, 67
fracturi humerale, 73
fracturi mandibulare, 67
fracturile femurale, 73-74
frecvența cardiacă fetală (FHR), 11-13, 13*t*
preeclampsia și, 30
resuscitarea și, 40-43
frecvența cardiacă la nou-născut, 97
frecvență înaltă și flux întrerupt (HFFI), 405-406
frecvența respiratorie la nou-născut, 97
frotiu de sânge, periferic, 591
fructoză-1,6-bisfosfatază, 881-882
furosemid, A*1067
acetazolamidă, 776-777
efecte materne și fetale, A*1118*t*
în convulsiile neonatale, 803
în osteopenie, 854, 856
în reacțiile de transfuzie, 580
pentru boala cardiacă, 566-567
pentru displazia bronhopulmonară, 453, 455
pentru hipercalcemie, 332
pentru hiperkaliemie, 309, 310*f*
pentru hiponatremie, 301
pentru leziuni renale acute, 384, 385
pentru matricea germinală/hemoragia intraventriculară, 776-777
pentru oligurie, 304

G

galactozemia, 887
ganciclovir, 648, A*1067-1068
ganglioni limfatici, examen fizic, 102
gastroschisis, 958
gastrostomie, 278
gâtul, examinare fizică, 104
gaura anionică, 305-306, 306t, 868
gaze din sângele capilar (CBG), 455
gaze sanguine arteriale (ABG). *Vezi* monitorizarea gazelor din sânge
gazele sanguine, 419
în asfixia perinatală, 794
în erorile înăscute ale metabolismului, 864
ventilație mecanică și, 407-411, 408*t*, 410*t*, 418
GBS. *Vezi* Streptococul de grup B

gel de dextroză, 318
gemeni diamniotici dicorionici, 131, 132
gemeni diamniotici monocorionici, 131, 132
gemeni dizigoți (DZ), 131, 132
gemeni monoamniotici monocorionici, 131, 132
gemeni monozigoți (MZ), 131, 132
gemeni siamezi, 132, 136
gemenii. Vezi nașterile multiple
genitograma, 929
gentamicină, A*1068-1069, A*1069*t*, A*1109*t*
genu recurvatum, 849-850
genunchi în hiperextensie, 849-850
gestionarea potasiului renal, 369
ghidul pentru medicamente, NICU, A*1043-1097
glicozurie, 372
glucagon, 321, A*1069
glucocorticoizi. *Vezi* corticosteroizii
glucoza. *Vezi* hiperglicemia
  glucoza orală, pentru controlul durerii, 1032
  în alimentația parenterală, 260-261, 261*f*
  în lichidul cefalorahidian, 1005-1006, 1005*t*
  în soluțiile cu aditivi pentru BRC, 579, 579*t*
  nivelele neonatale de 312-325
glutamina, 267, 279
glutetimidă, 144*t*
gonade sexuale, 924-925
grafice de creștere Olsen, 249, 252-255*f*
graficele de creștere Fenton, 249, 250-251*f*
granulom piogenic, 978, 979*t*, 979*f*, 982-983
greutate foarte mică la naștere (VLBW), 79
  apneea la, 412*t*
  creșterea, 194-195
  imunizare, 194
  managementul fluidelor și electroliților pentru, 309-311
  probleme medicale, 192-196
  probleme respiratorii, 192-194
  probleme senzoriale, 195-196
  rezultatele neurodezvoltării, 196-199
  șoc în, 507
  urmărirea dezvoltării pentru, 199-201
  urmărirea îngrijirii, 192-201
greutate mică la naștere (LBW), 79. *Vezi și* greutatea extrem de mică la naștere
greutate. *Vezi* greutatea la naștere
greutatea la naștere, 78-79. *Vezi* LGA, SGA
  discordanță, în nașterea multiplă, 135
  evaluarea, 97-98
  volumul sanguin, 625, 626*f*
greutatea normală la naștere (NBW), 79
gura, examinarea fizică, 104
gușa fetală și neonatală, 896

H

Haemophilus influenzae, 716
Haemophilus, 693
hamul Pavlik, 849
HDN, *Vezi* boala hemoragică a nou-născutului
hemangioendoteliomul capoșiform, 978, 979*f*, 979*t*, 982
hemangiom
  congenital, 978, 979*f*, 979*t*, 982
  hepatic, 900*t*, 902
  infantil, 974, 978-982, 979*f*, 979*t*
  urgențe chirurgicale, 960
hemangiom hepatic, 900*t*, 902
hemangiom infantil, 974, 978-982, 979 *f*, 979*t*
hematemeza, 946-947
hematochezia, 946-947
hematocrit, 343, 619, 620*t*, 624, 625*f*
hematom subgaleal, 66, 102-103
hematomul
  cefalohematomul, 65-66, 102-103, 616
  scrotal, 962
  subgaleal, 66, 102-103
hematomul scrotal, 962
hematuria, 372, 396–397, 396*t*
hemocultura, 688–689
hemodializă, 305, 385, 386
hemoglobină 335
  fiziologia hemoglobinei în perioada infantilă, 613-615, 614*t*
  glicozilată, 17
hemoglobina A, 591
hemoglobina F, 591
hemoglobină glicozilată, 17
hemoglobinopatii, 617
hemoliza izoimună, 351
hemoliză, 351, 616-617
hemoliză, enzime hepatice crescute, și sindrom trombocitopenic. *Vezi* sindromul HELLP
hemoragie epidurală, 761t, 763-764
hemoragie extracraniană, 65-66
hemoragie intracerebelară, 765-766
hemoragie intracraniană (ICH), 616, 769-778
  convulsii în 819-820
  localizare, 760, 761*t*
  management, 761
hemoragie intraparenchimatoasă (IPH), 761*t*, 765-767, 820
hemoragie intraventriculară. *Vezi* matricea germinală/hemoragia intraventriculară
hemoragie pulmonară, 478-481
hemoragie scrotală, 962
hemoragie subarahnoidiană (SAH), 764-765, 819
hemoragie subdurală, 761*t*, 762-763, 819
hemoragie suprarenală, 74
hemoragie. *Vezi* sângerarea
hemostaza neonatală, 596
heparină cu greutate moleculară mică, 606-608, 608*t*
heparină nefracționată, 605-606, 607*t*, 610
heparină, A*1069-1070, A*1069*t*
  cu greutate moleculară mică, 606-608, 608*t*
  efecte materne și fetale, A*1104*t*
  în cateterizarea arterei ombilicale, 1014
  în ECMO, 496
  inversarea efectului, 606, 607*t*
  nefracționată, 605-606, 607*t*, 610
hepatita, 668-673
hernia
  diafragmatică, 949–951
  încarcerată, 962

  inghinală, 458, 923, 960-961
hernia diafragmatică, 949-951
hernia încarcerată, 962
hernia inghinală, 458, 923, 960-961
herpes simplex virus (HSV), 643*t*, 650–656
hialuronidază, 972-973, A*1070
hibridizarea fluorescentă in situ (FISH), 5, 6, 123, 551, 929
hidralazină, 394*t*, 565, A*1070-1071, A*1120*t*
hidrocefalie posthemoragică (PHH), 769-770
hidrocefalie, 769-770, 838
hidrocel, 100, 962
hidroclorotiazidă, 394*t*, A*1071, A*1118*t*
hidrocortizon, A*1071-1072, A*1071*t*
  pentru CAH, 936
  pentru displazia bronhopulmonară, 454
  pentru hipoglicemie, 320
  pentru hipotensiune, 168
  pentru șoc, 505, 507-509
hidrometrocolul, 957
hidronefroză, 380
hidrops fetal
  algoritmul pentru management, 58*f*
  complicații materne ale, 60, 60*t*
  considerații privind nașterea, 61
  echipamente și personal necesar, 62*t*
  ecografia, 52, 53-54f, 56
  erori înnăscute de metabolism, 859, 864*t*
  etiologia, 52-54, 55*t*
  evaluarea, 56, 57*t*
  fiziopatologia, 55-56
  managementul neonatal pentru, 61-63, 62*t*
  nonimun, 52-63
  tratamentul prenatal, 57-60
hidropsul fetal nonimun (NIHF), 52-63
  algoritm de management pentru, 58*f*
  complicații materne, 60, 60*t*
  considerații privind nașterea, 61
  echipamente și personal necesar în, 62*t*
  ecografia, 52, 53-54*f*, 56
  etiologia, 52-54, 55*t*
  evaluarea, 56, 57*t*
  fiziopatologia, 55-56
  incidența, 52
  managementul neonatal, de 61-63, 62*t*
  tratamentul prenatal, 57-60
hidroxizină, 145*t*
HIE. *Vezi* encefalopatia hipoxic ischemică
higroma chistică, 974
hiperamoniemia tranzitorie a nou-născutului (THN), 874
hiperamonemia, 865, 874-878, 875-876*t*, 877*f*
hiperbilirubinemia, 335-352
  algoritmul pentru management, 339*f*
  cefalohematomul și, 65-66
  conjugată, 350-351
  datorată laptelui matern, 288
  etiologia, 337-340
  evaluarea neonatală, 341-343
  fototerapie pentru, 344-347, 344f, 345*t*
  hematom subgaleal și, 66
  la nou-născuții din mame diabetice, 918
  la nou-născuții prematuri, 83
  neconjugată, management, 344-349, 344*f*, 345*t*
  neurotoxicitate, 344, 345*f*, 349-350
  nutriția parenterală și, 266
  prevenție, la nou născuții la termen și post-termen, 340–341
  reprezentarea grafică, 337, 338*f*
  screening pentru, 110
  transfuzii de schimb pentru, 347-349, 348*f*
  urmărirea, 341
hipercalcemia, 330-333
hipercoagulabilitate, ereditară, 597-598
hiperfosfatemia, 330
hiperglicemia
  maternă, 16, 60
  neonatală, 311, 312, 321-325
hiperhomocisteinemia, 598
hipermagnezemia, 333-334
hipernatremia, 303, 310
hiperplazia glandelor sebacee, 101, 974
hiperplazia suprarenală congenitală (CAH), 923, 928, 933-937
hiperpotasemia, 307-309, 310f, 311, 580
hipertensiune pulmonară. *Vezi* hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
  în displazia bronhopulmonară, 456-457
  transportul nou-născutului cu, 212
hipertensiunea arterială, 21. *Vezi și* hipertensiunea arterială, asociată nevului păros gigant, 975
hipertensiunea neonatală, 38-391
  etiologia, 388-389, 392-393
  în aspirația de meconiu, 466
  în displazia bronhopulmonară, 456-457
  managementul, 391, 394*t*
  pulmonară, 212, 456-457. *Vezi* hipertensiunea pulmonară a nou născutului
hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului, (PPHN), 138, 466, 467-477
  anomalii metabolice în, 474
  boala cardiacă congenitală cianogenă vs. 471
  controlul durerii în, 473
  diagnostic 470-471
  epidemiologie, 468
  evoluția postnatală, 477
  factori mecanici în, 469
  fiziopatologia și patologia, 469
  management, 471-477
  policitemie în, 477
  suport hemodinamic în, 473-474
  tratamentul farmacologic al, 474, 475-476t, 477
  ventilația mecanică pentru, 471-472
hipertensiunea, asociată sarcinii, 21-32
  complicațiile, 24-25
  cronică, 21, 30-31
  diagnstic, 23-24
  factori de risc pentru, 23*t*
  implicații neonatale, 31-32
  incidență și epidemiologie, 22-23
  îngrijirea post partum, 27, 29
  inovații și tratamente propuse pentru, 31
  management, 25-30, 28*f*
  nașterile multiple și, 134
  preeclampsia vs, diabetul gestațional, 22*t*
  riscul de recurență al, 30

hipertermia, 50, 186, 191
hipertiroidismul fetal, 894
hipertiroidismul neonatal, 331, 894, 906-908
hipertiroidismul, matern, 893-895
hipervâscozitatea sângelui, 624-629, 625*f*, 918
hipocalcemia indusă de citrat, 582
hipocalcemia, 326-330, 333
  în asfixia perinatală, 801
  în convulsiile neonatale, 821, 824*t*
  în osteopenie, 853-854, 855
  în transfuzii şi, 580, 582
  la nou-născuţii din mame diabetice, 918
hipofosfatemia, 331
hipoglicemia hiperinsulinemică, 314
hipoglicemia, maternă, 16
hipoglicemia, neonatală, 312-321
  diagnostic diferenţial, 317
  diagnostic, 316-317
  etiologia, 314-315
  hiperinsulinemică, 314
  în asfixia perinatală, 801
  în convulsiile neonatale, 821, 824*t*
  în erorile înnăscute de metabolism, 864, 878-882, 879
  incidenţa, 313
  infuzia de glucoză pentru, 318-320, 319*f*
  la nou născuţii din mame diabetice, 917
  management, 318-321
  screening pentru, 316
  urmărirea şi îngrijirea pe termen lung, 321
hipomagnezemia, 333-334, 821, 824*t*, 918
hiponatremia, 301-302, 302*t*, 311
hipoplazia pulmonară, 469
hipopotasemia, 307, 311
hipospadias, 923
hipotensiune, 82, 508-509, 523
hipotermia, 185-191
  controverse în administrare, 807-808
  în asfixie/HIE, 804-808
  în transfuzii, 580
  indusă terapeutic, 49-50, 186-187, 804-808
  la copiii ELBW, 163
  la nou născuţii prematuri, 185-186
hipotermie indusă, 49-50, 186-187
hipotermie neonatală, 186
hipotiroidism ,matern, 895-896
hipotiroidism congenital, 897-906
  cauze permanente de, 897-901, 899*t*
  cauze tranzitorii de, 899-900*t*
  diagnostic, 903-905
  prognostic pentru, 906
  screening neonatal pentru, 903-905, 904*f*
  tratament şi monitorizare, 905-906
hipotiroidism, neonatal, 894, 897-906
hipotiroidismul central, 899*t*, 901
hipotiroxinemia de prematuritate, 900t, 902-903
hipotonia, erori înnăscute ale metabolismului, 885-887
hipotiroidism, fetal, 894
hipoxemia, monitorizarea pentru, 419-421
hipoxia
  alveolară, în transportul aerian şi, 212
  cu hipoglicemie asociată, 322
  perinatală, 790
HIV. *Vezi* virusul imunodeficienţei umane
homeostazia calciului, 326-327
homocisteina,598
hormon anti-diuretic (vasopresină), 301, 474, 476t, 507, 802
hormonul anti-mullerian (AMH), 925, 939-940
hrana îmbunătăţită caloric, 275-277, 277*t*
hrănire enterală precoce, 267-268

I

ibuprofen, A*1072, A*1100*t*
ICH. *Vezi* hemoragia intracraniană
icter, 101, 110, 342. *Vezi şi* hiperbilirubinemia, sângerarea şi , 589
icterul laptelui de sân, 340
ileus meconial, 954-955
imagistica abdominală, 962-963
imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM)
  abdominală, 963
  cerebrală, 129, 761, 766, 772, 799, 809, 838
  de coloană vertebrală, 838
îmbunătăţirea hrănirii, 274
imunizare
  anti-rubeolă, 681
  BCG (tuberculoză), 750
  CMV, 649
  hepatita B, 108, 670-671, 670*t*
  la copiii foarte prematuri VLBW, 194
  la sugarii cu BPD, 459
  la sugarii prematuri, 83-84
  varicella-zoster, 675-676
imunoglobulină (imunoglobuline), A*1072
  hiperimune, 584
  intravenoasă, 374, 576, 583-584, 620, 658, 686-688, A*1072
imunoglobulină intravenoasă (IVIG), 347, 576, 583-584, 620, 658, 686-688, A*1072
imunoglobuline hiperimune, 584
în planificarea externării, 282
în sprijinul dezvoltării, 181-182
incontinenţă asociată cu dermatită, 973
incubatoare, 191, 298
indice de restrictivitate (RI), 775-776
indicele de oxigenare (OI), 491-492
indometacin, A*1072-1073, A*1073*t*
inele vasculare, 952
Infant Risk Center, 294
infarct hemoragic periventricular (PVHI), 769
infarct miocardic, 503
Infasurf, 443t, A*1091*t*
infecţia CMV dobândită prin transfuzie, 646, 650
infecţia cu parvovirusu B19, 53f, 57-59, 577*t*, 643*t*, 656-659
infecţia mamară (mastita), 288
infecţia(e). *Vezi* infecţiile bacteriene specifice, 684-709, 713-718
  congenitale, 129, 641
  convulsii în 820
  cutanate, 713-715, 974
  fungice, 710-713
  în displazia bronhopulmonară, 457
  la copiii cu greutate foarte mică la naştere, 169-170
  la sugarii prematuri, 83
  nedetectate, prin controlul temperaturii şi, 191
  peripartum, 641
  postnatală, 641-642
  trombocitopenie în, 633
  virale, 641-683
infecţii ale tractului urinar la nou-născuţi, 397-398, 717-718, 841
infecţii bacteriene anaerobe, 709
infecţii bacteriene focale, 713-718
infecţii bacteriene, 684-709. *Vezi şi* infecţiile specifice
infecţii congenitale, 129, 641. *Vezi şi* infecţiile specifice
infecţii cutanate, 713-715, 974
infecţii fungice, 710-713
infecţii peripartum, 641
infecţii postnatale, 641-642
infecţii virale, 641-683. *Vezi şi* infecţiile specifice
  evaluări pentru diagnostic, 642, 643*t*
  transmisia verticală a, 641
  trombocitopenie în, 633
infecţiile TORCH, 642
informaţii prenatale despre, 286
înfundarea canalelor sânului, 288
infuzia de glucoză la nou-născuţi, 318-320, 319*f*
infuzie de granulocite, 576, 582-583, 686
îngrijirea centrată pe familie (FCC), 106, 215-221
îngrijirea în etapa de tranziţie, 107
îngrijirea în spital, 225, 242
îngrijirea kangaroo, 182
îngrijirea la domiciliu, 224
îngrijirea orientată către susţinerea dezvoltării individualizate, (IDSC), 172. *Vezi şi* îngrijirea şi dezvoltarea
îngrijirea paliativă 242–247
îngrijirea paliativă centrată pe familie, 242-243
îngrijirea pielii, 168, 967-977
  îngrijirea în NICU 967
  proceduri, 968-970
ingrijirea rănilor, 971-972
inhibitori de fosfodiesterază, 564-565
inhibitori de integrază, 666
inhibitori de protează, 666
inhibitori de VEGF, 991-992
inhibitori nucleozidici sau analogi ai nucleotidelor de revers transcriptază (NRTI), 665
inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI), 145t, A*1130-1131t
inhibitorii ACE, 394*t*, A*1116*t*
iniţiativa pentru copii, 106
înlocuirea vitaminei K, 592-594
inotrope, 474, 475-476*t*, 506, 531
inozitol, 279
inserţia velamentoasă a cordonului ombilical, 138
Institutul Naţional de Sănătate a Copilului şi dezvoltare umană (NICHD), 160, 249
Institutul Naţional de Sănătate şi Patologie a Copilului, 12
instrucţiuni la externarea din, NICU, 183-184, 215-223
  în circumstanţe speciale, 223-224
  în displazia bronhopulmonară, 458
  organizarea, 221-222, 227-230*f*
  pentru familiile cu competenţă limitată în limba engleză, 221
insuficienţa cardiacă congestivă, 515, 518-519*t*
insuficienţa cardiacă
  ECMO şi, 493,499
insuficienţă cardiacă congestivă, 515, 518-519*t*
insuficienţă placentară, 625-626, 631, 927
insulină neonatală, 267, 308-309, 323-325, A*1073–1074, A*1074*t*
insulină, maternă, 16, 18, 19
interesele superioare ale copilului, 235 236, 239
internarea în maternitate, 106
intervenţie chirurgicală
  analgezie după, 1036-1038, 1037*f*
  fetală, 836, 943-944
  în urgenţele abdominale, 358
  management general intraoperator în, 965
  teste comune pentru, 962-963
  transportul nou-născutului pentru, 212
  urgenţe, 942-966
întoarcere venoasă pulmonară totală anormală, 492-493, 514
întoarcerea venoasă pulmonară anormală totală (TAPVR), 492-493, 514
intoleranţa alimentară, 281
intoleranţa ereditară la fructoză, 887
intrarea în vagin, 100
intubaţia endotraheală, 1006-1008
intubaţie, 42-43, 45t, 49, 1006-1008, 1034
investigaţii speciale în, 288-289
iod în timpul sarcinii, 892
iod, pentru hipertiroidism, 894, 908
IPH. *Vezi* hemoragia intraparenchimatoasă
iradierea, produselor de sânge, 577, 578, 622
ischemia miocardică, tranzitorie, 562
ischemie, perinatală, 790
istoria maternă, 94, 95*t* 96*t*
istoria perinatală, 94, 95-96*t*
IUGR. *Vezi* restricţia de creştere intrauterină
IVIG. *Vezi* imunoglobulina intravenoasă
izoniazida (INH), 745-746, 748, 751*t*, A *1115t
izoproterenol, 563, 564*t*

K

Kayexalat, 309, 310f, 385
Keppra. *Vezi* levetiracetam
kernicterus, 350
Klebsiella pneumoniae, 705
Klebsiella, 687t, 693, 705

L

labiile mari, 100
labiile mici, 100
lacerații, 75

LactMed, 293
lactoferină, 365, 707
lapte de vacă- pe bază de lapte uman fortifiat, 275
lapte matern
  compoziția nutritivă 270-273*t*
  donat pasteurizat, 268, 269, 289
  exprimat, 170-171, 288, 289-290
  fortifiat, pentru sugarii prematuri, 268-269, 275
  pentru sugarii la termen, 274
lapte uman donat pasteurizat (PDHM), 268, 269, 289
lapte uman fortifiat, 268-269, 275
laptele matern muls, 170-171, 288, 289-290
laptele matern. *Vezi* alăptatul la sân, lapte matern
laxative efectele fetale ale A*1126*t*
lecitină, 436-438
legea lui Boyle, 213
leucoreducția produselor de sânge, 577
leucoreducția, 577-578
leukomalacia periventriculară, 778-783
leukomalacia, periventriculară, 778-783
levalbuterol, A*1074-1075
levetiracetam, 803, 826-827, 828*t*, A*1106*t*
levotiroxină, A*1075, A*1131
lezarea nervului frenic, 71
lezarea nervului laringian recurent, 70
leziunea cerebrală hipoxic-ischemică, 791
leziuni abdominale, 74
leziuni ale rădăcinilor nervoase cervicale, 71-72
leziuni ale creierului. *Vezi și* encefalopatia constatări patologice de, 800
  hipoxia-ischemică, 791
leziuni ale măduvei spinării, 70-71
leziuni ale nervului facial, 69
leziuni ale oaselor lungi, 73
leziuni ale țesuturilor moi, 74-75
leziuni buloase, 714
leziuni cardiace drepte, critice obstructive, 513-514
leziuni cardiace stângi, obstructive, 512-513, 535-542
leziuni cu șunt de la stânga la dreapta, 554-557
leziuni cutanate, 973-974
leziuni faringiene, 69
leziuni hepatice, 74
leziuni nazale, 67
leziuni oculare, 68
leziuni osoase, 72-74
leziuni pancreatice, neonatale, 323
leziuni pulmonare
  în displazia bronhopulmonară, 448
  în transfuzie, 580, 581
  în ventilația mecanică, 418
leziuni pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI), 580, 581
leziuni renale acute, neonatale, 381-386
  criterii pentru, 381, 381*t*
  etiologie, 382-383t
  evaluare pentru, 383-384, 384*t*
  management, 384
  managementul complicațiilor în, 384-386
leziuni splenice, 74
leziunile capului și gâtului la naștere, 65-69
leziunile substanței albe, 778-783
LGA. *Vezi* mare pentru vârsta gestațională
lichid amniotic impregnat meconial (MSAF), 461-464
lidocaina, 827, A*1116*t*
lidocaină-prilocaină, 1032-1034
ligandină, 336
limfangiom, 974
linezolid, A*1075-1076, A*1076*t*
lipide, 262, 266, 322, 867
lipomeningocel, 830
lipoproteina(e), 598
lista de verificare, 221, 227*f*
Listeria monocytogenes, 693, 697-699
Listeria, 687*t*
lorazepam, 417, 802, 826, 1041*t*, A*1076, A*1129
LOS. *Vezi* sepsis cu debut tardiv
Lovenox (enoxaparină), 608, 608*t*, 609*t*, A*1060-1061, A*1060*t*, A*1105*t*
L-tiroxină, 906, 908
luarea deciziilor, 235-241
  consens în, 237, 239
  consimțământul informat vs. permisiunea părinților, 236
  interesele superioare ale copilului în, 235-236, 239
  parental, 161-162, 163, 236, 239-240, 244
  procesul etic în curs de dezvoltare pentru, 236-238
  tratamentul de susținere a vieții v.s măsurile paliative, 239-240
lumina, în NICU, 180-181, 1028

M

macrosomia, 7
  diabetul matern și, 17, 912, 913, 916, 917, 918, 921
macrosomia, 7
  riscul lezional în 71, 72, 74
malformație capilară, 974, 980f, 983
malformație respiratorie pulmonară Chistică (CPAM), 952
malformații arteriovenoase, 980f, 984
malformații congenitale, 117-130. *Vezi și* defectele specifice
  abordarea sugarilor cu, 118-130
  anatomia patologică în, 130
  etiologia, 118
  evaluări auxiliare, 129-130
  examenul fizic pentru, 122
  incidența, 118
  investigații de laborator pentru, 122-129
  manifestare, 117
  naștere multiplă, 135-136
  tub neural, 829-844
  urmărirea în, 130
malformații limfatice, 980*f*, 983
malformații vasculare, 978, 980*f*, 983-984
malformații venoase, 980f, 983-984
malrotația intestinului, 358, 955
malrotația intestinului, 955
mameloane inflamate în alăptare și, 287
managementul lichidelor, 296-311
  distribuția apei în corp, 296-297
  evaluarea statutului, 298-299

  în asfixia perinatală, 801-802
  în defectele tubului neural, 837
  în displazia bronhopulmonară, 452
  în ECMO, 497
  în PPHN, 473-474
  în situații clinice comune, 309-311
  în șoc, 505
  în studii de laborator, 299
  intraoperator, 965
  pentru copiii cu greutate foarte mică la naștere, 166-168, 167*t*
  pentru copilul la termen, 299
  pentru leziuni renale acute, 385-386
  pentru sugarii prematuri, 83, 299-300, 300*f*
managementul, problemelor, 287-288
MAP. *Vezi* presiunea medie a căilor aeriene
mare pentru vârsta gestațională (LGA), 91, 917
marile urgențe chirurgicale abdominale, 358
MAS. *Vezi* sindromul de aspirație de meconium
masaj cardiac, neonatal, 43
mască laringiană pentru căile respiratorii, 1008
mase abdominale, 371, 372*t*, 947, 964-965
mastita, 288
măsurători antropometrice, 122
măsurători la nou-născut, 97-98
matricea cromozomială. *Vezi* matricea comparativă în hibridizarea genomică (aCGH)
matricea germinală/hemoragia intraventriculară, 761*t*, 767-778, 820
  clasificarea, 771*t*, 772
  complicații, 769-770
  diagnosticul, 771-772
  etiologia și patogeneza lui, 767-769, 768*t*
  managementul, 772-777, 774*f*
  prevenția, 772-773
  rezultatul patogenezei, 777-778
  tablou clinic 770-771
maturitate pulmonară, 89, 436-445, 447
medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), A*1100*t*
medicamente materne și, 291-292, 908
medicamente tiroidiene, neonatale, 907
medicamente, materne
  categoriile de risc în sarcină, A*1099, A*1132
  și alăptarea, 291-292, 908
  și fătul, A*1098-1133
medicație tiroidiană maternă, 893-894, 899*t*, 901, 908, A*1131
mediu termic neutru, 187, 188-190*t*, 190
melanocitoza dermală, 101, 975
melanoza pustuloasă tranzitorie a nou-născutului, (TPMN), 101
meningita
  antibiotice pentru, 686, 687*t*
  bacteriană, 684-709
meningoce, 830
meprobamat, 145*t*
meropenem, A*1076-1077, A*1077*t*
metabolismul, erorile înnăscute. *Vezi* erorile înnăscute ale metabolismului
metadonă, A*1077
metatarsus adductus (MTA), 850
metilen tetrahidrofolat reductaza (MTHFR), 598, 604
metimazol, 891, 893-894, 907, 908, A*1131
metoclopramid, A*1077-1078
metode de hrănire, 278
metronidazol, A*1078, A*1078*t*, A*1109*t*
mic pentru vârsta gestațională (SGA), 88-91, 315
microphalus, 923, 939
micțiune, 371
midazolam, 417, 473, 802, 826, 1041*t*, A*1079
mielocistocel, 830
mielomeningocel, 829-830
milium, 101, 973-974
milrinonă, 474, 475t, 506, 564-565, A*1079
minerale, în alimentația parenterală, 263
mineralocorticoizi, pentru hiperplazia suprarenală congenitală, 936
miocardita, 562
mirosul urinii, în erorile înnăscute ale metabolismului, 859, 863*t*
mișcările, fetale, 8
moartea, fetală, 17, 135, 936
moartea fetală, diabetul matern și, 17
moartea neuronală, 793
moartea, neonatală, 242-247
  comunicare și colaborare, 243-244
  coordonarea îngrijirii în, 243-245
  îngrijirea centrată pe familie în, 242-243
  luarea deciziilor în, 244
  sprijinul emoțional și organizatoric în, 245-246
  urmărirea ulterioară, 246
monitorizarea dioxidului de carbon, 422-424
monitorizarea electronică continuă a fătului, 11, 19
monitorizarea fetală, intrapartum, 11-13
  în diabetul zaharat matern, 19
  în nașterile multiple, 136
  în preeclampsie, 27, 29
  indicații pentru, 10
monitorizarea funcției pulmonare, 419-425, 449
monitorizarea gazelor sanguine, 419-425
  în displazia bronhopulmonară, 455
  în ECMO, 496
  pentru evaluarea ventilației pulmonare, 421-422
  pentru monitorizarea oxigenului, 419-420
  proba de sânge din scalpul fetal pentru 12-13
monitorizarea grafică pulmonară, 424
monitorizarea mișcărilor fetale, 8
monitorizarea oxigenului, 419-421
monitorizarea transcutanată a dioxidului de carbon, 422
monitorizarea transcutanată a oxigenului, 421
morfină (sulfat de morfină), 1001, 1040t, A*1079-1080
  pentru PPHN, 473
  pentru sedare în ventilația mecanică, 417
  pentru sindromul de abstinență neonatală, 146-149, A*1079*t*
MRSA. *Vezi* Staphylococcus aureus rezistent la meticilină
murmur cardiac, 98-99, 517-519, 522
murmur cardiac, 98-99, 517-519, 522
mutația factorului V Leiden, 597, 604
mutația protrombinei G20210A, 597, 604
Mycobacterium tuberculosis, 738. *Vezi* tuberculoza

N

nafcilină, A*1080-1081, A*1080*t*
NAIT. *Vezi* trombocitopenia aloimună neonatală
naloxonă (Narcan), 44*t*, 1038-1039, A*1081
nanismul cu cap de pasăre, 87
narcotice, 104*t*
  efectele fetale ale A*1126-1127*t*
  întărcare, 1039
  inversarea efectului, 44t, 47, 1038-1039
  postoperator, 1036
  toleranță, 1039
  utilizarea maternă și expunerea neonatală la, 143-149
NAS. *Vezi* sindromul de abstinență neonatală
nașterea
  în defectele tubului neural, 837
  în diabetul matern, 18-19, 916, 920
  în hidropsul fetal, 61
  în infecția cu HSV, 654
  în nașterea multiplă, 135
  în preeclampsie, 25-29
  în SGA/IUGR, 89
  în sindromul de aspirație de meconiu, 463
  la nou-născuții cu risc ridicat, 78
nașteri cu prematuritate precoce, 79
nașteri la termen, 79
nașteri multiple, 131-140
  anomaliile cromozomiale în, 136
  clasificare, 131-132
  complicații fetale și neonatale în, 135-138
  complicații materne, 135
  copiii cu risc crescut în, 77
  creșterea discordantă în, 135
  decesul fetal, 135
  diagnosticul de, 133
  epidemiologie, 132
  etiologia, 132
  incidență, 132
  malformații congenitale în, 135-136
  morbiditatea în, 139
  mortalitatea neonatală în, 139
  prematură, 82
  prognostic, 139-140
  screening pentru, 133
  supravegherea în, 136
  tehnologiile de reproducere asistată și, 132, 139-140
  zigozitatea, 131, 132, 133
nasul, examen fizic, 104
NEC. *Vezi* enterocolită necrotizantă
necroză grăsoasă, subcutanată, 75
necroza subcutanată a țesutului adipos, 75
necroza, 793
nefrocalcinoză, 311, 331-332, 370, 398, 399, 457, 776
Neisseria gonorrhoeae, 715-716, 718
nervii cranieni, 69-70, 795
neuroblastom, 960
neurodezvoltarea
  durerea și, 1023-1024
  evaluare, 172-178, 173-177*t*
  în diabetul matern, 922
  rezultate, la copii foarte prematuri VLBW, 196-199
neuropatie auditivă, 196, 993, 996
neurosifilis, 732, 735
nevi compuși, 975
nevi joncționali, 975
nevi, 975
nevirapină, A*1081-1082, A*1082*t*
nevus simplex, 101
NICCD. *Vezi* colestaza intrahepatică neonatală cauzată de deficiența de citrină
NICU. *Vezi* unitatea de terapie intensivă neonatală
NIHF. *Vezi* hidropsul fetal nonimun
nistatin, 710, A*1082-1083
nitroglicerină, 565, A*1120*t*
nitroprusid de sodiu, 565
nivelul lactatului în plasmă, 865
niveluri de îngrijire, neonatală, 202, 203*t*
nivelurile de glucoză ale nou-născutului, 318
norepinefrina, 474, 506, A*1082
nou-născut postmatur, 79, 87-88
nou-născut prematur, 79-87
  complicații pe termen lung ale, 84-87
  constatările ECG în, 526, 529*t*
  controlul temperaturii, 185-186
  creșterea, 85-87, 86*f*
  dezvoltarea mijloacelor de îngrijire pentru, 172-184
  diabetul matern și, 917
  etiologia nașterii, 80-81
  imunizări pentru, 83-84
  incidența nașterilor, 79
  îngrijirea imediată, 82
  luarea deciziilor pentru, 236-240
  managementul sechelelor, 199-200
  managementul, 82-87
  nutriția enterală pentru, 267-274, 275
  nutriția pentru, 82, 83, 256-258*t*, 288. *Vezi* nutriția
  probleme ale, 81-82
  resuscitarea, 48, 82
  sarcina multiplă, 134
  șocul, 507-509
  somnul, 198-199
  stabilizarea, 82
  strategia pentru externare, 183-184
  supraviețuirea, 84, 84*f*, 85*f*
  terapia cu lichide/electroliți pentru, 83, 299-300, 300f
  transfuzii de sânge pentru, 620, 621*t*
  urmărirea dezvoltării pentru, 199-201
  urmărirea îngrijirilor pentru, 184, 192-201
  vârsta gestațională a, 79
nou-născuți cu risc înalt, 76-93
  banca de celule stem, 91–92
  caracteristicile fetale și, 77-78
  caracteristicile materne și, 76-77
  LGA, 91
  postmatur, 79, 87-88
  prematur, 79-87
  scorul Ballard al, 79, 80*f*
  SGA/IUGR, 88-91
  travaliul/nașterea și, 79
  vârsta gestațională și, 78-79
nou-născuții sănătoși, 106-116
  circumcizia lui, 112-113
  evaluări de rutină, 111
  hrănirea, 112
  îngrijirea de rutină, 107-108
  îngrijirea în etapa de tranziție, 107
  internarea în maternitate, 106
  medicație de rutină, 108
  pregătirea pentru externare, 113-115
  probleme familiale și sociale pentru, 111
  recomandări pentru alăptare, 285-286
  screening pentru, 108-111
  urmărirea, 115-116
numărul celulelor albe sanguine, 1004-1005, 1005*t*
numărul de trombocite, 590t, 591
nutriția enterală minimă, 267-268
nutriția enterală, 267-279
  alimentația calorică/energetică îmbunătățită, 275-277, 277*t*
  compoziția formulelor pentru prematuri, 269-274, 270-273*t*
  considerații speciale, 279-281
  hrănirea minimă, 267-268
  hrănirea precoce, 267-268
  îmbunătățirea hrănirii, 274
  la sugarii prematuri, 267-274, 275
  lapte uman fortificat, 268-269
  metode de alimentare, 278
  pentru prevenirea sepsisului, 707
  pentru sugarii la termen, 274-277
  recomandări nutritive pentru, 256-258*t*
nutriție parenterală, 260-267
  colestaza în, 265-266, 351
  indicații pentru, 260
  monitorizare, 265, 265*t*
  obiective nutritive în, 260
  periferică v.s. centrală, 260
  potențiale complicații ale, 265-266
nutriție, 248-284
  considerații speciale în, 279-281
  consumul de lichid în 259
  creștere și, 248-249
  enterală, 267-279
  în defectele tubului neural, 839, 842
  în displazia bronhopulmonară, 281, 455, 459
  în ECMO, 497
  în erorile înnăscute ale metabolismului, 867-868
  în osteopenie, 856-857
  în pregătirea pentru externare, 281-283
  în prevenirea sepsisului, 707
  în sprijinul dezvoltării, 181-182
  la sugarii din mame diabetice, 919
  parenterală, 260-267
  pentru copii foarte prematuri VLBW, 195
  pentru nou-născuții sănătoși, 112
  pentru sugarii ELBW, 170-171
  pentru sugarii la termen, 274-277, 285-286
  pentru sugarii prematuri, 82, 83
  referințe legate de nutriție în, 249-260, 256-258*t*

O

obezitatea, diabetul matern și, 921
obstrucția cateterului central, 611-612, 612*t*
obstrucție intestinală, 945-946, 952-957
ochii. *Vezi* retinopatia de prematuritate analgezie pentru proceduri, 1035
  examinarea fizică, 103
  la copiii foarte prematuri VLBW, 195-196
ocluzie intestinală, 267-268
octreotid, 321, A*1083
oftalmia gonococic/ neonatal/, 108
oftalmia neonatorum, 715-716
oligoelemente, în alimentația parenterală, 263-264
oligohidramnios, 78, 371, 942-943
oligurie, 303-305, 304t, 384*t*
omeprazol, A*1083-1084
omfalită, 715
omfalocel, 957-958
opioide, 1040*t*
  efectele fetale ale A*1126-1127*t*
  întărcare, 1039
  inversarea efectului, 44t, 47, 1038-1039
  postoperator, 1036
  toleranță, 1039
  utilizarea maternă și expunerea neonatală la, 143-149
organele genitale
  ambigue, 117, 923, 930-931, 933, 938
  discordanța cu cariotipul, 923
  examenul fizic, 100, 927-929
  externe, 925, 927-928
  interne, 925
organisme gram-negative, 703-704
organisme lamelare, 438
organisme producătoare de carbapenemază, 705-706
organisme rezistente la multiple medicamente (MDRO), 705-706
Osler, William, 510
osmolaritatea plasmatică, 299
osmolaritatea urinară, 301
osteomielita, 718
osteopenia, 457, 853-857
otita medie, 995
oxidul nitric inhalator, 450, 456-457, 472-473, 686
oxigenare. *Vezi* oxigenarea membranară extracorporeală; puls oximetria
  în asfixia perinatală, 801
  în PPHN, 470
  în ventilația mecanică și, 407-411, 408*t*
  valorile țintă ale saturației, 421
oxigenarea membranară extracorporeală (ECMO), 491-501
  complicații de 499-500
  condiționarea și periodicitatea, 498
  contraindicații, 493
  convulsii, 823
  indicații pentru, 491-493
  managementul, 495-498
  pentru PPHN, 473
  pentru septicemia cu debut precoce, 686
  răspuns rapid, 493
  rezultate, 492*t*, 500-501, 500*t*
  sângerare, 587
  schimbarea circuitului, 498-499
  situații speciale în timpul, 498-499

oxigenarea membranară extracorporeală *(Continuare)*
strategia ventilatorie, 497-498
tratamentul ex utero intrapartum, 493
venoarterială, 493-494
venovenoasă, 494

P

palivizumab, 682, A*1084
palparea claviculară, 99
palparea precordială, 521
pancreasul inelar, 957
pancreatectomie, 321
pancuroniu, 417-418, A*1084-1085, A*1085*t*, A*1104*t*
panelul recomandat de screening uniform, (RUSP), 110
pansarea rănilor, 972
paracenteză abdominală, 1018-1019
paralizia cerebrală, 139, 196-197, 808
paralizia Duchenne-Erb, 72
paralizia Klumpke, 72
părinții. *Vezi* problemele de familie
pata de vin, 974, 980f, 983
pata mongoloidă, 101, 975
PEEP. *Vezi* presiunea pozitivă la sfârșitul expirului
penicilină G apoasă, A*1085-1086, A*1085*t*
penis, 100
circumcizia, 112-113, 969, 1035
lungimea, 928, 928*f*
microfalus, 923, 939
pentoxifilin, 688
Peptostreptococcus, 709
perforația intestinală spontană, (SIP), 357, 358
perfuzia cerebrală, în ECMO, 494-495
pericardiocenteza, 1019-1020
peritonita meconială, 943
peritonită meconială, 943
perlele lui Epstein, 104
petele somon, 101
peteșii, 74-75, 589
pH arterial, 299
picior strâmb, congenital, 851
PIE. *Vezi* emfizemul pulmonar interstițial
piebaldismul, 975
pielea
anatomie, 967-968
anomalii de dezvoltare, 975-976
anomalii de pigmentare, 974-975
evaluarea, 968, 969*t*
examinarea fizică a, 101
piele-pe-piele (STS), 1031-1032
pielografia intravenoasă (IVP), 963
pierdere de căldură, 187-191. *Vezi* și controlul temperaturii
pierderea auzului de tip conductor, 993
pierderea auzului senzorineural, 993
pierderea auzului, 993-999
citomegalovirus și, 644, 994
displazia bronhopulmonară, 457
etiologia, 994-996
evaluatrea medicală a, 997
factori de risc pentru, 995
gradul și severitatea, 997*t*
în defectele tubului neural, 997-998
incidența, 994
recuperare/tratament în, 997-998
screening pentru, 110, 122, 996
teste de urmărire, 996-997
tipuri de, 993
pierderea centrală a auzului, 993
pierderea insensibilă de apă, 297-298, 298*t*
pierderea ocultă de sânge, 616
pierderea unei persoane apropiate, 242-247
piperacilină și tazobactam, A*1088, A*1088t
pirazinamidă (PZA), 745-746, 748, 752*t*
pirederea de sare în CAH, 923, 928, 935-936
piridoxină, A*1094-1095, A*1094*t*
pirimetamină, 724, 726
pirimidona, 827, A*1107*t*
piruvat carboxilaza, 872
placenta
naștere multiplă, 131, 133
patologie, 90, 130
placentomegalie, în hidropsul fetal, 52, 54*f*
plachete/trombocite
deficiență de. *Vezi* trombocitopenia
produs de (transfuzie), 576, 582, 592, 636-640, 636*t*
tulburări de, 587-588
plămâni
anomalii de dezvoltare, 439
complianța, 411
leziuni datorate hidropsului fetal, 59
maturitatea funcțională, 7
plasmă
congelată, 576
proaspătă congelată, 576, 581-582, 592
plasmă congelată, 576
plasma proaspătă congelată, 576, 581-582, 592
plasmina, 595
pleurezia, în hidropsul fetal, 52, 53*f*, 59
plexul brahial, 71-72
pneumatosis coli, 354-355
pneumomediastin, 482, 488. *Vezi și* scurgerile de aer
pneumonia asociată ventilației, 717
pneumonia, 358, 439, 686, 716-717
pneumoperitoneul, 482, 489, 945. *Vezi și* scurgerile de aer
pneumotorax, 482, 483-487. *Vezi și* scurgerile de aer
policitemia, 846
policitemie, 315, 477, 616, 624-629, 918
polihidramnios, 17, 52, 60, 77-78, 371, 942
polistiren sulfonat de sodiu, A*1089-1090
POR. *Vezi* retinopatia de prematuritate
poractant alfa, 443*t*, A*1091*t*
poziționarea facilă, 182, 1031
poziționarea, nou-născutului, 181, 1028
PPHN. *Vezi* hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului
precauții universale, 37
prednisolon, 907, 981
preeclampsia, 21-32
complicații, 24-25
cu caracteristici severe, 24, 24*f*, 27-29
cu hipertensiune cronică, 21
diagnosticul de, 23-24
etiologiile, 22-23
factorii de risc pentru, 23*t*
fără caracteristici severe, 23-24, 26-27
hidropsul fetal și, 60
hipertensiunea gestațională vs., 22*t*
implicații pentru nou-născut, 31-32
incidența și epidemiologia, 22-23
îngrijirea postnatală în, 27, 29
inovații și tratamente propuse pentru, 31
managementul dorit, 27-28
managementul, 25-29, 28*f*
nașterea multiplă și, 134
riscul de recurență, 30
pregătirea părinților pentru externare, 221
pregătirea pentru externare a nou-născuților sănătoși, 113-115
pregătirea sângelui, pentru ECMO, 495
prelevarea vilozităților corionic (CVS), 4-5, 133
prematuritatea. *Vezi* nou-născutul prematur
presiune pozitivă la sfârșitul expirului (PEEP), 408*t*, 424
în apnee, 417
în coarctația de aortă, 537
în displazia bronhopulmonară, 416, 424
în hemoragia pulmonară, 480
în sindromul aspirației de meconiu, 415
în sindromul de detresă respiratorie, 413, 414, 444-445
în stenoza valvei aortice, 536
presiunea intracraniană (ICP), 795, 840-841
presiunea medie în căile respiratorii (MAP), 408-409, 414-417
presiunea pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP), 40-42, 164, 165, 401-402
indicații pentru, 407
pentru apnee, 431
pentru sindromul de aspirație de meconiu, 461, 464-465
pentru sindromul de detresă respiratorie, 412-413, 440-442
pentru tahipneea tranzitorie a nou-născutului, 434
presiunea venoasă cerebrală, 768
principii etice, 235-236
probă de sânge din scalpul fetal, 12-13
probă de sânge ombilical percutanat (PUBS), 6
probe de sânge, de pe cateter, 1003
probiotice, 364, 706
probleme de familie
asistență postexternare, 184
competență limitată în limba engleză, 221
consimțământul informat vs. permisiunea părinților, 236
decizia părinților, 161-162, 163, 236, 239-240
educație și sprijin parental, 183-184, 200-201
în defectele tubului neural, 839-840
în enterocolita necrotizantă, 362
în îngrijirea nou-născutului, 111
în procedurile neonatale, 1001
instruirea la externare, 183-184, 215-223
istoricul genetic, 121
moartea neonatală, 242-247
nașteri multiple, 140
probleme dentare, 196
probleme juridice, în transportul neonatal, 205-207
probleme ortopedice, 845-852. *Vezi și* probleme specifice
probleme respiratorii. *Vezi* tulburările respiratorii specifice
evaluarea, 98-99
în ventilația mecanică, 401-418
la copiii foarte prematuri VLBW, 192-194
la sugarii ELBW, 163-164, 165-166
probleme senzoriale, la copiii foarte prematuri VLBW, 195-196
proceduri oftalmologice, analgezie pentru, 1035
procedurile neonatale. *Vezi* procedurile specifice
comune, 1000-1021
controlul durerii în, 1001
controlul infecției în 1000
documentația, 1001-1002
pauza și lista de verificare în, 1001
principii generale în, 1000-1002
producția de urină, 301, 383
produse de sânge, 576-585. *Vezi și* produse specifice
donator desemnat, 577, 622
iradierea, 577, 578, 622
în ECMO, 496-497
leucoreducția de, 577-578
profil biofizic, 9-10
programe de intervenție timpurie (EI), 184, 198, 226
propiltiouracil, 891, 893-894,907,908, A*1131
propranolol, 394*t*, 568-569, 894, 908, 981
prostaglandina E1 (PGE1), 512, 530-531, 536-537, 541-542, 550, 562-563, 563*t*
Proteina C reactivă (CRP), 689-690
proteina C, activată, 688
proteine
în alimentația parenterală, 261-262
în erorile înnăscute ale metabolismului, 867
în lichidul cefalorahidian, 1005-1006, 1005*t*
proteinurie
maternă, 23-24
neonatală, 395-396
protocolul de resuscitare a nou-născuților (PNR), 33
Pseudomonas aeruginosa, 703, 716
Pseudomonas, 687*t*, 693, 705
pseudotoxemia (sindromul în oglindă), 60, 60*t*, 61
puls oximetrie, 36, 38, 40, 97
punctie lombară (LP), 690-691, 704, 763, 773, 1003-1006, 1005*t*
purpura fulminans, 598
pustuloza, 714
PVD. *Vezi* dilatarea ventriculară posthemoragică
PVHI. *Vezi* infarctul hemoragic periventricular

R

radioterapie, percutanată, 1017
rahitism, 195
ranitidină, A*1088, A*1126*t*
raportul anogenital, 928
raportul dintre concentrația de lapte și plasmă (M/P), 291-292
raportul lecitină/sfingomielină (L/S), 438

răspunsul trunchiului auditiv (ABR), 996
răspunsuri la stres, 172-178, 173-177*t*
rata de filtrare glomerulară (GFR), 378, 378*t*
RDS. *Vezi* sindromul de detresă respiratorie
reacţiile legate de transfuzie, 580
recoltarea sângelui, 1002-1003
rectul, examinarea fizică, 100
reflux gastroesofagian (GER), 279-280, 431, 457-458
reglarea acido-bazică, renală 369-370
reguli legate de ambulanţă, 207
relaxarea musculară, în ventilaţia mecanică, 417-418
remifentanil, 1034, 1040*t*
repartizarea sexului, 924, 940-941
reperfuzie, a ţesutului ischemic, 793-794
restricţie de creştere fetală. *Vezi* restricţia de creştere intrauterină
restricţie de creştere intrauterină (IUGR), 6-7, 88-91
  cauzele intrinseci, 7
  diabetul matern şi, 913
  diagnosticul de, 7
  etiologia, 88-89
  hipoglicemie în, 315
  în displazia bronhopulmonară, 448
  managementul, 89-90
  naştere multiplă, 134-135
  potenţialele complicaţii ale, 90
  preeclampsia şi, 31
  rezultate 91, 91
  sarcinile ulterioare, 91
restricţie de fosfor, 385
restricţie de lichide, 301-302, 304
restricţie de sodiu, 301, 385
resurse, 293-294
  acţiune imediată în, 37-38
  echipamentul necesar pentru, 36-37
  evoluţia metodelor, 49-50
  hidropsul fetal şi, 61-63, 62*t*
  în boala cardiacă congenitală, 530
  în sindromul transfuzor transfuzat, 138
  lipsa iniţierii sau stoparea resuscitării, 50
  medicamente pentru, 43-47, 44 - 45*t*
  obiective, 34
  ordinea intervenţiilor în, 39-47
  oxigen suplimentar în, 38-39, 39*t*
  pentru copiii cu greutate foarte mică la naştere, 161-164
  precauţii universale în, 37
  preeclampsia şi, 31
  pregătirea pentru, 34-35
  principiile generale ale, 33-34
  scorurile Apgar şi, 39, 39t, 48-49
  situaţii speciale în, 47-48
  standardul de îngrijire, 33
resuscitarea maternă, în criza de eclampsie, 30
retinopatia de prematuritate (POR), 82, 195-196, 457, 986-992
  clasificarea lui, 988, 989f
  criterii de tratament, 990
  diagnosticul de, 987-988
  patogeneza lui, 986-987
  posterioară agresivă, 988-990
  pragul ROP, 990
  prepragul ROP, 990
  prevenirea, 991
  prognostic de, 990-991
  screening pentru, 987
  tratamentul, 991-992
retinopatia diabetică, 17
retragerea medicaţiei la nou-născut
  neopioidă, 143, 144-145*t*
  opioidă, 143-149
retragerea tratamentului de susţinere a vieţii, 239-240, 244–245
retragerea tratamentului, 239-240, 244-245
revărsat pericardic, 52, 54*f*, 1019-1020
rezistenţă pulmonară, 411
rezumatul externării, 225, 232-233t
rifampină (RIF), 745-746, 748, 751*t*, A*1089, A*1115*t*
rinichi displazic multichistic (MCDK), 380-381
rinichii
  dezvoltarea funcţională a, 368-370
  diabetul matern, 18
  ecuaţiile şi formulele utilizate în mod obişnuit, 369t
  embriogeneza lui, 366-368
  perfuzie, în ECMO, 495
  pierdere de apă prin
  valori normale de laborator, 376*t*
ritmul cardiac, fetal. *Vezi* frecvenţa cardiacă a fătului
ritmuri cardiace neregulate, 567, 571-573
rooming-in, 106, 107
rubeola 643t, 678-68
ruperea prematură a membranelor, 134

S

SAH. *Vezi* hemoragie subarahnoidă
sănătate comportamentală, 198-199
sănătate emoţională, 198-199
sănătatea mintală, 199
sânge arterial, 1002-1003
sânge integral, 576, 583, 592, 621
sânge periferic, 591
sânge venos, 1002
sânge, 289
sângele capilar, 1002
sângele din cordonul ombilical, 576, 584–585
  prelevarea percutanată, 6
  screening, 109
  stocarea, păstrarea, 91–92, 584
sângerare fetomaternă, 616
sângerare fetoplacentară, 616
sângerare, 586-594
  pierderea de sânge şi anemia, 615-616
  diagnosticarea nou-născutului cu, 588-591
  diagnostic diferenţial 589*t*
  medicamente administrate, 586-587
  etiologia lui, 586-588
  fetomaternală, 616
  fetoplacentară, 616
  hemoragie intracraniană, 616, 760-778, 819-820
  teste de laborator în 590-591, 590*t*
  hemoragie pulmonară, 478-481
  hemoragie scrotală, 962
  tratamentul, 592-594
sarcini multicorionice, 131, 132
sarcinile multizigote, 132
sărutul îngerului, 974, 980 *f*, 983
sărutul îngerului, 974, 980*f*, 983
scalpul, examen fizic, 102
scaune auto/paturi auto, 215, 217*t*
scintigrafia renală cu radiaţii, 379-380
scolioza infantilă, 847
scolioză, congenitală şi infantilă, 847
scorul aspectului pielii la nou-născuţi (NSCS), 968, 969*t*
scorul Ballard, 79, 80*f*
scorul Finnegan pentru abstinenţa neonatală (NAST), 146, 148*t*
scorurile Apgar, 39, 39*t*, 48-49, 794
screening genetic, 4-6, 118-121
screeningul glucozei neonatale, 109
screeningul metabolic, neonatal, 109-110
scrot, 100
scurgere de aer, 482-490
  chirurgie pentru, 945
  în aspiraţia de meconiu, 466
  în resuscitarea neonatală, 48
  în sindromul de detresă respiratorie, 441-442, 444
  în ventilaţia mecanică, 412t, 416-417, 418
SDH. *Vezi* hemoragia subdurală
sechestrarea pulmonară, 952
securitatea în maternitate, 106
secvenţa policitemică secundară anemiei (TAPS), 616
secvenţierea ADN, 5
sedare, 1038
  în ECMO, 497
  în hipotermia terapeutică, 807
  în PPHN, 473
  în ventilaţia mecanică, 417, 466
sediment urinar, 376-377
semne vitale, 97-98
sepsis
  administrarea parenterală şi, 266
  antibiotice pentru, 686, 687*t*
  bacterian, 684-709
  convulsiile în 820
  cu debut precoce, 684-699
  cu debut tardiv, 684, 699-706
  hiperglicemia în, 322
  în ileusul intestinal, 358
  manifestări cutanate, 713
  screening pentru nou-născuţii cu risc, 109
  trombocitopenie în, 633
sepsisul asociat cateterului central (CLABSI), 708-709, 708*t*
sepsisul cu debut tardiv (LOS), 684, 699-706
  epidemiologie, de 700
  factori de risc pentru, 700, 701*t*
  microbiologie, 700-704
  preveniţie, 706-709
  simptome şi evaluare, 704-705
  tratament, 705
septicemie cu debut precoce (EOS), 684-699
  algoritmul de evaluare al nou-născutului cu risc, 691-693, 692*f*
  epidemiologia, 684-685
  evaluarea copilului asimptomatic la risc, pentru 688-691
  evaluarea copilului simptomatic cu risc pentru, 685-686
  factori de risc, 685
  organisme specifice care cauzează, 693-699
  prezentarea clinică, 685
  tratament, 686-688
Serratia, 687t, 705
serul matern α-fetoproteina (MSAFP)/cvadruplu test 2
sexul fenotipic, 925-926
sexul genetic, 924
SGA. *Vezi* sugarii mici pentru vârsta gestaţională
SIADH. *Vezi* sindromul producţiei inadecvate de hormon antidiuretic
sifilis, 59, 728-737
sildenafil, 477
Sinagis (palivizumab), 682, A*1084
sindroame, 118
sindrom de microcolon stâng, 919
sindrom heterotaxic, 554
sindrom metabolic, 921
sindrom Turner 45 X, 124*t*, 523*t*
sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW), 549, 568-569, 569*f*
sindromul "copilului de bronz", 347
sindromul abstinenţei neonatale (NAS), 143-149
  calendarul prezentării, 145-146
  evaluarea, 146, 148*t*, 150-154*t*
  externarea din spital, 155
  intervenţii educaţionale în, 149
  intervenţii farmacologice pentru, 146-149, 148t, 149t, A*1079*t*
  intervenţii nefarmacologice pentru, 146
  managementul, 146-149
  protocoal de tratament pentru, 146, 147*f*
sindromul abstinenţei. *Vezi* sindromul abstinenţei neonatale
sindromul Alagille, 524*t*
sindromul balantei, 60, 60*t*, 61
sindromul Chiari, 829, 830, 832, 837-841
sindromul Coppola, 823
sindromul cordului stâng hipoplazic, 512, 540-542, 540f, 561*t*
sindromul cri-du-chat, 125*t*
sindromul de aspiraţie de meconiu (MAS), 47, 412*t*, 461-466, 462*f*, 463, 466
sindromul de compartiment la nou-născut, 851
sindromul de detresă respiratorie (RDS), 81, 412-415, 436-445
  cafeina pentru, 444
  CPAP pentru, 412-413, 440-442
  diabetul matern şi, 917
  diagnostic diferenţial de, 439
  diagnosticul de, 436-439
  factori de risc pentru, 436-437
  fiziologia pulmonară în 412*t*
  fiziopatologia, 412
  hemoragiea pulmonară, 478
  managementul, 440-445
  prevenirea, 439-440

sindromul de detresă respiratorie *(Continuare)*
rezultate ale, 445
surfactant pentru 166, 412, 442-444, 443*t*
testul antenatal pentru, 437-438
transportul nou-născutului cu, 211-212
urgențe chirurgicale în, 944-945, 947-952
ventilație mecanică pentru, 413-415, 444-445
sindromul de insensibilitate la androgeni, 937, 938-939
sindromul de postmaturitate, 87
sindromul Denys-Drash, 928-929
Sindromul DiGeorge, 127-128*t*, 524*t*
sindromul Down (trisomia 21), 3, 121, 124*t*, 523*t*, 555
sindromul ductului müllerian persistent (PMDS), 939
sindromul Edward (trisomia 18), 124*t*, 523*t*, 831
sindromul Fanconi, 398
Sindromul HELLP, 21, 24, 27, 30, 588
sindromul Holt-Oram, 524*t*
sindromul în oglindă, 60, 60*t*, 61
sindromul Miller, 863t
sindromul Miller-Dieker, 127-128*t*
sindromul morții subite a sugarului (SIDS), 429
sindromul Noonan, 524t
sindromul Pallister mozaic (Pallister-Killian), 125-126*t*
sindromul Patau (trisomia 13), 121, 124t, 523t, 831
sindromul Pendred, 901
sindromul pielii opărite, 714
sindromul Pierre Robin, 951
sindromul Prader-Willi, 127-128*t*
sindromul producției inadecvate de hormon antidiuretic, (SIADH), 301, 802
Sindromul Seckel, 87
sindromul Smith-Lemli-Opitz, 863*t*, 929
sindromul Teschler-Nicola, 125-126*t*
sindromul transfuzor-transfuzat, (TTTS), 135,137–138, 616
sindromul Turner, 124*t*, 523*t*
sindromul velocardiofacial, 127-128*t*
sindromul WAGR, 928-929
sindromul Williams, 127-128*t*, 524*t*
sindromul Wolf-Hirschhorn, 125-126*t*
sindromul Zellweger, 863t, 885-887
sinus pilonidal, 975
sinusul pilonidal, 975-976
sinusul preauricular, 976
sinusuri/adâncituri în piele, 975
sistem autonom
evaluarea 104, 172-178, 173-177*t*
stabilitatea, susținerea, 178
sistem de stat, 105, 177*t*, 179
sistemul arterial, la nou-născut, 1009*f*
sistemul motor
evaluare 104-105, 172-178, 174-175*t*
sprijin pentru dezvoltare, 178
sistemul venos la nou-născut, 1009f
SMSS. *Vezi* sindromul morții subite infantile

Ş

şoc cardiogen, 503
şoc compensat, 504
şoc distributiv, 502-503
şoc obstructiv, 503-504
şoc septic, 508
şoc, 502-509
cardiogen, 503
compensat, 504
diagnosticul de 504
distributiv, 502-503
etiologia lui, 502-504
hipovolemic, 503
îngrijirea suportivă în, 505
investigații în, 504-505
medicamente pentru, 506-507
neonatal, 48
obstructiv, 503-504
septic, 508
tablou clinic la nou-născuți, 507-509
terapie cu fluide pentru, 505
tratamentul pentru 505-507
şocul hipovolemic, 503
şold
contracția congenitală a abductorilor, 849
dislocări congenitale 847-849, 848*f*
soluția salină, în ECMO, 495
soluții de albumină, 300
soluții orale dulci, pentru controlul durerii, 1001, 1032
somnul, la sugarii prematuri, 198-199
spectroscopia cu rezonanță magnetică (MRS), 129, 799
spiramicină, 723
spironolactonă, A*1090, A*1119*t*
spitale de recuperare pediatrică, 225
splină mărită, 589
Stafilococ, 169
coagulazo-negativ, 687*t*, 700–701
stafilococi coagulazo-negativi, 687t, 700-701
Staphylococcus aureus meticilino rezistent (MRSA), 687*t*, 702, 707-708, 713, 718
Staphylococcus aureus, 687t, 701–702, 707–708, 713, 714, 716, 718
Staphylococcus epidermidis, 701, 714
starea de bine a fătului, 8-13
stenoza pilorică, 956-957
stenoza valvei aortice, 512-513, 535-537, 536*f*
stenoza valvei pulmonare, 513, 542-544, 543*f*
sternocleidomastoidian (SCM), 68, 845-846
stimularea transesofagiană, 574
stimularea β-2-adrenergică, 309
strabismul, 195
Streptococ de grup B (GBS), 109, 169, 439, 684-685, 690, 693-697, 718
antibiotice pentru, 687*t*, 696
evaluarea copilului după IAP matern, 696
factori clinici de risc 694, 694*t*
infecție recurentă, 696-697
microbiologie de, 693
patogeneză, 693-694
prevenție, 694-695
sepsis cu debut tardiv, 699-700
statusul curent, 695-696
Streptococcus agalactiae, 693

Streptococul de grup B. *Vezi* Streptococul de grup B
stres hipotermic, 186
stridor, 839
studiul scheletal, 130
succesul, managementului de suport, 286-287
pentru nou-născuți, 112, 285-286
sucroză, orală, 1001, 1032
sugarii la termen
controlul temperaturii pentru, 187
hiperbilirubinemia, 340-341
managementul fluidelor la, 299
nutriția enterală pentru, 274-277
recomandări pentru alăptare, 285-286
vârsta gestațională, 79
sugarii prematuri tardivi, 79
sulfadiazină, 724, 726
sulfat de magneziu, 26-29, 31
sulfat de protamină, 606, 607*t*
sulfat feros, A*1064-1065
sulfoniluree, 323, 325, 915
sunetul, în NICU, 179-180, 1028
şunt ventriculoperitoneal, 773
supliment de cofactor, 867
suplimentarea cu fier, 622-623
suplimentarea cu fier, 622-623
suplimente de calciu, 31, 328-329, 384, 385
suportul ventilator, 401-418. *Vezi și* ventilația mecanică
supt, nonnutritiv, 1032
surfactant, 436-445
Survanta, 443t, A*1091*t*

T

tahicardia supraventriculară (SVT), 549, 567-570
tahicardie sinusală, 569-570
tahicardie ventriculară, 570
tahicardie, 567
complexul QRS îngust, 567-570, 568*f*
complexul QRS larg, 570
sinusală, 569-570
supraventriculară, 549, 567-569
tratament de urgență 573-574
ventriculară, 570
tahipnee. *Vezi* tahipneea tranzitorie a nou-născutului
tahipneea tranzitorie a nou-născutului (TTN), 432-435, 439
TAPVR. *Vezi* întoarcerea venoasă pulmonară totală anormală
TEF. *Vezi* fistula traheoesofagiană
tehnologii de reproducere asistată, 132, 139-140
temperatura, °C, 97
tensiunea arterială la cele patru extremități, 522
tensiunea arterială, maternă. *Vezi* hipertensiunea, asociată sarcinii
tensiunea arterială, neonatală, 97, 386-391
la copilul ELBW, 168
la-extremități, 522
valorile de referință, 386, 387-388*f*, 389*t*, 390-391*t*
terapia antihipertensivă
maternă, 27, 29, 31
neonatală, 391, 394*t*
terapia cu laser
pentru hemangiomul infantile, 981
pentru retinopatia de prematuritate, 991
terapia cu surfactant, A*1090-1091, A*1091*t*
în hemoragia pulmonară 479, 480
pentru aspirația de meconiu, 465
pentru displazia bronhopulmonară, 451-452
pentru sindromul de detresă respiratorie, 166, 412, 442-444, 443*t*
terapia trombolitică, 605
terapie antiretrovirală, pentru HIV, 665-666
terapie intensivă. *Vezi* unitatea de terapie intensivă neonatală
terapie intravenoasă, 1003
teratoame, 959-960
test de hiperoxie, 99, 526-530
test de stres al contracțiilor, 9
test neinvaziv prenatal (NIPT), 4, 121
test nonstres (NST), 8-10
testarea ADN, în naşterea multiplă, 133
testarea fiziologiei tiroidiene
fetale şi neonatale, 896-897, 898*t*
în timpul sarcinii, 892-893
testarea meconiului, pentru consumul de droguri, 143
testarea urinii, 372-378
pentru consumul de droguri, 143
pentru erorile înnăscute ale metabolismului, 866
teste antepartum, 8-10
teste hepatice, 865
testele D-Dimer, 591
testicul necoborât, 923, 939-940
testicule, 100
testul Apt, 590-591, 963
testul cutanat la tuberculină, 741, 742*t*
testul de eliberare a interferon gamma (IGRA), 741
testul de stimulare ACTH, 935*f*, 936, 938
testul de stimulare hCG, 938, 940
testul de stres pentru contracție (CST), 9
testul tuberculin Mantoux la nivelul pielii, 741, 742*t*
tetanos, 709, 715
tetralogia Fallot, 547-548, 547*f*, 559*t*
tiamină, A*1094, A*1094*t*
„Time out" în procedurile neonatale, 1001
timp parțial de tromboplastină (PTT), 590*t*, 591
timpul de protrombină (PT), 590*t*, 591
timpul de sângerare, 591
tirozinemia de tip I, 888
tobramicină, A*1091-1092, A*1091*t*, A*1110*t*
toleranță scăzută la glucoză, 311
tomografie computerizată
abdominală, 963
defecte de tub neural, 838
intracraniană, 761, 766
topiramat, 827
toracece, examinare fizică, 99
torsiune testiculară, 961-962
torticolis, 68, 845-846
torticolis muscular congenital (CMT), 845-846
toxicitatea oxigenului, 418, 447
Toxoplasma gondii, 720-721
toxoplasmoza, 59, 720-727
transfuzia de celule rosii din placentă, 625

transfuzia între gemeni, 54*f*, 59–60
transfuzie de schimb cu volum dublu, 309, 347-348, 686
transfuzii de sânge
pentru anemie, 619-622, 620*t*
pentru apnee, 431
pentru copiii cu greutate foarte mică la naștere, 169
pentru displazia bronhopulmonară, 455
pentru hiperbilirubinemie, 347-349, 348*f*
pentru hiperkaliemie, 309
pentru policitemie, 627-628
pentru sugarii prematuri, 620, 621*t*
reacții acute la, 580
și boala grefă-versus-gazdă, 578
și enterocolită necrotizantă, 354, 620
și infecția cu CMV, 646, 650
transmiterea bolii prin intermediul, 576-577, 577*t*
transfuzii de schimb
pentru hiperbilirubinemie, 347-349, 348*f*
pentru hiperkaliemie, 309
pentru septicemia cu debut precoce, 686
translucență nucală, 2-3, 18, 133
transmisie verticală, 641
transport aerian, 205, 212-213
transport cu avionul, 205
transportul aerian, 205
transportul aerian, BPD, 194
transportul la sol, 205
transportul neonatal, 202-213
afecțiunile cardiace și, 212, 530-532
comunicare în timpul, 211
documentația privind, 207
echipamente necesare, 205, 206-207*t*
evenimente adverse în timpul, 211
indicații pentru, 202-204
instruirea pentru, 213
managementul medical în timpul, 210-211
managementul medical înainte de, 210
medicamente utilizate în timpul, 208-209*t*
modalități de, 205
nivelurile de îngrijire și, 202, 203*t*
organizarea serviciilor, 204-207
probleme juridice în, 205-207
responsabilitățile spitalului în, 207
sosirea la NICU, 211
transportul aerian, considerații speciale în, 212-213
transpoziția marilor artere, 512, 549-551
tranziția circulatorie, neonatală, 467
tratamentul cu sodiu, renal, 368
tratamentul ex utero intrapartum (EXIT), 493, 944
traumatisme la naștere, 64-75. *Vezi și* leziunile specifice
traume la naștere, 64-75. *Vezi și* leziunile specifice
Treponema pallidum, 728
triiodtironina (T3), 893, 896-897, 898*t*
triplu edem (sindromul în oglindă), 60, 60 t, 61
trisomia 13, 121, 124*t*, 523*t*, 831
trisomia 18, 124*t*, 523*t*, 831
trisomia 21, 3, 121, 523t, 555
trombină, 595
trombocitopenia cu rază absentă (TAR), 632-633
trombocitopenia imună, 634-638
trombocitopenie aloimună neonatală (NAIT), 634-637
trombocitopenie autoimună, 635, 637-638
trombocitopenie, 630-640
cu debut precoce, 631-633, 632*f*
cu debut tardiv, 631, 633-634, 634*f*
evaluare, 631-634, 632*f*, 634*f*
imună, 634-638
incidența, 631
transfuzie de trombocite pentru 636-640, 636*t*
tromboembolism venos, 598-601
tromboembolism, venos, 598-601
trombofilie, 598, 604
tromboliza, 608-611, 610*t*, 611*t*
tromboză aortică, 602-603
tromboza arterială periferică, 603
tromboza arterială renală (RAT), 391-393
tromboză arterială, 601-603
tromboza sinovenoasă, cerebrală 599, 601
tromboza sinovinoasă, cerebrală, 599, 601, 820
tromboză venoasă portală, 601
tromboza venoasă renală (RVT), 393-395, 597, 600, 918-919, 958
tromboză venoasă, asociată cateterului 599-600
tromboza, neonatală, 595-612
anticoagularea în, 604-608
arterială, 601-603
asociată cateterismului, 599-600
diagnostic în, 603-604
epidemiologia lui, 596-597
factori de risc pentru, 597-598
fiziologia lui, 595-596
managementul, 604-612
sinovenoasă, 599, 601, 820
tablou clinic de 598-603
tromboliza pentru 608-611, 610t, 611*t*
trunchi arterial, 551, 552*f*, 560*t*
TTN. *Vezi* tahipneea tranzitorie a nou-născutului
TTTS. *Vezi* sindromul transfuzor-transfuzat
tub de drenaj toracic, 485-486, 1035
tuberculoza, 738-754
congenitală, 746-748
definiții ale, 739*t*
epidemiologia, 738-740
fetală sau neonatală, 746-750
grupuri cu risc ridicat pentru 738-740, 739*t*
managementul expunerii neonatale, 749-750
maternă, 741-746, 744*f*
sumarul punctelor cheie, 753*t*
transmisia postnatală a, 748
transmiterea și patogeneza, 740-741
tratamentul, 745-746, 748-749, 751-752*t*, A*1115*t*
vaccinul BCG pentru, 750
tuburi de alimentație, 274, 274*t*
tulburări 46 XX, 930t, 933-937
tulburări 46 XY, 930t, 933, 937-940
tulburări acido-bazice, 305-306. *Vezi și* tipuri specifice
în boala cardiacă congenitală, 532
în erorile înnăscute ale metabolismului, 867, 868-874,869*f*, 870*f*
tulburări ale ciclului ureei, 874-878
tulburări ale dezvoltării sexuale ovotesticulare, 934

tulburări ale metabolismului corpilor cetonici, 879-881, 881*f*
tulburări ale metabolismului purinic, 884
tulburări cardiace, 510-575. *Vezi* tulburări specifice
dobândit, 562
anomaliile cromozomiale, sindroamele și afecțiunile asociate 523-525*t*
bolile metabolice înăscute 859, 862*t*, 888-889
chirurgie neonatală pentru, 557-558, 559-561*t*
ecocardiografie fetală pentru, 519-521, 520-521*t*
evaluarea nou-născutului suspectat de, 521-535
incidență, 510-511
manifestări clinice de la 514-521
medicație în, 562-567
supraviețuire în, 512
tablou clinic la nou-născuți, 512-514
top cinci diagnostice, 511*t*
tulburări congenitale de glicozilare 863*t*
tulburări de coagulare, 587
tulburări de dezvoltare ale șoldului (DDH), 847-849, 848*f*
tulburări de dezvoltare sexuală (DSD), 923-941
atribuirea sexului în funcție de, 940-941
atribuirea sexului în circumstanțe imediate înainte de, 924
cauze de, 930-931*t*
definiție, 923
denumire pentru, 923, 924*t*
evaluarea medicală a nou-născutului suspectat, 927-929, 932*f*
teste diagnostice în, 929
tulburări de dezvoltare testiculară, 937-938
tulburări de dezvoltare, 118
tulburări de diferențiere gonadală, 930*t*, 933-934
tulburări izonatremice, 300-301
tulburări legate de testosteron, 937
tulburări metabolice acido-bazice, 305-306
în erorile înnăscute ale metabolismului, 867, 868-874
tulburări obstructive ale ductului biliar, 350
tulburări partiale migratorii maligne în copilărie, 823
tulburări protrombotice, moștenite, 597
tulburări tubulare renale, 398-399
tulburări vasculare, 136
tumefierea scrotală, 961-962
tumora Wilms, 960
tumori
scrotale, 962
urgențe chirurgicale pentru, 959-960
vasculare, 978-983
tumori vasculare, 978-983

U

umidificarea, 190, 969
unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU). *Vezi* condițiile specifice neonatale
colaborarea echipei în, 183
educația/sprijinul parental în, 183
externarea din, 183-184, 214-234
ghidul pentru medicamente A*1043-1097
îngrijirea pielii, 967
îngrijirea și dezvoltarea în 172-184
manevrarea, 182
mediu, 179-181, 1028-1032
mediu termic neutru în, 187, 188-190*t*, 190
sugarii ELBW, 165-171
susținerea îngrijirii în, 183
transfuzii de trombocite în, 638-640
transportul de întoarcere, 211
unități de soluție aditivă, RBC, 578-579, 579*t*
unități de soluții anticoagulante-conservanți, RBC, 578
Ureaplasma urealyticum, 447-448, 450, 457, 717
urechea(e). *Vezi și* pierderea auzului
examinarea fizică a, 103
leziuni, 63
urină
densitatea specifică 299, 372
electroliți în, 299
valori normale, 376*t*
urmărirea auzului, 196
urmărirea oftalmologică, 195-196
urobilin, 336
ursodiol, A*1092

V

V/Q raportul ventilație perfuzie, 411
vaccinul Bacille Calmette-Guérin (BCG), 750
vaccinul BCG, 750
vaccinul împotriva hepatitei B, 108, 670-671, 670*t*
vaccinul pentru varicela-zoster, 675-676
valganciclovir, 648
vancomicină, 687*t*, 695, 701-703, 706, 707, 714, 718, A*1092-1093, A*1093*t*
varicela, 674. *Vezi și* virusul varicelo-zosterian
vărsături bilioase, 945-946, 955, 964
vărsături, 945-946, 963-964
vârstă gestațională, 1, 78-79
vârsta maternă, 76, 132, 136
vârstă maternă, 76, 132, 136
vasa previa, 138
vasodilatatoare, 564-565, A*1120*t*
vasopresina (hormon antidiuretic), 301, 474, 476*t*, 507, 802
vasopresină, 474, 476t, 507
vasopresoare, 474, 475-476*t*, 506-507
vecuroniu, 417-418, A*1093, A*1104*t*
vederea. *Vezi* ochiul (ochii); retinopatia de prematuritate
venografie, 604
ventilația cu presiune limitată, 403
ventilația cu suport de presiune (PSV), 403-404, 416
ventilația neonatală nazală cu presiune pozitivă intermitentă, (NIPPV), 406
ventilație
evaluarea pulmonară, 421-424
mecanică. *Vezi* ventilația mecanică
ventilație cu frecvență înaltă (HFV), 405-406, 414-417, 487
ventilație intermitentă sincronizată, (SIMV), 165-166, 403-404, 416

ventilație mecanică neinvazivă (NIPPV), 406
ventilație mecanică, 401-418
adjuvantă, 417-418
analgezia în 1035
complicații și sechele ale acestora, 418
în ECMO, 497-498
indicații pentru, 407
mecanica pulmonară și, 411
modificarea schimburilor de gaze sangvine, 407-411, 408*t*, 410*t*
neinvazivă, 406
pentru apnee, 417
pentru displazia bronhopulmonară, 416, 418, 450-451
pentru pneumotorax, 487
pentru PPHN, 471-472
pentru scurgerea de aer, 416-417
pentru sindromul de aspirație de meconiu, 415-416, 465
pentru sindromul de detresă respiratorie, 413-415, 444-445
principiile generale ale, 401
stadiul bolii și, 411-417, 412*t*
tipuri de, 401-406
ventilație obligatorie intermitentă (IMV), 165-166, 403-404, 416
ventilație oscilantă de înaltă frecvență (HFOV), 166
ventilație pulmonară, evaluare, 421-424
ventilatoare declanșate de pacient, 403-404
ventilatoare orientate în funcție de volum, 405
ventilator cu frecvență înaltă în jet (HFJ), 405-406
ventriculostomia endoscopică a ventriculului al treilea combinată cu cauterizarea plexului coroid (ETV/CPC), 777
Vermont Oxford Network (VON), 84, 84f, 85*f*
vezico-uretero cistografia retrogradă, (VCUG), 379, 717-718, 929
veziculele de supt, 101
viabilitate, 238-239
virusul hepatitei A (HAV), 576, 577*t*, 668
virusul hepatitei B (HBV), 576, 577*t*, 643*t*, 668, 669-672
virusul hepatitei C (VHC), 576, 577*t*, 643*t*, 668, 672-673
virusul hepatitei D (VHD), 668-669
virusul hepatitei E (HVE), 643*t*, 668, 673
virusul hepatitei G (VHG), 673
virusul imunodeficienței umane (HIV), 659-668
diagnostic, 643*t*, 664-665
epidemiologie, 660-661
prevenție, 666-668
transmiterea, 576, 577*t*, 661-662
tratamentul, 665-666
virusul sincițial respirator (RSV), 193-194, 643*t*, 681-683
virusul varicelo-zoster (VZV), 643t, 674-677
virusul West Nile, 576, 577*t*
virusul Zika, 576
vitamina A injectabilă, A*1094
vitamina A, 267, 279, 449, 455
vitamina B1, A*1094, A*1094*t*
vitamina B6 (piridoxină), A*1094-1095, A*1094*t*
vitamina D, 279, 282-283, A*1095
vitamina E, 279, 455, 622, A*1095
vitamina K, 108, 304
vitamina K1, 592, A*1095-1096
vitamina(e), 263, 264*t*, 282-283
vizita rudelor, 112
volum tidal, 424
volumul sângelui, greutatea la naștere și, 625, 626*f*
volumul total de apă al copilului, 296-297
volvulus, 358, 955
VSR. *Vezi* virusului sincițial respirator

W

warfarină, 586-587, A*1104-1105*t*

Z

zgomot, în NICU, 179-180, 1028
zidovudină, 660, 663, 665-667, 726, A*1096-1097, A*1096*t*
zigozitatea, 131, 132, 133
zona zoster, 674. *Vezi și* virusul varicelo-zoster

Ghid pentru intubație și sedare

(vezi Capitolul 70 și Anexa A)

Nume: _____ Greutate: _____ kg

Completat de: _____ Data: _____

Medicamente	Doze	Doza specifică pacientului	Durata efectului	Comentarii
Medicație analgezică				
Fentanyl	IV: 1–3 μg/kg/doză		30–60 de minute	Infuzați peste 2-5 minute Poate cauza rigiditate a peretelui toracic în cazul infuzării rapide Administrați agenți de blocare neuromusculară dacă suspectați rigiditatea peretelui toracic Antidot: Naloxona
Morfină	IV: 0,05–0,1 ml/kg/doză		2–4 ore	Infuzați peste 5 minute Folosiți cu precauție la pacienții hipertensivi
Medicație sedativă				
Midazolam	I.V. 0,05-0,1 mg/kg I.M. 0,1 mg/kg Intra nazal 0,2-0,3 mg/kg (5mg/ml) concentrație		1–4 ore	Infuzați peste 2-5 minute Nu utilizați la <35 săpt. v. p.m. Utilizați 5 mg/ml concentrație pentru administrarea intra nazală Antidot Flumazenil
Agenți de blocare neuromusculară cu acțiune scurtă-utilizați doar dacă pot fi administrați adecvat pe masca facială PPV				
Recuronium	IV: 0,6–1,2 mg/kg/doză		20-40 minute (efect de vârf 30-60 secunde)	Infuzare rapidă I.V. Antidot. Neostigmina
Succinilcolina	I.V. 2 mg/kg/doză sau I.M.		4-6 minute (efect de vârf 30-60 secunde)	Administrați întotdeauna atropină înaite (în dozele de mai jos) Infuzare rapidă I.V. Nu repetați doza Nu administrați la pacienții cu istoric de boală musculo-scheletală, hiperkaliemie, afectare renală și traumă
Medicație anticolinergică				
Atropina	I.V. 0,02 mg/kg/doză		4–6 ore	Infuzați peste 1 minut Nu administrați mai mult de doza minimă pentru greutate

Mărime SET: _____ Distanța de la vârful sondei până la: ☐ nări ☐ buze _____

Ghid de dozare pentru medicația neonatală de urgență

Nume: _____ Greutatea: _____ kg

Completat de: _____ Data: _____

Medicația folosită în sala de naștere Administrare NRP

Medicamente	Doze	Doza specifică pacientului	Indicații	Comentarii
Epinefrina I.V. **1:10.000 = 0,1 mg/ml** SET 1:100 = 1 mg/ml	0,01-0,03 mg/kg/doză I.V. 0,05-0,1 mg/kg pe SET		Asistolie sau bradicardie severă (FC <60)	Repetați PRN la fiecare 3-5 minute A nu se administra intra arterial Nu amestecați cu $NaHCO_3$
Expansiune volemică **Soluție salină normală sau sânge integral PRBC**	10 ml/kg I.V Infuzați peste 5-10 minute		În pierderile de sânge cunoscute sau suspectate și în bradicardia neresponsivă la manevrele de resuscitare	
Glucoza $D_{10}W$	2 mg/kg I.V.		Hipoglicemie	Administrare lentă exceptând cazurile de urgență
Naloxona (Narcan) **0,4 mg/ml** **a se vedea Capitolul 70**	0,1 mg/kg pentru expunerea acută la opioide I.V. SET, IM, SQ Administrați pe SET 2 × doza I.V.		Dependența de narcotice	Administrați PRN la fiecare 2-3 minute dacă este necesar repetați doza la 20-60 minute IM sau SQ absorpție întârziată în caz de hipoperfuzie
Bicarbonat de sodiu **0,5 mEq/ml**	1-2 mEq/kg I.V. **(nu dați pe SET)** Infuzați I.V. peste 2 minute		Acidoză metabolică pentru stabilirea ventilației adecvate	Administrați lent la nou-născuții prematuri în afara situațiilor de urgență
Calciu gluconic 10% **100 mg/ml** **Recomandări de diluție** **50 mg/ml pe CVL** **200 mg/ml pe PIV**	100-200 mg/kg I.V. Infuzați peste 10 minute		Hipocalcemia simptomatică sau hiperkaliemia	Opriți infuzarea dacă FC <100

- I.V. administrarea intravenoasă este întotdeauna preferată
- SET sondă endotraheală

Pediatrie/Neonatologie

UN MANUAL LIPPINCOTT

Ghid Practic de Neonatologie Cloherty și Stark

EDIȚIA A OPTA

Eric C. Eichenwald, MD
Anne R. Hansen, MD, MPH
Camilia R. Martin, MD, MS
Ann R. Stark, MD
Simona V. Vlădeanu, MD, PhD

Concis și ușor de parcurs, acest ghid popular a oferit timp de șapte ediții o abordare practică a tuturor problemelor de diagnostic și conduită terapeutică ale nou-născutului. Ediția a opta a *Ghidului Practic de Neonatologie Cloherty și Stark* menține tradiția excelenței, oferind medicilor din NICU, doctorilor cu specialitate neonatal-perinatală, rezidenților și asistentelor acces rapid la informații clinice cheie, actualizate cu cele mai noi descoperiri din domeniu. Scrisă într-un format ușor de urmărit, această ediție revizuită masiv acoperă abordările curente, practice ale evaluării și managementului condițiilor de rutină și complexe întâlnite la făt și nou-născut.

- Puncte cheie noi la fiecare capitol oferă indicații de orientare suplimentare.
- Capitole noi despre hidropsul fetal non-imun și anomaliile vasculare.
- O secțiune nouă și îmbunătățită de edocrinologie pentru acces mai ușor.
- Secțiunile cu suport pentru familie includ alăptarea, dezvoltarea, doliul, precum și dilemele etice și de luare a deciziilor.
- Ghiduri de intubare/sedare și un ghid de resuscitare neonatală pe coperțile interioare pentru referință rapidă.
- Scris de autori experți din clinici de prestigiu din S.U.A.

Original English edition
published by Wolters Kluwer

ISBN 978-606-94575-7-3

